UEGW 2022

Kann subkutanes Infliximab mehr?

Lässt sich die Infliximab-Therapie mithilfe der subkutanen Formulierung verbessern? Mit dieser Fragestellung setzte sich ein internationales Expertenteam auf der diesjährigen *United European Gastroenterology Week* (UEGW) in Wien auseinander. Seit Juli 2020 ist die subkutane (SC) Darreichungsform von Infliximab in der Europäischen Union für die Indikationen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen. In der Sitzung *Navigating Experience and Possibilities with Subcutaneous Infliximab as a Biobetter in IBD* befassten sich die Professoren Dignaß, Buisson und Savarino mit dem Potenzial von Infliximab SC als „Biobetter" bei der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED).

Was bedeutet Biobetter?

Gleich zu Anfang hob Prof. Axel Dignaß (Agaplesion-Markus-Krankenhaus, Frankfurt) hervor, dass der Begriff „Biobetter" von den Zulassungsbehörden derzeit nicht anerkannt ist. Eine einheitliche Definition dafür existiert nicht. Nach dem internationalen Delphi-Konsensus[1] wird Biobetter als modifizierte Version eines zugelassenen spezifischen Biologikums definiert, die sich durch eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse (z.B. Wirksamkeit) und/oder der Pharmakologie (z.B. Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik) auszeichnet. Darüber hinaus sah Prof. Dignaß noch weitere Bereiche für mögliche Verbesserungen, wie etwa Verträglichkeit, Anwendungskomfort oder Therapieadhärenz.

Höhere & stabilere Spiegel

Als wesentliches Kriterium, das Infliximab SC nach der Delphi-Definition als Biobetter qualifizieren könnte, sahen die Experten den deutlichen Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen beiden Darreichungsformen des Tumornekrosefaktor-α-Antagonisten. Bereits in der Zulassungsstudie für CT-P13 SC[2] wurden unter Infliximab SC im Vergleich zu intravenösem (IV) Infliximab wesentlich höhere Talspiegel gemessen, die bis Woche 54 auf konstant hohem Niveau blieben, weit oberhalb der therapeutischen Zielkonzentration von 5 µg/ml (s. Abb. 1). Auch aktuelle Real-World-Daten[3–5] bestätigen, dass durch die SC Gabe nicht nur eine höhere, sondern auch eine gleichmäßigere Wirkstoffexposition erzielt werden kann als durch die IV Gabe.

Bessere Therapie-Akzeptanz

Unter Bezug auf die aktuelle REMSWITCH-Studie*[,3] zeigte Prof. Anthony Buisson vom *Centre Hospitalier Universitaire Clermont-Ferrand* in Frankreich, dass mit Infliximab SC behandelte Patienten nicht nur deutlich höhere Wirkstoffspiegel hatten, sondern die SC Behandlung auch wesentlich besser annahmen als die Infusionstherapie. Für die Studie wurden CED-Patienten, die unter verschiedenen Infliximab-IV-Erhaltungsregimes (von 5 mg/kg alle 8 Wochen bis 10 mg/kg alle 4 Wochen) in klinischer Remission waren, auf eine Erhaltungstherapie mit 120 mg CT-P13 SC alle 2 Wochen umgestellt. Von den 184 geeigneten Patienten erklärten sich 133 mit dem Switch auf die SC Therapie einverstanden. Die allgemeine Akzeptanz der Patienten für die Behandlung wurde durch die SC Gabe im Vergleich zur IV Gabe hochsignifikant verbessert (s. Abb. 2) – laut Prof. Buisson ein ganz entscheidender Punkt für mehr Lebensqualität und Therapieadhärenz. Nach dem Switch stiegen die Wirkstoffspiegel in allen Subgruppen signifikant an, mit Ausnahme der initial höchstdosierten Gruppe (IV Dosis von 10 mg/kg alle 4 Wochen). Der Switch auf die SC Erhaltungstherapie mit 120 mg Infliximab alle 2 Wochen war mit einem geringen Rückfallrisiko verbunden, außer in der Subgruppe mit der höchsten IV Dosis, die eine höhere SC Dosis benötigten. Ein erhöhtes Rückfallrisiko wurde nur bei Patienten beobachtet, deren Wirkstoffspiegel nach der Umstellung unverändert blieben oder sanken. 15 der 22 Rückfälligen erhielten eine Dosiseskalation auf 240 mg Infliximab SC alle 2 Wochen, worauf bei 14 Behandelten (93,3%) wieder eine klinische Remission erreicht werden konnte.

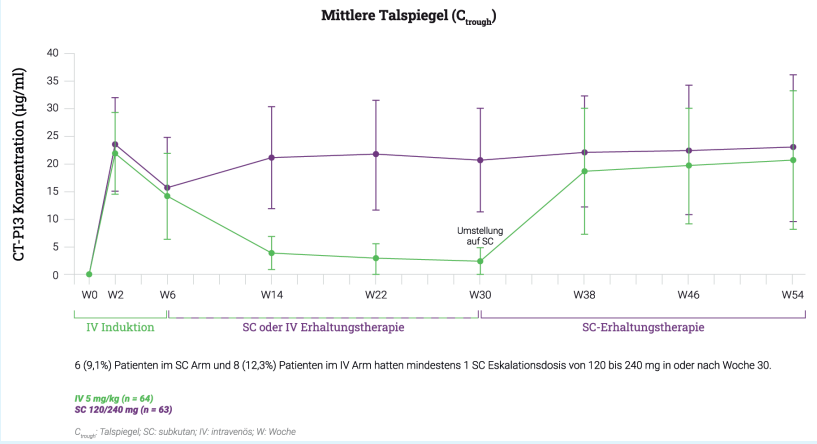

Abb. 1: Mittlere Talspiegel von CT-P13 SC vs. CT-P13 IV, vor und nach Umstellung (mod. nach [2]).

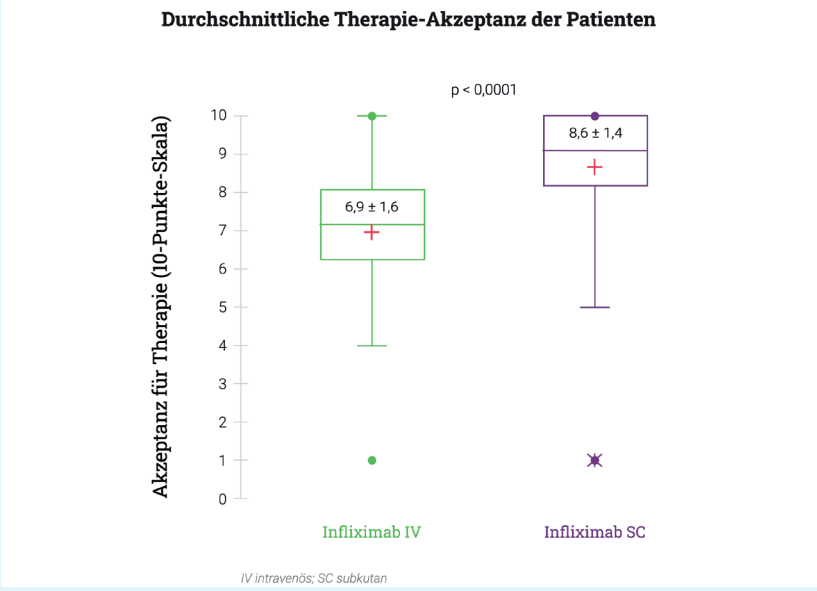

Abb. 2: Akzeptanz der Patienten für die Therapie mit Infliximab IV vs. Infliximab SC (mod. nach [3]).

Ähnliche Vorteile in Bezug auf Pharmakokinetik sowie klinisches und biologisches Ansprechen durch die Umstellung von IV auf SC Infliximab belegen auch jüngste Real-World-Daten mit CED-Patienten aus dem Vereinigten Königreich[4] und Spanien[5].

Behandlungsoption beim fistulierenden Crohn

Von den höheren Wirkstoffspiegeln unter Infliximab SC könnten insbesondere Crohn-Patienten mit Fisteln profitieren, wie Prof. Edoardo Vincenzo Savarino von der gastroenterologischen Abteilung der Universität von Padua, Italien, in seinem Vortrag darlegte. Perianale Fisteln beeinträchtigen die Lebensqualität Betroffener erheblich, gehen mit einer schlechten Prognose einher und verursachen höhere Kosten im Gesundheitswesen.[6–9] Sie stellen eine große therapeutische Herausforderung dar. Für ihre Behandlung spricht das Gremium der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)-Leitlinie[10] eine starke Empfehlung für Infliximab aus. In diesem Kontext betont der Gastroenterologe die Bedeutung hoher Serumkonzentrationen für den Therapierfolg und verweist auf zahlreiche Studien, die eine positive Korrelation zwischen Infliximab-Konzentration und Fistelheilung belegen. In Anbetracht konstant hoher Wirkstoffspiegel, die mit Infliximab SC erreicht werden, könnte die SC Formulierung laut Prof. Savarino eine gute Behandlungsoption beim fistulierenden Crohn sein. So deuten erste Real-World-Daten[4] auf das therapeutische Potenzial von Infliximab SC für die Fistelheilung hin, allerdings steht eine Bestätigung durch größere Studien noch aus.

Fazit

Zusätzliches therapeutisches Potenzial von Infliximab SC im Vergleich zu Infliximab IV:

- Höhere und stabilere Wirkstoffexposition
- Bessere Patienten-Akzeptanz für anwenderfreundliche SC Therapie
- Durch konstant hohe Wirkstoffspiegel möglicher Benefit für Crohn-Patienten mit Fisteln.

Dr. Susan Saber-Hamischagi

* Die in der REMSWITCH-Studie eingesetzten Dosiseskalationen, Intervallverkürzungen und Umstellungsdosen für Infliximab liegen teils außerhalb der Zulassung.[11,12] Es existieren nur ausreichende Daten zu einer Umstellung von Infliximab IV in Standarddosis (5 mg/kg alle 8 Wochen) auf Infliximab SC in Standarddosis (120 mg alle 2 Wochen).[12]

1. D'Amico F et al. Autoimmun Rev 2021 Jul;20(7):102849.
2. Schreiber S et al. Gastroenterology 2021 Jun;160(7):2340–2353.
3. Buisson A et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Aug 17;S1542–3565(22)00776-5.
4. Smith PJ et al. J Crohns Colitis 2022 Sep;16(9):1436–1446.
5. Argüelles-Arias F et al. Rev Esp Enferm Dig 2022 Feb;114(2):118–119.
6. Aguilera-Castro L et al. Ann Gastroenterol 2017;30(1):33–44.
7. Panés J, Rimola J. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017 Nov;14(11):652–664.
8. Fan Y et al. Dig Dis Sci 2022.
9. Chen G et al. Inflamm Bowel Dis 2022 Jun;28(6):870–877.
10. Torres J et al. J Crohns Colitis 2020 Jan 1;14(1):4–22.
11. Fachinformation Remsima® 100 mg IV, Stand August 2022.
12. Fachinformation Remsima® 120 mg SC, Stand August 2022.

Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH