

Certolizumab Pegol – Pegyliertes anti-TNF α Fab'-Fragment mit schneller Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis

C. Müller-Löbnitz

Mit Kommentar von Prof. Dr. H. Burkhardt

Med. Klin.II, Abt. Rheumatologie, J.W. Goethe-Universität Frankfurt a.M.

ZUSAMMENFASSUNG

Certolizumab Pegol ist das einzige pegylierte anti-TNF α Fab'-Fragment zur subkutanen Anwendung bei rheumatoider Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis. Der Antikörper enthält keine Fc-Region, die in vitro mit Apoptose, Komplementaktivierung und zytotoxischen Effekten assoziiert ist. Die Bindung an Polyethylenglykol verlängert die Halbwertszeit und macht die Substanz stabiler und wasserlöslicher, so dass eine subkutane Behandlung in 2- oder 4-wöchigen Intervallen möglich ist.

Die RAPID-Studien untersuchten Certolizumab Pegol 200 mg alle 2 Wochen nach Initialtherapie von 400 mg in Woche 0, 2 und 4 subkutan in Kombination mit Methotrexat in der Indikation rheumatoide Arthritis. Rund zwei Fünftel der Certolizumab Pegol-Patienten hatten nach 24 Wochen ein ACR50-Ansprechen. Bereits nach einer Woche sprachen signifikant mehr Patienten an als mit Placebo. Certolizumab Pegol hemmte die radiologische Progression der Gelenkveränderungen und reduzierte die Krankheitsaktivität (DAS28).

Bei axialer Spondyloarthritis reduzierte Certolizumab Pegol subkutan (200 mg alle 2 Wochen/400 mg alle 4 Wochen nach Initialtherapie mit 400 mg in Woche 0, 2 und 4) die Symptome bei guter Verträglichkeit schnell und effektiv. Bereits in Woche 1 hatten signifikant mehr Certolizumab Pegol-Patienten ein ASAS20-Ansprechen als mit Placebo. Nach 12 Wochen betragen die ASAS20-Ansprechraten mit 200 mg/2 Wochen bzw. 400 mg/4 Wochen Certolizumab Pegol 57,7% bzw. 63,6% versus 38,3% mit Placebo ($p < 0,001$). Das Ansprechen auf Certolizumab Pegol war vom radiologischen Ausgangsbefund unabhängig, Patienten mit Spondylitis ankylosans und Patienten mit radiologisch negativer axialer Spondyloarthritis profitierten in vergleichbarer Weise.

Bei Psoriasis-Arthritis war Certolizumab Pegol subkutan (200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen nach Initialtherapie mit 400 mg in Woche 0, 2 und 4) ebenfalls schnell wirksam und effektiv: In Woche 12 hatten 58,0% bzw. 51,9% der Patienten ein ACR20-Ansprechen im Vergleich zu 24,3% mit Placebo ($p < 0,001$). Bis Woche 24 erreichten 74% der Patienten einen PASI50 und 47% einen PASI90, die zur Baseline einen Befall von wenigstens 3 % der Körperoberfläche aufwiesen. Häufigkeit und Schweregrad von Enthesitis und Daktylitis nahmen im Vergleich zu Placebo signifikant ab.

Certolizumab Pegol wurde allgemein gut vertragen. Häufigste Nebenwirkungen in allen Zulassungsstudien waren Infektionen.

Schlussfolgerung: Certolizumab ist eine verträgliche und effektive Behandlungsoption für rheumatoide Arthritis, axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis. Innerhalb weniger Wochen führt Certolizumab zu einer deutlichen Reduktion der Symptomatik.

Schlüsselwörter: anti-TNF α Fab'-Fragment · RAPID-Studie 1 · RAPID-Studie 2 · REALISTIC-Studie · mTSS

1. Einleitung

Die Einführung biologischer, gegen TNF α gerichteter Therapien in die Behandlung rheumatischer Erkrankungen bedeutete einen erheblichen Fortschritt. Vielen Patienten, die auf antirheumatische Basistherapien nicht oder nicht mehr ansprechen, kann mit diesen Substanzen effektiv geholfen werden. Allerdings gibt es nach wie vor Patienten, die auch auf eine Anti-TNF-Behandlung nur unzureichend reagieren, nach anfänglichen Erfolgen erneut progredient werden oder aufgrund von Verträglichkeitsproblemen nicht mit diesen Substanzen behandelt werden können. Deshalb besteht nach wie vor ein großer Bedarf für neue, modifizierte biologische Substanzen mit gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Mit Certolizumab Pegol steht seit 2009 das erste und bisher einzige pegylierte, Fc-freie anti-TNF α Fab'-Fragment für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zur Verfügung. Dieser Antikörper enthält nur das antigenbindende Fragment. Die Fc-Region, die in vitro zur Komplementaktivierung führte und zytotoxische Effekte vermittelte (antikörperabhängige T-Zell-vermittelte Zelltoxizität) wurde entfernt.¹ Durch die Bindung des Fab'-Fragments an Polyethylenglykol (PEG) wurde die Halbwertszeit erheblich verlängert. Die Bindung an PEG macht die Substanz stabiler gegen mechanische und temperaturbedingte Einflüsse und erhöht die Wasserlöslichkeit. Certolizumab Pegol kann subkutan verabreicht werden.

Die European League Against Rheumatism (EULAR) hat in ihren aktuellen Empfehlungen das Erreichen einer Remission oder einer möglichst geringen Krankheitsaktivität als Behandlungsziele bei rheumatoider Arthritis festgelegt und empfiehlt außerdem eine regelmäßige, engmaschige Kontrolle der Krankheitsaktivität.² Das möglichst frühzeitige Erreichen dieser Ziele trägt dazu bei, langfristig Gelenkdestruktionen und Behinderungen zu vermeiden. Certolizumab Pegol erfüllt diese Anforderungen.

Es ist mit einem schnellen Ansprechen assoziiert, was zu einer raschen und spürbaren Erhöhung der Lebensqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis führt. Ein Großteil spricht innerhalb der ersten 6 Wochen auf die Behandlung an, bereits nach 12 Wochen lässt sich zuverlässig beurteilen, ob eine Fortsetzung der Therapie mit der Substanz indiziert ist.

Ende 2013 wurde Certolizumab Pegol auch für die axiale Spondyloarthritis und die Psoriasis-Arthritis zugelassen. In diesen beiden Indikationen sind Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Certolizumab Pegol mit dem Profil bei rheumatoider Arthritis vergleichbar, Certolizumab Pegol zeichnet sich hier ebenfalls durch eine schnell einsetzende, hohe Wirksamkeit aus.

Der vorliegende Review fasst die aktuelle Literatur zum Einsatz von Certolizumab Pegol bei rheumatischen Erkrankungen zusammen und analysiert den Nutzen für die Patienten. Ein besonderer Focus liegt auf dem RAPID-Studienprogramm und der Wirksamkeit und Verträglichkeit in den neu zugelassenen Indikationen axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis.

2. Rheumatoide Arthritis

2.1. Das RAPID-Studienprogramm

Die Basis für die Zulassung von Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bildeten die randomisierten, doppelblinden, internationalen, multizentrischen RAPID-Studien (RAPID-1³ und RAPID-2⁴). In beiden Studien führte die Behandlung mit Certolizumab Pegol zusätzlich zu Methotrexat zu einem schnellen Rückgang der Symptome, zum Stopp der Progression der strukturellen Gelenkdestruktionen und zu einer Verbesserung der körperlichen Funktion im Vergleich zu Placebo plus Methotrexat.

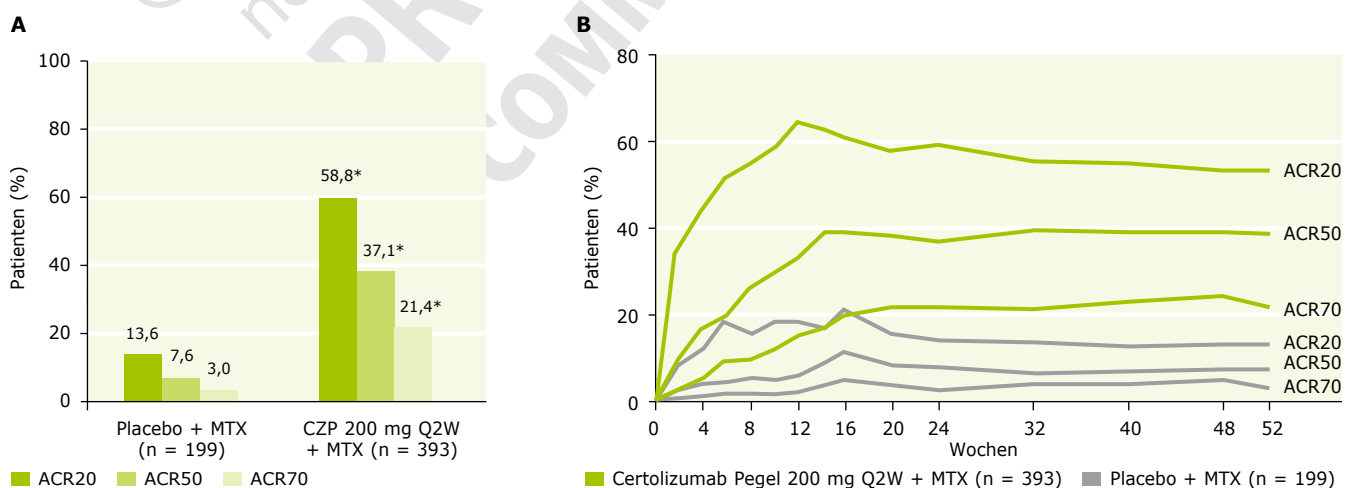


Abbildung 1. A. ACR20/50/70-Ansprechraten nach 24 Wochen mit 200 mg Q2W Certolizumab Pegol bzw. Placebo in RAPID-1.

B. ACR20/50/70-Ansprechraten während des 52-wöchigen Verlaufs der RAPID-1-Studie.³ * $p < 0,001$

In RAPID1/2 wurden Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis seit 6 Monaten bis 15 Jahren im Verhältnis 2:2:1 zu 400 mg Certolizumab Pegol plus Methotrexat subkutan in Woche 0, 2 und 4 gefolgt von 200 mg oder 400 mg Certolizumab Pegol alle 2 Wochen plus Methotrexat oder Placebo plus Methotrexat randomisiert. Für alle Patienten war eine mehr als 6-monatige Vorbehandlung mit Methotrexat mit mindestens 2-monatiger stabiler Dosierung ≥ 10 mg/Woche vor Studienbeginn gefordert. Patienten mit Biologika-Behandlung in den vorausgegangenen 6 Monaten (Etanercept oder Anakinra in den letzten 3 Monaten) wurden ausgeschlossen.

Primäre Endpunkte der RAPID-1-Studie waren die ACR20-Ansprechrates nach 24 Wochen und die mittlere Veränderung des Gesamt-Sharp-Scores modifiziert nach van der Hejde (mTSS) bis Woche 52. Primärer Endpunkt der RAPID-2-Studie war das ACR20-Ansprechen nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren ACR50/70 und ebenfalls die Veränderung des radiologischen Befundes (mTSS), der SF 36 und individuelle ACR-Variablen. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem 28-Gelenke Krankheitsaktivitäts-Score 4 (DAS28 (ESR)) erfasst.

RAPID 1

Die 52-wöchige RAPID-1-Studie schloss 982 Patienten ein, 199 erhielten Placebo plus Methotrexat, 393 Certolizumab Pegol 200 mg plus Methotrexat und 390 Certolizumab Pegol 400 mg plus Methotrexat in der Erhaltungstherapie.³ Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten der drei Gruppen waren vergleichbar. Die Patienten waren durchschnittlich 52 Jahre alt, die mittlere Krankheitsdauer betrug ca. 6 Jahre und die durchschnittlichen wöchentlichen Methotrexat-Dosen lagen bei etwa 13 mg. Die mittlere Zahl schmerzhafter Gelenke lag zwischen 29,8 und 31,1 (68 tender/66 swollen joint-count)

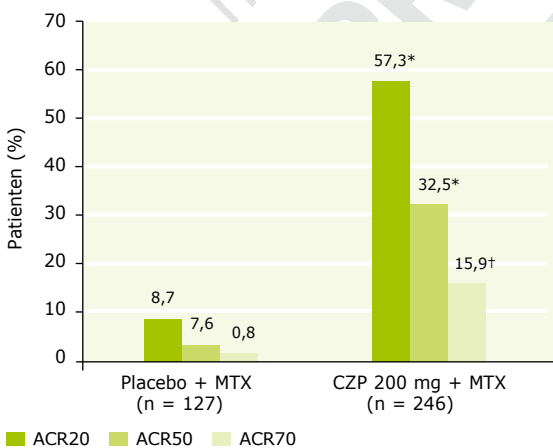


Abbildung 2. ACR20/50/70-Ansprechrates mit Placebo im Vergleich zu Certolizumab Pegol 200 mg Q2W nach 24 Wochen in RAPID-2 * $p < 0,001$, † $p \leq 0,01$

der mediane DAS28 (ESR) betrug 6,9–7,0 bei einem Minimum von 4,3 und einem Maximum von 9,1. 64,9 % der Certolizumab Pegol 200 mg-Patienten, aber nur 21,6 % der Placebo-Patienten schlossen die Studie ab. Etwa drei Fünftel der Placebo-Patienten brachen die Studie nach 16 Wochen wegen fehlendem ACR20-Ansprechen ab, mit Certolizumab Pegol 200 mg waren es etwa ein Fünftel der Patienten

Schnelles Ansprechen

Certolizumab Pegol 200 mg alle 2 Wochen reduzierte bei den Patienten die Symptome der rheumatoiden Arthritis im Vergleich zu Placebo signifikant (**Abbildung 1A**): 58,8 % der Patienten hatten nach 24 Wochen ein ACR20-Ansprechen (primärer Endpunkt) im Vergleich zu 13,6 % der Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Die ACR50 und ACR70-Ansprechrates waren ebenfalls signifikant besser als mit Placebo. Bereits in Woche 1 nach der ersten Injektion erreichten signifikant mehr Certolizumab Pegol-Patienten ein ACR20-Ansprechen als mit Placebo. Die ACR20-Ansprechrates stieg bis Woche 12 an und wurde danach bis Woche 52 aufrechterhalten (**Abbildung 1B**).

Die ACR-Einzelkomponenten verbesserten sich ab Woche 1 signifikant gegenüber Placebo. Die Unterschiede nahmen bis Woche 12 weiter zu und blieben auch nach 24 bzw. 52 Wochen im Vergleich zu Placebo signifikant.

Der DAS28 (ESR) war nach 52 Wochen mit 200 mg alle 2 Wochen Certolizumab Pegol signifikant besser als mit Placebo (im Mittel -3,3 vs. -2,4 ($p < 0,001$)). Certolizumab Pegol verbesserte auch die körperliche Funktion signifikant im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung war bereits in Woche 1 evident und bestand bis Woche 52 fort.

Radiologie

Certolizumab Pegol hemmte die radiologische Progression der Gelenkdestruktionen nach 24 und 52 Wochen signifikant stärker als Placebo. Nach 52 Wochen betrug die mTSS-Veränderungen mit 200 mg Certolizumab Pegol 0,4 im Vergleich zu 2,8 mit Placebo ($p < 0,001$). Die mTSS-Subscores (Erosions-Score und Gelenkspaltverengungs-Score) verschlechterten sich mit Certolizumab Pegol nach 24 und 52 Wochen signifikant geringer als mit Placebo (Erosionsscore $p < 0,001$; Gelenkspaltverengungs-Score $p < 0,01$). Wie eine Post hoc-Analyse zeigte, waren 69,0 % der 200 mg Certolizumab Pegol-Patienten radiologisch nicht progredient verglichen mit 51,9 % der Placebo-Patienten ($p \leq 0,05$).

RAPID 2

Die 24-wöchige RAPID-2-Studie schloss 619 Patienten ein, 127 erhielten Placebo plus Methotrexat, 246 Certolizumab Pegol 200 mg plus Methotrexat und 246 Certolizumab Pegol 400 mg alle 2 Wochen plus Methotrexat.⁴ Lediglich 17 Placebo-Patienten (13,4 %) aber 174 (70,7 %) Certolizumab Pegol 200 mg-Patienten schlossen die Studie ab. 79,5 % der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen fehlenden ACR20-Ansprechens nach 16 Wochen

ab verglichen mit 19,9% unter 200 mg Certolizumab Pegol.

Signifikant mehr 200 mg Certolizumab Pegol- als Placebo-Patienten hatten nach 24 Wochen ein ACR20-Ansprechen (57,3% vs. 8,7%; $p < 0,01$, **Abbildung 2**). Ein ACR20-Ansprechen wurde mit Certolizumab Pegol bereits in Woche 1 beobachtet. Die Ansprechrates nahm bis zur 12. Woche zu und wurde bis Woche 24 aufrechterhalten. Die ACR50/70 Ansprechrates waren ebenfalls signifikant höher ($p \leq 0,01$). Bereits nach einer Woche war die Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke mit Certolizumab Pegol signifikant geringer als mit Placebo. Der DAS28 verbesserte sich gegenüber dem Ausgangswert zu allen Zeitpunkten mit Certolizumab Pegol stärker als mit Placebo.

Die körperliche Funktion war mit Certolizumab Pegol ab Woche 1 signifikant und ab Woche 2 klinisch bedeutsam verbessert im Vergleich zu Placebo (200 mg Certolizumab Pegol 57% der Patienten versus 11% mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen in Woche 24). Certolizumab Pegol führte auch zu einer signifikant größeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Placebo.

Radiologie

Die mittlere radiologische Progression (mTSS) nach 24 Wochen war mit 200 mg Certolizumab Pegol (0,2) signifikant geringer als mit Placebo (1,2; $p \leq 0,01$). Die mittleren Erosionsscore-Veränderungen betragen mit 200 mg Certolizumab Pegol 0,1 im Vergleich zu 0,7 mit Placebo ($p \leq 0,01$). Die JSN-Veränderungen (Joint Space Narrowing) waren mit 200 mg Certolizumab Pegol ebenfalls signifikant geringer als mit Placebo (0,1 vs. 0,5; $p \leq 0,01$).

Patientenberichtete Outcomes

Eine gesonderte Auswertung analysierte die patientenberichtete Outcomes der RAPID-2-Studie anhand von 6 Parametern (Schmerzen; allgemeine Beurteilung der Krankheitsaktivität [jeweils mit 100 mm visuellen Analogskalen], körperliche Funktion [HAQ-DI], Fatigue [Fatigue Beurteilungs-Skala, FAS] und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem SF 36 (mentaler SF-36-Summenscore [MCS] und körperlicher SF-36-Summenscore [PCS]).⁵

Certolizumab Pegol plus Methotrexat reduzierte bereits ab der ersten Behandlungswoche Schmerzen, Krankheitsaktivität, Fatigue und verbesserte die körperliche Funktion im Vergleich zu Placebo plus Methotrexat statistisch signifikant und klinisch bedeutsam. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war mit Certolizumab Pegol ab der ersten Untersuchung in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert signifikant besser als mit Placebo. Die Reduktion von Schmerzen, Krankheitsaktivität und Fatigue sowie die Verbesserungen von gesundheitsbezogener Lebensqualität (MCS, PFS, SF-36-Einzeldomänen; **Abbildung 3**) und körperlicher Funktion im Vergleich zu Placebo bestanden bis Woche 24 fort ($p < 0,001$).

In RAPID-1 und RAPID-2 steigerte Certolizumab Pegol plus Methotrexat auch die Arbeitsproduktivität im Vergleich zu Placebo plus Methotrexat signifikant.⁶ Pro Jahr führte Certolizumab Pegol 200 mg plus Methotrexat zu einem durchschnittlichen Gewinn von fast 42 vollen Arbeitstagen. Zusätzlich wurde die Zahl der Tage mit eingeschränkter Arbeitsproduktivität um jährlich knapp 30 reduziert.

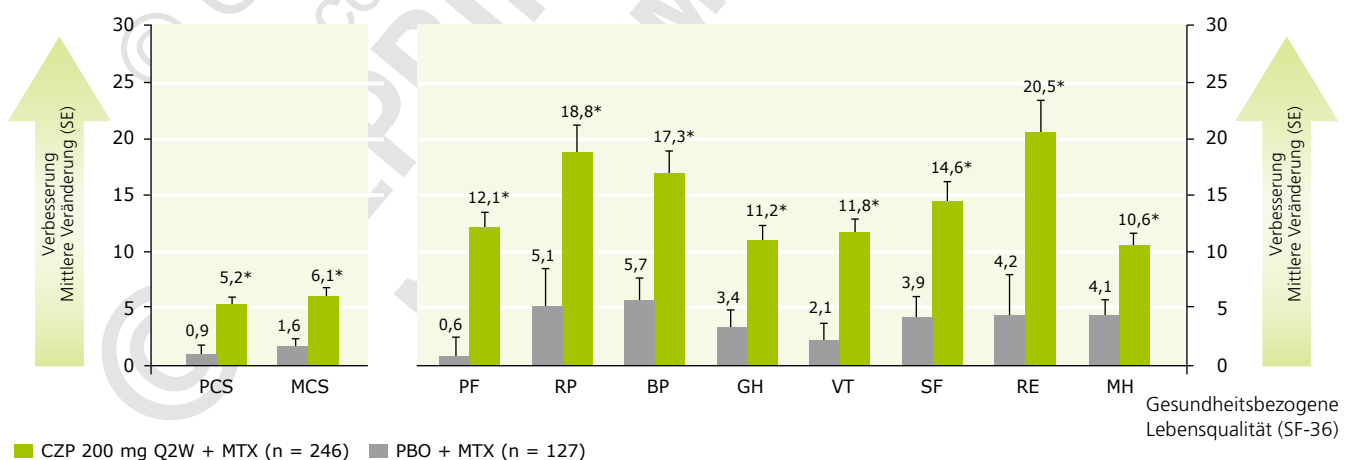


Abbildung 3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der RAPID-2-Studie mit 200 mg Certolizumab Pegol Q2W versus Placebo⁵

* $p < 0,001$ Certolizumab Pegol versus Placebo

PCS: Summenscore der körperlichen SF-36-Komponenten

MCS: Summenscore der mentalen SF-36-Komponenten

PF: Körperliche Funktionen

RP: Körperliche Rolle

BP: Körperliche Schmerzen

GH: Allgemeine Gesundheit

VT: Vitalität

SF: Soziale Funktionen

RE: Emotionale Rolle

MH: Mentale Gesundheit

SE: standard error

2.2. Monotherapie

Die 12-wöchige doppelblinde REALISTIC-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Certolizumab Pegol in einer breiten Population von Patienten mit rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf wenigstens ein Basistherapeutikum.⁷ 1.063 Patienten wurden im Verhältnis 4:1 zu 400 mg Certolizumab Pegol in Woche 0, 2 und 4 gefolgt von 200 mg Certolizumab Pegol alle 2 Wochen (n = 851) oder Placebo (n = 212) randomisiert.

Primärer Endpunkt war das ACR20-Ansprechen nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren ACR50/70-Ansprechen, Reduktion der Krankheitsaktivität (DAS28[CRP]), Verbesserung der ACR-Einzelkriterien, ACR20-Ansprechraten entsprechend Methotrexat-Therapie bei Studienbeginn, frühere Anti-TNF-Therapie und Krankheitsdauer (< 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre).

In Woche 12 betrug die ACR20-Ansprechraten 51,1% mit Certolizumab Pegol und 25,9% mit Placebo (p < 0,001). Der Certolizumab Pegol-Effekt setzte schnell ein, ab der ersten Untersuchung nach 2 Wochen waren die ACR20/50-Ansprechraten mit Certolizumab Pegol signifikant höher. Außerdem verbesserte Certolizumab Pegol alle ACR-Einzelkomponenten ab Woche 2 signifikant stärker als Placebo.

Der DAS28(CRP) war in Woche 2 mit Certolizumab Pegol signifikant niedriger als mit Placebo (p < 0,001, **Abbildung 4**). In Woche 12 erreichten 81,1% der Certolizumab Pegol-Patienten eine DAS28(CRP)-Verbesserung ≥ 1,2 verglichen mit 56,5% unter Placebo. Eine DAS28(CRP)-Remission wurde in Woche 12 bei 16% der Certolizumab Pegol- und 5,7% der Placebo-Patienten beobachtet. Die Verbesserungen der körperlichen Funktion waren mit Certolizumab Pegol an allen

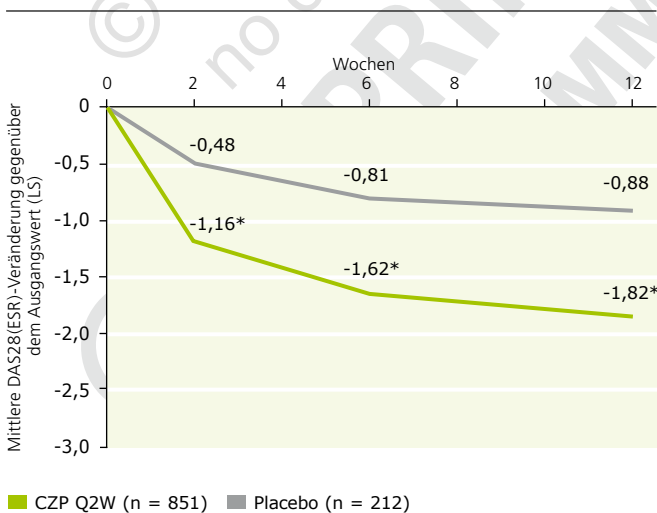


Abbildung 4. Signifikante Verbesserung des DAS28 (ESR) mit Certolizumab Pegol in der „Realistic“ Phase IIIb-Studie⁷

* p < 0,001 vs. Placebo, LS: least squares

Untersuchungszeitpunkten (Woche 2, 6 und 12) signifikant größer als mit Placebo (p < 0,001).

Die Wirksamkeit vom Certolizumab Pegol war unabhängig von vorausgegangener Anti-TNF-Therapie, begleitender Methotrexat-Therapie und Krankheitsdauer.

2.3. Verträglichkeit

Certolizumab Pegol erwies sich in den Studien bei rheumatoider Arthritis als gut verträglich. In einer kombinierten Analysen von 10 randomisierten kontrollierten Studien mit Certolizumab Pegol bei rheumatoider Arthritis und mehreren offenen Verlängerungsstudien flossen die Daten von 4.049 Certolizumab Pegol-Patienten mit insgesamt 9.277 Patientenjahren ein, davon 2.965 Patienten mit 1.302 Patientenjahren aus randomisierten kontrollierten Studien.⁸ Hinzu kamen 1.137 Placebo-Patienten mit 373 Patientenjahren.

In den randomisierten Studien betrug die Inzidenz unerwünschter Ereignisse mit Certolizumab Pegol 335,9/100 Patientenjahre verglichen mit 362,3 Ereignissen in der Placebogruppe. Die zusätzliche Berücksichtigung der offenen Verlängerungsstudien ergab eine Inzidenzrate von 188,8. Eine weitere kombinierte Verträglichkeitsanalyse zeigte darüber hinaus, dass mit Certolizumab Pegol Schmerzen an der Injektionsstelle selten sind (≤ 3 neue Fälle/ 100 Patientenjahre).⁹

In der randomisierten Phase von RAPID-1 betrug die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse pro 100 Patientenjahre 125,9 mit Placebo und 96,6 bzw. 94,6 mit 200/400 mg Certolizumab Pegol.³ Infektionen führten zwar in den Certolizumab Pegol-Gruppen häufiger zum Abbruch der Behandlung als mit Placebo, die Häufigkeit infektiöser unerwünschter Ereignisse war jedoch in den Behandlungsgruppen vergleichbar (56–58 pro 100 Patientenjahre). Schwere Infektionen traten unter Certolizumab Pegol etwas häufiger auf als unter Placebo (5,3–7,3 versus 2,2 pro 100 Patientenjahre).

In RAPID-2 wurden in allen drei Studiengruppen bei etwa der Hälfte der Patienten unerwünschte Ereignisse dokumentiert.⁴ Am häufigsten waren Harnwegsinfektionen, Hämaturie, Bakteriurie in der Placebogruppe, sowie Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Hypertonie und Kopfschmerzen unter Certolizumab Pegol beobachtet worden. Schwere infektiöse unerwünschte Ereignisse gab es bei keinem Placebo-Patienten, jedoch bei 3,2% (n = 8) und 2,4% (n = 7) der Certolizumab Pegol 200/400 mg-Patienten.

In der REALISTIC-Studie wurden in der Certolizumab Pegol und der Placebo-Gruppe vergleichbare Anteile unerwünschter Ereignisse (67,5% vs. 61,7% der Patienten) und schwerer unerwünschter Ereignisse (6,1% bzw. 5,7%) beobachtet.⁷ Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse waren Infektionen (2,2% bzw. 1,9%). Bei 4,7% (n = 40) der Certolizumab Pegol- und 3,8% (n = 8) der Placebopatienten führten unerwünschte Ereignisse zum Studienabbruch.

3. Axiale Spondyloarthritis

Certolizumab Pegol reduziert die Symptome der axialen Spondyloarthritis bei guter Verträglichkeit schnell und effektiv. Das zeigen die 24-Wochen-Ergebnisse der laufenden 204-wöchigen RAPID-axSPA-Studie.¹⁰

In RAPID-axSPA wurden 325 Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis im Verhältnis 1:1:1 zu 200 mg Certolizumab Pegol alle 2 Wochen (n = 111), 400 mg Certolizumab Pegol alle 4 Wochen (n = 107) oder Placebo (n = 107) randomisiert. Die Behandlung wurde in beiden Verumgruppen mit 400 mg Certolizumab in Woche 0, 2 und 4 eingeleitet. Die Patienten hatten seit ≥ 3 Monaten anhaltende Rückenschmerzen, erfüllten die ASAS-Kriterien¹¹ für axiale Spondyloarthritis, hatten eine aktive Erkrankung (Bath Spondylitis ankylosans Krankheitsaktivitätsindex [BASDAI] ≥ 4 plus Schmerzen ≥ 4 auf einer von 0–10 reichenden numerischen Beurteilungs-Skala). Alle Patienten mussten auf wenigstens ein nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben.

Primäres Studienziel war das ASAS20-Ansprechen in Woche 12, definiert als eine Verbesserung $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit folgender Parameter in 3 von 4 Domänen: Allgemeine Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Schmerz (spinaler NRS-Score [Numeric Rating Scale]), Funktion (Bath Spondylitis ankylosans Funktionsindex [BASFI]), Entzündung (Morgensteifigkeit) und keine Verschlechterung um $\geq 20\%$ oder eine NRS-Einheit in der vierten ASAS-Domäne. Wichtige sekundäre Endpunkte waren ASAS20 nach 24 Wochen, BASFI-, BASDAI- und Bath Spondylitis ankylosans Metrology Index (BASMI) linear- und Spondylitis ankylosans Krankheitsaktivitäts-Score (ASDAS). Von den 325 randomisierten Patienten erfüllten 178 nach Auswertung der Röntgenbefunde die modifizierten New York-Kriterien (mNY) für Spondylitis ankylosans. In der Spondylitis ankylosans-Population waren – wie erwartet – die Männer in der Überzahl, während bei den Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis die Geschlechterverteilung in etwa gleich war.

Wirksamkeit

In Woche 12 erreichten statistisch signifikant mehr Certolizumab Pegol-Patienten ein ASAS20-Ansprechen als Placebo-Patienten (200 mg: 57,7%; 400 mg: 63,6%; Placebo: 38,3% [$p = 0,004$ und $p < 0,001$]). Das signifikant bessere ASAS20-Ansprechen mit Certolizumab Pegol wurde bereits in Woche 1 beobachtet und hielt bis Woche 24 an (**Abbildung 5**).

Die Certolizumab Pegol-Behandlung führte in Woche 12 in beiden Certolizumab Pegol-Armen auch zu signifikanten Verbesserungen von BASFI, BADAI, BASMI und ASDAS im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Ein höherer Anteil der Certolizumab Pegol- als der Placebo-Patienten erreichte nach 12 Wochen ein BASDAI50-Ansprechen ($p < 0,001$). Eine inaktive Krankheit gemäß ASDAS hatten nach 12 Wochen 25,2% und

20,6% der 200/400 mg-Certolizumab Pegol-Patienten im Vergleich zu 0,0% der Placebo-Patienten.

Spondylitis ankylosans versus nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Das Ansprechen auf Certolizumab Pegol war unabhängig vom radiologischen Befund. Nach 12 Wochen hatten 56,9% bzw. 64,3% der 200/400 mg Certolizumab Pegol-Patienten mit Spondylitis ankylosans ein ASAS20-Ansprechen im Vergleich zu 36,8% mit Placebo ($p < 0,05$). Von den Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis sprachen unter 200/400 mg Certolizumab Pegol nach 12 Wochen 58,7%/62,7% an, mit Placebo waren es 40% ($p = \text{NS}$ bzw. $p < 0,05$). Die logistische Regressionsanalyse zeigte beim primären Endpunkt keinen unterschiedlichen Behandlungseffekt bei Spondylitis ankylosans und bei nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis. Die signifikanten Behandlungseffekte bestanden bis Woche 24 in beiden Teil-Populationen fort. Signifikante Verbesserungen von BASFI und BASDAI wurden ebenfalls in beiden Teil-Populationen nach 24 Wochen mit Certolizumab Pegol im Vergleich zu Placebo dokumentiert.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse waren in den Certolizumab Pegol-Gruppen und unter Placebo vergleichbar häufig. Zusammenhänge mit der Studienmedikation wurden von den Prüfern generell nicht gesehen. Am häufigsten waren Nasopharyngitiden (8,8% mit Certolizumab Pegol; 6,5% mit Placebo) und Entzündungen der oberen Atemwege (4,0% mit Certolizumab Pegol, 2,8% mit Placebo). Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten (je 4,7% unter Certolizumab Pegol und Placebo). 2,2% der Certolizumab Pegol-Patienten und 1,9% der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Todesfälle wurden nicht berichtet.

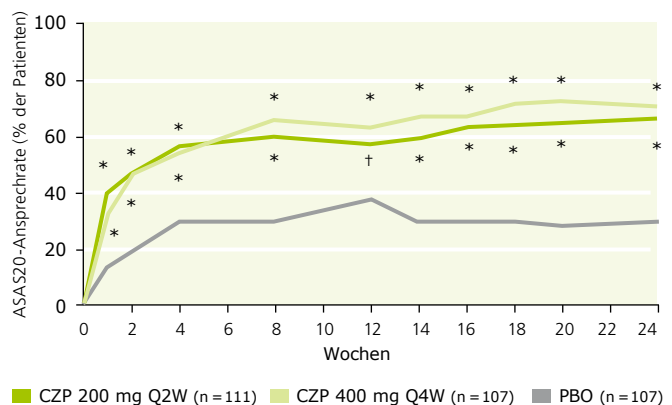


Abbildung 5. ASAS20 Ansprechen von Patienten mit axialer Spondyloarthritis auf Certolizumab Pegol.¹⁰

* $p < 0,001$, + $p = 0,004$ vs. Placebo

4. Psoriasis-Arthritis

Certolizumab Pegol führt zu einer schnellen Besserung der Psoriasis-Arthritis-Symptome einschließlich Arthritis, Enthesitis, Daktylitis und Hautläsionen bei guter Verträglichkeit. Das zeigen die 24-Wochen-Ergebnisse der laufenden 158-wöchigen RAPID-PsA-Studie.¹²

Die Studie randomisierte 409 erwachsene Patienten mit einer seit mindestens 6 Monaten bestehenden Psoriasis-Arthritis entsprechend den Klassifikations-Kriterien für Psoriasis-Arthritis (CASPAR) im Verhältnis 1:1:1 zu 200 mg Certolizumab Pegol alle 2 Wochen (n = 138), 400 mg Certolizumab Pegol alle 4 Wochen (n = 135) oder Placebo (n = 136). Die Behandlung wurde in beiden Verumgruppen mit 400 mg Certolizumab in Woche 0, 2 und 4 eingeleitet. Die doppelblinde Behandlung erfolgte bis Woche 24, anschließend wurde die Behandlung dosisverblindet und ab Woche 48 offen fortgesetzt. Die Patienten mussten eine aktive Gelenkerkrankung mit mindestens 3 geschwollenen und mindestens 3 schmerzhaften Gelenken aufweisen sowie eine Blutkörper-Senkungsgeschwindigkeit ≥ 28 mm/h oder ein erhöhtes CRP haben. Außerdem mussten psoriatische Hautläsionen aktuell oder anamnestisch vorliegen und mindestens eine Basistherapie versagt haben.

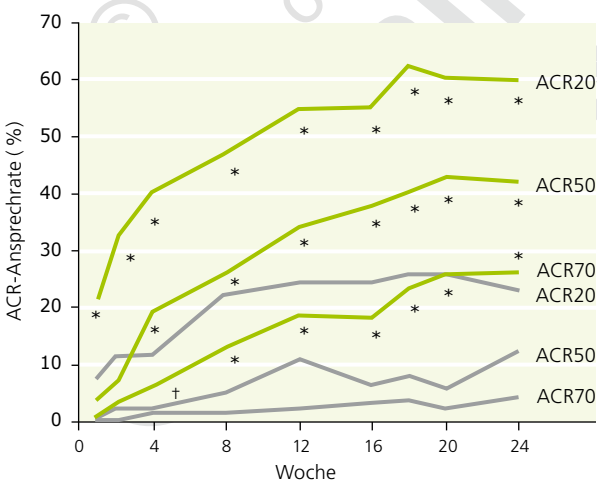
Primärer Endpunkt war das ACR20-Ansprechen nach 12 Wochen basierend auf dem HAQ-DI. Primärer radiologischer Endpunkt waren die mTSS-Veränderungen (van der Heijde modifizierter mTSS) nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren ACR20-Ansprechen nach 24 Wochen, HAQ-DI-Veränderungen und eine 75%ige Reduktion des Psoriasis Area- und Schweregrads-Index (PASI75) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24.

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten waren in den drei Gruppen gut vergleichbar. Bei den meisten Patienten waren mehr als 3% der Körperoberfläche von der Psoriasis betroffen. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte zu Beginn eine Enthesitis und ein gutes Viertel Daktylitis. 70,2% erhielten eine antirheumatische Basistherapie.

Wirksamkeit

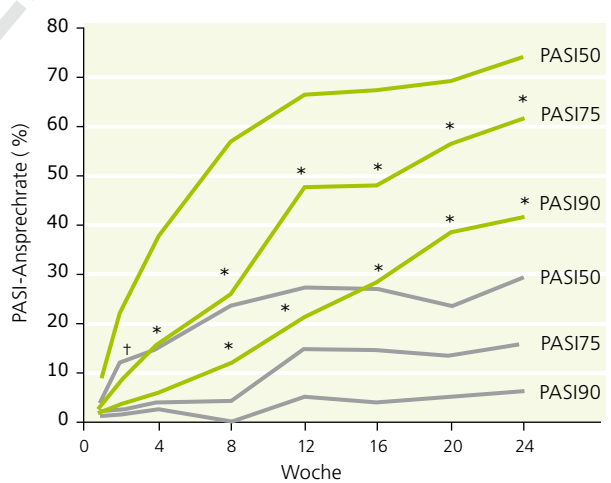
In Woche 12 hatten signifikant mehr 200/400 mg Certolizumab Pegol-Patienten ein ACR20-Ansprechen als Placebo-Patienten (58,0% bzw. 51,9% vs. 24,3%; $p < 0,001$). Bereits in der ersten Woche wurde ein klinisch relevantes ACR20-Ansprechen beobachtet, das bis Woche 24 fortbestand (**Abbildung 6**). Ab der 4. Woche bis Woche 24 unterschieden sich auch die ACR50/70-Ansprechraten der Certolizumab Pegol-Patienten substantiell von den Ansprechraten mit Placebo.

Die Behandlung mit Certolizumab Pegol führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der körperlichen Funktion im Vergleich zu Placebo ((HAQ-DI-Veränderung bis Woche 24: Certolizumab Pegol kombiniert -0,50; Placebo -0,19; $p < 0,001$). Der Unterschied war bereits ab Woche 2 signifikant. Patienten mit $\geq 3\%$ psoriatisch veränderter Körperoberfläche hatten in Woche 12 und 24 häufiger ein PASI50-, PASI75- und PASI90-Ansprechen als Placebo-Patienten (**Abbildung 7**) (PASI75 in Woche 24: 62,2% bzw. 60,5% mit 200/400 mg Certolizumab Pegol versus 15,1% mit Placebo; $p < 0,001$). Ab Woche 1 wurde auch ein klinisch relevanter Unterschied der PsARC- (Psoriasis-Arthritis Ansprech-kriterien) beobachtet, der bis Woche 24 fortbestand (Woche 1: 33,3% bzw. 35,6% vs. 14,0%; $p < 0,001$).



■ Certolizumab Pegol kombiniert (n = 273) ■ PBO (n = 136)

Abbildung 6. ACR Ansprechen von Certolizumab Pegol bzw. Placebo bei Psoriasis-Arthritis¹²
* $p < 0,001$, † $p = 0,005$



■ Certolizumab Pegol kombiniert (n = 166) ■ PBO (n = 86)

Abbildung 7. PASI50/75/90-Prozentualer Anteil der Patienten mit Psoriasis (mind. 3% der Körperoberfläche¹² zu Baseline)
* $p < 0,001$, † $p = 0,005$

Eine minimale Krankheitsaktivität in Woche 24 hatten 33,3 % und 34,1 % der Certolizumab Pegol 200/400 mg-Patienten im Vergleich zu 5,9 % mit Placebo ($p < 0,001$). Bei Patienten mit Enthesitis zu Studienbeginn nahm der Leeds Enthesitis Index (LEI) mit 200/400 mg Certolizumab Pegol um 2,0 ($p < 0,001$) bzw. 1,8 ($p = 0,003$) ab verglichen mit 1,1 in der Placebogruppe. Bei 200/400 mg Certolizumab Pegol-Patienten mit Daktylitis zu Studienbeginn ging der Leeds Daktylitis Index (LDI) stark zurück (-40,7 ($p = 0,002$) bzw. -53,5 ($p < 0,001$); Placebo: -22,0).

Die überlegene Wirksamkeit von Certolizumab Pegol war unabhängig von einer vorausgegangenen Anti-TNF-Behandlung oder einer begleitenden Behandlung mit antirheumatischen Basistherapeutika.

Verträglichkeit

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Am häufigsten waren Nasopharyngitis (8,7 % mit Certolizumab Pegol; 7,4 % mit Placebo) und Infektionen der oberen Atemwege (7,8 % bzw. 5,1 %).

5. Diskussion

Certolizumab Pegol ist das bisher einzige pegylierte anti-TNF α Fab'-Fragment (Fc frei) zur subkutanen Anwendung. Die Substanz zeichnet sich durch eine schnell einsetzende hohe Effektivität bei rheumatoider Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis aus. Bei vielen Patienten besserten sich bereits in Woche 1 nach Gabe der ersten Dosis die Symptome deutlich, häufig waren die Unterschiede bereits zu diesem frühen Zeitpunkt signifikant.

Das RAPID-Studienprogramm belegte die hohe und schnelle Wirksamkeit von Certolizumab Pegol zusätzlich zu Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.^{3,4} Ein schnelles Ansprechen auf Certolizumab Pegol war prädiktiv für ein langfristiges gutes Behandlungsergebnis, Patienten, die innerhalb von 6 Wochen ansprachen, hatten nach einem Jahr besonders häufig ein ACR50- oder ACR70-Ansprechen. Niedrigere Krankheitsaktivität und schnelles Ansprechen führten bereits nach 4 Wochen zu einer deutlich höheren Arbeitsproduktivität.⁶

Eine weitere Eigenschaft der Substanz ist die schnelle Beurteilbarkeit des Behandlungserfolgs: Aufgrund der rasch ein-

Expertenkommentar

von Prof. Dr. **Burkhardt**, Med. Klin. II, Abt. Rheumatologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M.

Certolizumab-Pegol (CZP) hat sich als subkutan applizierbares, pegyliertes Fab'-Fragment mit TNF- α blockierender Wirkung in der Therapie der rheumatoiden Arthritis seit der Zulassung im Jahr 2009 für dieses Indikationsgebiet bewährt. So bestätigt die klinische Praxis das aus den zulassungsrelevanten RAPID 1 und 2 Studien bekannte günstige Sicherheitsprofil sowie die gute Wirkpotenz mit ihrer raschen Eintrittskinetik und vollständiger Ausprägung nach bereits 3 monatiger Anwendung, die eine frühzeitige zuverlässige Beurteilung der Effektivität im individuellen Behandlungsfall erlaubt. Erfolgreich abgeschlossene weitere Studien haben im letzten halben Jahr dazu geführt, dass CZP jetzt auch in der Indikation der Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis (AS) und nicht-röntgenologische SpA (nr-axSpA)) sowie der Psoriasis-Arthritis (PsA) eingesetzt werden kann.

In die Phase III Rapid ax-SPA Studie wurden nach dem Versagen auf eine vorausgehende Therapie mit mindestens einem NSAR sowohl Patienten mit manifester AS ($n = 178$) als auch an Patienten ohne röntgenologischen SPA-Nachweis (nr-axSpA; $n = 147$), nach den ASAS-Kriterien eingeschlossen. Die Rapid-axSpA ist damit die erste prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Effektivität einer TNF α -Blocker Therapie, die das klinische Gesamtspektrum der SpA für den Patienteneinschluss berücksichtigt hat und im Subgruppenvergleich von AS und nr-SpA eine gleich gute und schnell einsetzende CZP Wirksamkeit belegen konnte. Für die nr-axSpA ist CZP der zweite zugelassene TNF-Blocker und bietet damit den betroffenen Patienten eine wichtige Erweiterung der bisher stark limitierten Therapieoptionen.

Die Zulassung von CZP für die PsA aufgrund der positiven Ergebnisse der RAPID-PsA Studie bereichert die verfügbaren pharmakologischen Behandlungsoptionen nach Versagen konventioneller krankheitsmodifizierender Antirheumatika (DMARDs, z. B. MTX, Leflunomid u. a.) oder der Unwirksamkeit bzw. Unverträglichkeit einer Biologikatherapie (z. B. mit einem anderen TNF-Blocker). So konnte die Studie neben der auch in dieser Indikation nachweisbaren guten und rasch eintretenden therapeutischen Wirkung auf die Arthritis an Patienten mit vorausgehend inadäquatem DMARD-Ansprechen demonstrieren, dass die CZP-Wirkung bei Patienten mit TNF-Vorthherapie vergleichbar der von TNF-Blocker naiven Patienten war. Neben positiven CZP-Therapieeffekten auf weitere PsA Manifestationen (Enthesitis, Daktylitis) und patientenrelevante Parameter (u. a. Gelenkschmerzen, Funktion, Fatigue) ist besonders die effektive Besserung von Hautläsionen der Psoriasis erwähnenswert.

Insgesamt lassen die überzeugenden Studienergebnisse von CZP in den neuen Indikationsgebieten der SpA und PsA eine Bereicherung des therapeutischen Arsenal durch die Neuzulassung erwarten. Da das gute Wirkprofil nicht von neuen sicherheitspharmakologischen Signalen im erweiterten Anwendungsbereich begleitet war, stellt sich aktuell eine günstige Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation dar, die jedoch der Bestätigung aus der klinischen Alltagserfahrung in den nächsten Jahren bedarf.

setzenden Wirkung kann bereits nach 12 Wochen entschieden werden, ob ein Patient mit rheumatoider Arthritis von Certolizumab Pegol profitieren kann oder ob die Behandlung abgebrochen werden sollte.

Vor kurzem wurden die zugelassenen Anwendungsgebiete von Certolizumab Pegol um axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis erweitert. In den neuen Indikationen hat Certolizumab Pegol – so die bisher vorliegenden Daten – ein vergleichbares Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil wie bei rheumatoider Arthritis.

Bei axialer Spondyloarthritis wirkt Certolizumab Pegol unabhängig vom radiologischen Befund. Patienten mit Spondylitis ankylosans (positiver Röntgenbefund) und Patienten ohne röntgenologischen Nachweis einer axialen Spondyloarthritis profitieren in vergleichbarer Weise vom einzigen pegylierten anti-TNF α Fab'- Fragment.

Bei Psoriasis-Arthritis führt Certolizumab Pegol subkutan zu deutlichen Verbesserungen von Gelenksymptomen und Hautbefund. In Woche 24 erreichten 74 % der Patienten (mit 200 mg alle 2 Wochen) einen PASI50 und 47 % einen PASI90.

Fazit für die Praxis

- Certolizumab Pegol ist das einzige pegylierte anti-TNF α Fab'-Fragment (Fc-frei) zur subkutanen Anwendung mit Initialtherapie bei rheumatoider Arthritis.
- Bei rheumatoider Arthritis zeichnete es sich unabhängig von der Vorbehandlung durch eine schnelle und hohe Effektivität bei im allgemeinen guter Verträglichkeit aus. Aufgrund der rasch einsetzenden Wirkung konnte bereits nach 12 Wochen entschieden werden, ob ein Patient mit rheumatoider Arthritis von Certolizumab Pegol profitiert (9 von 10 Patienten zeigten ein DAS28-Ansprechen) oder ob die Behandlung abgebrochen werden sollte.
- Bei axialer Spondyloarthritis reduzierte Certolizumab Pegol die Symptomatik rasch und effektiv. Die Wirksamkeit war unabhängig vom radiologischen Befund: Patienten mit Spondylitis ankylosans profitierten in vergleichbarer Weise wie Patienten ohne röntgenologischen Nachweis einer Spondyloarthritis.
- Bei Psoriasis-Arthritis verbesserte Certolizumab Pegol Gelenksymptome und Hautbefund schnell und deutlich. In Woche 24 erreichten 74 % der Patienten einen PASI50 und 47 % einen PASI90.
- Certolizumab Pegol war bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis im allgemeinen gut verträglich und vergleichbar mit dem, was bereits aus klinischen Studien zur RA mit dem Wirkstoff bekannt ist.

Literatur

- 1 Weir N, Athwal D, Brown D, et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. *Therapy* 2006; 3: 535-545
- 2 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573 [Epub ahead of print]
- 3 Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, et al. Certolizumab Pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319-3329
- 4 Smolen J, Landewé RB, Mease P, 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
- 5 Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, et al. Certolizumab Pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 996-1002
- 6 Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1592-1600
- 7 Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, et al. Efficacy and safety of Certolizumab Pegol pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2204-2214
- 8 Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, et al. Update on the safety profile of Certolizumab Pegol pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203660. [Epub ahead of print]
- 9 Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 261-270
- 10 Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of Certolizumab Pegol pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 39-47
- 11 Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770-776
- 12 Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of Certolizumab Pegol pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 48-55