Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

# Adalimumab-Biosimilar bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

**In der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, werden monoklonale Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor α (TNF α) seit langem eingesetzt. Das neu zugelassene Adalimumab-Biosimilar CT-P17 weist eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zum Original-Präparat auf, bei gleichzeitig reduziertem Volumen und citratfreier Formulierung.**

© 7activestudio / stock.adobe.com

Seit etwa 25 Jahren werden Anti-TNF-α-Antikörper in der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eingesetzt, zunächst bei Morbus Crohn, dann auch bei Colitis ulcerosa [1]. Als erstes stand mit Infliximab eine intravenöse Infusionstherapie zur Verfügung, gefolgt von Adalimumab als subkutane Alternative, während sich andere TNF-inhibierende Substanzen in diesem Indikationsbereich weniger breit oder gar nicht durchsetzen konnten. Infliximab und Adalimumab sind sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa wirksam, können eine Mukosaheilung induzieren und nach erfolgreicher Schubtherapie die Remission erhalten.

## Die Weiterentwicklung von Biosimilars

In den letzten Jahren kamen Biosimilars von Infliximab und Adalimumab auch in gastroenterologischen Gebieten der Anti-TNF-Antikörper immer mehr zum Einsatz. Diese bieten ökonomische Vorteile für die Gesundheitssysteme und führten zu einem breiten Einsatz von Biologika insgesamt. Seit November 2019 ist die erste Weiterentwicklung eines Biosimilars auf dem Markt: Das subkutan applizierte Infliximab-Biosimilar CT-P13 zeigt einen konstant höheren Talspiegel bei vergleichbarem Sicherheitsprofil und einer scheinbar geringeren Immunogenität [1]. Dies zeigt, dass auch in Zukunft TNF-Inhibitoren bei CED weiterhin von großer Bedeutung sein werden [1].

## Neues Adalimumab-Biosimilar: volumenreduziert und citratfrei

Auch für Adalimumab gibt es ein neues Biosimilar: CT-P17 (Yuflyma® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen) ist das erste Adalimumab-Biosimilar, das wie das vor einiger Zeit neu formulierte Originalpräparat volumenreduziert und citratfrei ist [2]. Die Markteinführung in Deutschland erfolgte im Juni 2021. Die anderen Adalimumab-Biosimilars weisen dagegen noch die niedrige Konzentration von 40 mg/0,8 ml auf und sind zum Teil citrathaltig. Vorherige Studien haben gezeigt, dass ein reduziertes Volumen ohne Citratpuffer zu weniger schmerzhaften subkutanen Injektionen führt [3]. CT-P17 lässt sich über einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen bei Raumtemperatur lagern und übertrifft damit die Vorgaben des Adalimumab-Originators mit einer Lagerungszeit von 14 Tagen [2].

In einer randomisierten doppelblinden Phase-I-Studie mit 312 gesunden Probanden zeigte CT-P17 pharmakokinetische Äquivalenz mit dem Originator [4]. Auch das Sicherheitsprofil, einschließlich Immunogenität, war vergleichbar. In einer offenen Phase-I-Studie mit 193 gesunden Probanden zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik und Sicherheit, unabhängig davon, ob CT-P17 mit einem Autoinjektor oder mit einer Fertigspritze verabreicht wurde [5].

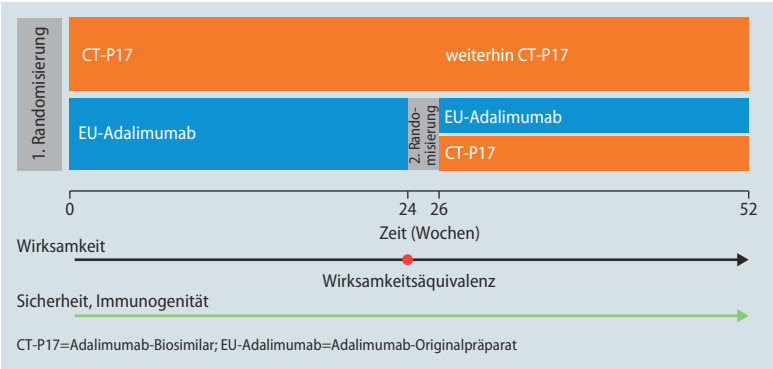


**Abb. 1:** Studiendesign der Phase-III-Studie – 648 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis wurden über 52 Wochen analysiert (modifiziert nach [8])

## Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar

CT-P17 kann für alle Indikationen des Adalimumab-Originators eingesetzt werden [6]. Dazu zählen neben anderen

chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis auch Morbus Crohn (bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren) und Colitis ulcerosa (ebenfalls bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren). Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen einer Phase-III-Studie, in die Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen waren.

In der randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars im Vergleich zu dem in der Europäischen Union zugelassenen Adalimumab-Originalpräparat analysiert [7, 8]. Eingeschlossen waren 648 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (trotz Methotrexattherapie). In einer 1:1-Randomisierung erhielten je 324 Patienten CT-P17 bzw. das Referenzpräparat, jeweils 40 mg subkutan alle zwei Wochen in einer Fertigspritze. Nach 24 Wochen wurden 608 Patienten erneut randomisiert: 303 Patienten setzten die ursprüngliche Behandlung mit CT-P17 fort, 153 nahmen das Originalpräparat weiter und 152 wechselten vom Referenz-Adalimumab auf das Biosimilar (**Abb. 1**).

Primärer Endpunkt der Studie war ein ACR20-Ansprechen nach 24 Wochen, also eine mindestens 20 %ige Symptomlinderung nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR). Dabei schnitten beide Gruppen mit einer ACR20-Ansprechrate von jeweils 82,7 % in der Intention-to-treat-Population gleich gut ab. Auch bei den sekundären Wirksamkeitsendpunkten wie ACR50- und ACR70-Ansprechen waren die Ergebnisse vergleichbar. Bis Woche 52 zeigte sich eine anhaltende und vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des ACR20/50/70-Ansprechens nicht nur in den beiden Gruppen, die ihre ursprüngliche Medikation beibehalten hatten, sondern auch in der Gruppe, in der vom Adalimumab-Originalpräparat auf das Biosimilar umgestellt wurde.

In der ersten Behandlungsperiode war der mittlere Serumtalspiegel in beiden Gruppen vergleichbar, unter CT-P17 waren die Werte zunächst sogar etwas höher als unter dem Referenzpräparat (**Abb. 2**). Auch nach Woche 24 blieben die Werte in allen drei Gruppen innerhalb des therapeutischen Bereichs der Serumtalspiegel für das Referenz-Adalimumab bei Patienten mit RA (5–8 µg/ml). Dies ist auch für Patienten mit CED von Bedeutung, denn bei ihnen korrelieren die Serumtalspiegel von TNF-Antikörpern ebenfalls mit der klinischen Wirksamkeit [9].

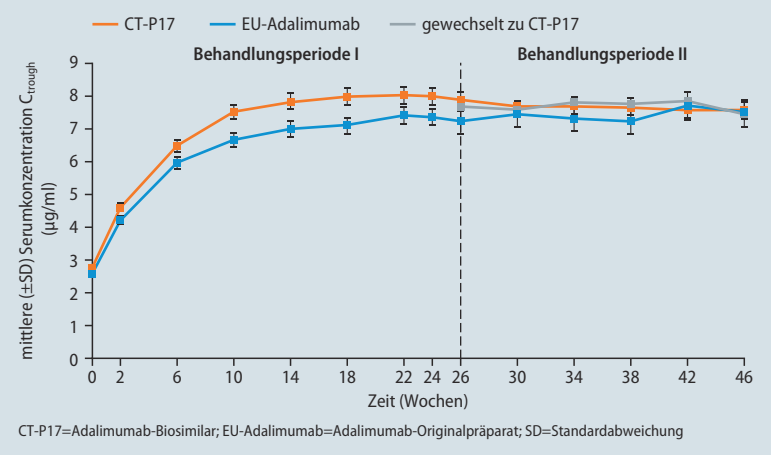


**Abb. 2:** Pharmakokinetik – mittlere Talspiegel-Serumkonzentration ($C_{trough}$) von Adalimumab über einen Zeitraum von 46 Wochen (modifiziert nach [8])

Auch das Sicherheitsprofil war in allen Gruppen vergleichbar. Das galt auch für das Auftreten von Anti-Drug- und neutralisierenden Antikörpern. Reaktionen an der Injektionsstelle waren selten. Der Anteil der betroffenen Patienten lag im zweiten Teil der Studie bei 0,3 % unter durchgängiger Behandlung mit CT-P17, bei 2,6 % der Patienten unter kontinuierlicher Gabe von Referenz-Adalimumab und bei 0,7 % der Patienten, die auf CT-P17 umgestellt wurden.

Mit dem volumenreduzierten und citratfreien Adalimumab-Biosimilar erweitern sich die Behandlungsoptionen für Patienten mit CED. Auch ein Switch vom Originalpräparat zu CT-P17 ist wirksam, sicher und ohne Zunahme der Immunogenität möglich.

## TNF-Inhibitoren in der Corona-Pandemie

Den deutschen S3-Leitlinien Morbus Crohn und Colitis ulcerosa anlässlich der COVID-19-Pandemie zufolge haben CED-Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion [10]. Eine immunsuppressive Therapie sollte deshalb bei einer leichten bis moderaten COVID-19-Erkrankung nicht reduziert werden. Das gilt auch für Anti-TNF-Antikörper. Auf eine länger dauernde Therapie mit systemischen Steroiden, insbesondere in Dosierungen >20 mg Prednisonäquivalent/Tag, sollte möglichst verzichtet werden. Während der Pandemie empfehlen die Experten im akuten Schub bevorzugt den Einsatz von Biologika mit zu erwartendem raschem Wirkeintritt statt einer hoch dosierten systemischen Steroidtherapie.

Literatur

1. D'Haens GR, van Deventer S, Gut 2021, Epub ahead of print
2. Celltrion Healthcare Deutschland, Pressemitteilung vom 18. Februar 2021
3. Nash P et al., Rheumatol Ther 2016, 3:257–270
4. Yu K et al., Arthritis Rheumatol 2020, 72(Suppl 10):Abstract 0204
5. Keystone E et al., Arthritis Rheumatol 2020, 72(Suppl 10):Abstract 0199
6. Fachinformation Yuflima® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen, Stand: Mai 2021
7. Kay J et al., Arthritis Res Ther 2021, 23:51
8. Furst D et al., Ann Rheum Dis 2021, 80:1123–1124, AB0198
9. Kucharzik T et al., Z Gastroenterol 2020, 58:241–326
10. Stallmach A et al., Z Gastroenterol 2020, 58:672–692

**Impressum**

Pharmawissen aktuell 497948 in:

Der Gastroenterologe 4/2021

GASTRONEWS 4/2021

„Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Adalimumab-Biosimilar bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa" Literaturarbeit

Bericht: Dr. Ulrike Wepner, München

Redaktion: Kristin Ullrich

Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich)

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3
14197 Berlin

Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare, Bad Homburg

**Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.**