

INTER MEDICAL REPORT

Satelliten-Symposien „Precision medicine with precision tools in Crohn's disease: can we translate science into clinical practice?“, 09.10.2022, und „Which clinical targets have the potential to change the natural course of IBD?“, 10.10.2022 im Rahmen der UEGW 2022

Früher Einsatz von Biologika bei Morbus Crohn

Das Erreichen der Therapieziele unterstützen

Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) kann ein früher Therapiebeginn die langfristige Krankheitskontrolle positiv beeinflussen.^{1,2} Ein hilfreicher Prädiktor für den langfristigen Nutzen einer Biologika-Therapie bei Morbus Crohn (MC) kann das fäkale Calprotectin (FCP) sein.³ Real-World-Daten sprechen für den Einsatz des $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten Vedolizumab⁹ in einem frühen Krankheitsstadium.⁴

In den vergangenen Jahren sind Prof. Dr. Jean-Frederic Colombel, New York, USA, zufolge die Ansprüche an das Ergebnis einer CED-Therapie deutlich gestiegen. Dies demonstrieren u. a. die Empfehlungen des STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease)-Konsortiums: Endoskopische Heilung, normalisierte Lebensqualität und Abwesenheit von Beeinträchtigungen sind wichtige langfristige Therapieziele. Bei Morbus Crohn könnte langfristig eine „transmurale Heilung“ als Therapieziel angestrebt werden.⁵ Als Fernziel sei auch eine Krankheitsmodifikation denkbar, so Colombel.

Frühe Therapieinitiierung im window of opportunity

Beim Erreichen dieser Therapieziele spielt laut Prof. Dr. Stefan Schreiber, Kiel, die frühe Krankheitskontrolle – die das „window of opportunity“

nutzt – eine wichtige Rolle. So gebe es Evidenz dafür, dass die frühe Initiierung einer Behandlung, z. B. mit Biologika nach vorangegangener konventioneller Therapie, zu einer kompletten Krankheitskontrolle führen könnte.²

Neben dem frühen Therapiebeginn ist auch die engmaschige Kontrolle des CED-Managements mit einem geringeren Risiko einer Progression assoziiert. Geeignete Parameter scheinen u. a. ein konsekutives Drug-Monitoring sowie regelmäßige MRTs (Magnetresonanztomographie) zu sein.^{6,7}

Frühes Ansprechen unter Vedolizumab

Bei der Auswahl eines geeigneten Firstline-Biologikums empfahl Schreiber, insbesondere den möglichen Verlauf des Ansprechens sowie die Langzeit-Wirksamkeit in die Überlegungen einzubeziehen.

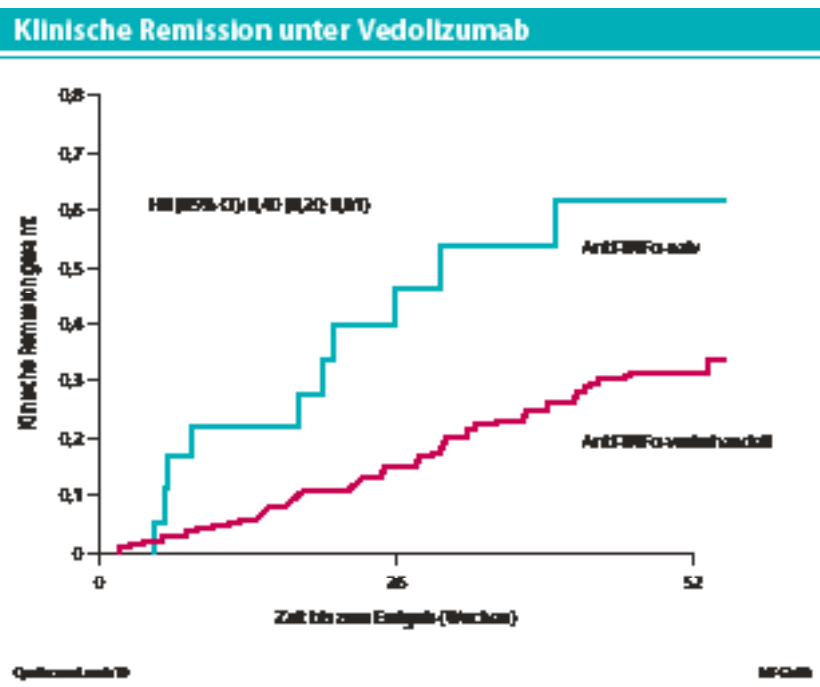


Abb.: Anti-TNF α -naive MC-Patienten erreichten unter Vedolizumab häufiger eine klinische Remission als Anti-TNF α -vorbehandelte.

In diesem Kontext präsentierte er VARSITY, die erste Head-to-Head-Studie, die zwei zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) zugelassene Biologika direkt miteinander verglich. Sie zeigte eine Überlegenheit von Vedolizumab (VDZ) gegenüber dem TNF α -Antagonisten Adalimumab (ADA) in Woche 52 bei der klinischen Remission^b und der Mukosaheilung^c bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer

aktiver CU. Dabei sprachen die Patienten früh auf VDZ an.⁸ Sowohl in Woche 14 als auch in Woche 52 war VDZ mit einer höheren Rate an früher Krankheitskontrolle assoziiert als ADA – insbesondere bei Anti-TNF α -naiven Patienten.⁹

FCP – prädiktiver Marker für Langzeit-Benefit

Eine Post-hoc-Analyse von VARSITY demonstrierte zudem, dass unter

beiden Therapieoptionen eine FCP-Konzentration < 100 $\mu\text{g/g}$ in Woche 14 mit dem Erreichen einer klinischen Remission in Woche 52 assoziiert ist.³ Schreiber betonte, dass der FCP-Wert in Woche 14 ein nützlicher Prädiktor für einen langfristigen Behandlungsnutzen sein könnte. Die Analyse zeige auch, wie wichtig ein frühes Erreichen einer Entzündungshemmung für ein gutes Langzeit-Outcome sei.

VDZ bei kurzer Krankheitsdauer Anti-TNF α überlegen

Dass bei der Wirksamkeit eines Biologikums die Vortherapie eine wichtige Rolle spielt, unterstreichen Real-World-Daten des VICTORY-Konsortiums: Anti-TNF α -naive MC-Patienten erreichten unter VDZ häufiger eine klinische Remission und Mukosaheilung als Anti-TNF α -vorbehandelte (Abb.).¹⁰ Dies spreche aus Sicht von Schreiber für den Einsatz von VDZ als Firstline-Biologikum.

Die VICTORY-Daten von MC-Patienten ergaben zudem, dass eine im frühen Krankheitsstadium (≤ 2 Jahre) begonnene VDZ-Therapie im Vergleich zu Anti-TNF α -Therapien zu besseren klinischen Ergebnissen bei klinischer, kortikosteroidfreier sowie endoskopischer Remission führte.⁴

$\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonist als Firstline-Biologikum

Hohe Persistenz und hohe Effektivität bei Morbus Crohn

Eine aktuelle Auswertung der MC-Kohorte des VEDO-IBD (Vedolizumab in inflammatory bowel disease)-Registers unterstreicht den Einsatz von Vedolizumab als Firstline-Biologikum bei Morbus Crohn.¹¹

Von 2017 bis 2020 wurden ca. 1.200 Biologika-naive und -erfahrene Patienten mit CU oder MC aus 45 deutschen CED-Zentren in das Register eingeschlossen.¹¹ Untersucht wurden die Effektivität von VDZ als Firstline-Biologikum und die Therapiersistenz (vom

Therapiebeginn bis Woche 52) im Vergleich zu Anti-TNF α -Therapien. Um möglichst valide Ergebnisse zu generieren, wurde ein Propensity-Score-Matching vorgenommen.¹¹

Höhere Persistenz unter VDZ vs. Adalimumab

Für eine Subgruppen-Analyse wurden die Daten von 294 Biologika-naiven MC-Patienten ausgewertet, die mit VDZ (n = 71) oder einem Anti-TNF α -Wirkstoff (ADA und Infliximab [IFX]; n = 223) behandelt wurden. Nach einem Jahr waren 94 % der VDZ-Patienten weiterhin

unter Therapie – signifikant mehr als unter Anti-TNF α (75 % unter ADA und 78 % unter IFX; p = 0,0070).¹¹ Nach 52 Wochen hatten 76,1 % der mITT-Population^d unter VDZ eine klinische Remission erreicht vs. 63,8 % unter Anti-TNF α (Odds Ratio [OR] 1,80). Dabei lag die Rate unter VDZ signifikant höher als unter ADA (OR 2,24), vergleichbar waren die Ergebnisse für VDZ und IFX.¹¹ Di Giuseppe et al. resümierten, dass diese Daten bei der Entscheidung über die Wahl von Vedolizumab als Firstline-Biologikum bei MC hilfreich sein könnten.¹¹

- Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschweren bis schweren aktiven Formen von Colitis ulcerosa/Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen¹²
 - Klinische Remission (primärer Endpunkt): Gesamt-Mayo-Score ≤ 2 und kein Subscore ≥ 1
 - Mukosaheilung (in der Vollpublikation „endoskopische Verbesserung“): endoskopischer Mayo-Subscore ≤ 1
 - modifizierte Intention-to-Treat (mITT)-Population: Patienten mit Wechsel der Therapie wurden als Therapieversager gewertet
 - Klinische Remission: Harvey-Bradshaw-Index ≤ 4 in Woche 52
- Colombel JF et al. Gastroenterology 2017; 152: 351-361.e5
 - Danese S et al. Gut 2017; 66: 2179-2187
 - Schreiber S et al. Gastroenterology 2022; 162(7): s-966. Poster Tu 1452
 - Bohm M et al. Aliment Pharmacol Ther 2020; 52: 669-681
 - Turner D et al. Gastroenterology 2021; 160: 1570-1583
 - Fernandes SR et al. Inflamm Bowel Dis 2020; 26: 263-270
 - Ordás I et al. Gastroenterology 2014; 146: 374-82.e1
 - Sands BE et al. New Engl J Med 2019; 381: 1215-1226 inkl. Suppl. Appendix
 - Loftus E et al. Am J Gastroenterol 2020; 115: 332-333
 - Dulai PS et al. Am J Gastroenterol 2016; 111: 1147-1155
 - di Giuseppe R et al. J Crohns Colitis 2022; 16(Supplement 1): i120-1121
 - Fachinformation Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2022

Entyvio® 300 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Wirkstoff: Vedolizumab. **Zusammensetzung:** Entyvio 300 mg Pulver: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab; nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. **Sonstige Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. Entyvio 108 mg Injektionslösung (subkutan): Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml. Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Colitis ulcerosa: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Morbus Crohn:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Pouchitis** (nur Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). **Nebenwirkungen:** (Sofort keine gegenteiligen Angaben gemacht werden, basiert die Häufigkeit auf Daten aus klinischen Studien mit intravenöser Verabreichung). **Sehr häufig:** Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie; **Häufig:** Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Parästhesie, Hypertonie, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten, anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden, rektale Blutungen*, Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, infusionsbedingte Reaktion* (Asthenie und Brustkorbschmerzen); zusätzlich für die subkutane Anwendung (Fertigspritze/Fertigpen): Reaktionen an der Injektionsstelle; **Gelegentlich:** Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Herpes Zoster, Follikulitis, Reizungen an der Infusionsstelle (einschl.: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl; **Sehr selten:** Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, verschwommenes Sehen. **Nicht bekannt:** Interstitielle Lungenerkrankung.* Berichtet bei Pouchitis. **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark **Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden- Straße 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfo@emea.takeda.com. **Stand der Information:** Januar 2022