Springer Medizin

© ag visuell / stock.adobe.com

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Infliximab-Biosimilar: unterschiedliche Applikation, vergleichbare Wirksamkeit

Sonderdruck aus:

CME 10/2021 I Der Internist 12/2021

Sonderpublikation, gesponsert durch Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Infliximab-Biosimilar: unterschiedliche Applikation, vergleichbare Wirksamkeit

Das Infliximab-Biosimilar CT-P13 wurde 2013 als erstes Biosimilar eines monoklonalen Antikörpers in der Europäischen Union zugelassen. Inzwischen ist es sowohl in einer subkutanen (s. c.) als auch intravenösen (i. v.) Formulierung verfügbar. Nun stehen die Daten neuer Post-hoc-Analysen zur s. c. gegenüber der i. v. Applikation bei Patient*innen mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa zur Verfügung.

© ag visuell / stock.adobe.com

CED umfassen eine heterogene Gruppe chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen und Therapieansprechen, wobei Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) die phänotypisch zentralen Formen darstellen [1]. Durch die Etablierung von Biologika wie der Anti-TNF (Tumornekrosefaktor)-Therapie haben sich die Behandlungsmöglichkeiten bei CED maßgeblich erweitert: Die Therapieleitlinien empfehlen den Einsatz von TNF-Inhibitoren wie Infliximab (IFX) bei mittelschweren bis schweren Verlaufsformen einer aktiven CU- oder MC-Erkrankung, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen [2–5].

Inzwischen hat sich auch die Behandlung mit dem biosimilaren IFX CT-P13 im klinischen Alltag etabliert. Prospektive Kohortenanalysen bestätigen, dass sich CT-P13 für einen sicheren und wirksamen Einsatz sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungstherapie von Patient*innen mit CU und MC eignet [6–8]. Seit Februar 2020 ist nun auch eine subkutane Infliximab-Formulierung verfügbar (CT-P13 s. c.). Sie ermöglicht Patient*innen mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung wie CU, MC oder rheumatoider Arthritis die zweiwöchentliche Selbstinjektionstherapie mit dem IFX-Biosimilar mittels Fertigspritze oder Fertigpen (Remsima® 120 mg Injektionslösung) [9]. Die s. c. Darreichungsform von CT-P13 erleichtert den Patient*innen die Applikation und sie können die Behandlung in ihrer gewohnten Umgebung selbständig durchführen.

Höhere Talspiegel unter der s. c. Formulierung

Die Wirksamkeit der s. c. IFX-Formulierung bei TNF-Inhibitor-naiven Patient*innen mit aktiver CED wurde in einer zulassungsrelevanten, aus zwei Teilen bestehenden Phase-I-Studie (NCT02883452) nachgewiesen: Während der erste Teil der randomisierten, multizentrischen, offenen Studie im Parallelgruppendesign der Dosisoptimierung von CT-P13 s. c. diente [10], konnte im zweiten Studienteil die pharmakokinetische (PK) Nicht-Unterlegenheit der s. c. gegenüber der i. v. IFX-Formulierung (CT-P13 i. v.) gezeigt werden [11, 12]. Für den zweiten Teil der Studie wurden die Patient*innen nach einer Induktionstherapie mit 5 mg/kg CT-P13 i. v. zu Woche null und zwei (Loading-Dose) entweder zu Woche sechs auf eine gewichtsadaptierte Erhaltungstherapie mit CT-P13 s. c. alle zwei Wochen bis Woche 54 randomisiert, oder auf eine Therapie mit 5 mg/kg CT-P13 i. v. alle acht Wochen bis Woche 22. Zu Woche 30 wurden die Patient*innen des i. v. Studienarms ebenfalls auf eine gewichtsadaptierte s. c. CT-P13-Erhaltungstherapie umgestellt (**Abb. 1**).

Bei einer mittleren Talspiegelkonzentration von 21,45 µg/ml mit dem s. c. IFX bzw. 2,93 µg/ml mit dem i. v. IFX zu Woche 22 zeigte sich die s. c. der i. v. CT-P13-Formulierung nicht unterlegen (primärer Endpunkt). Dabei erreichten s. c. behandelte Patient*innen im Verlauf relativ stabile und auch höhere Talspiegel als die i. v. behandelten Patient*innen. Nach der Umstellung auf die s. c. Darreichungsform stiegen auch die IFX-Talspiegel der zuvor i. v. behandelten Patient*innen an, um sich bis Woche 38 auf ein ähnliches Niveau wie bei durchgängiger Behandlung

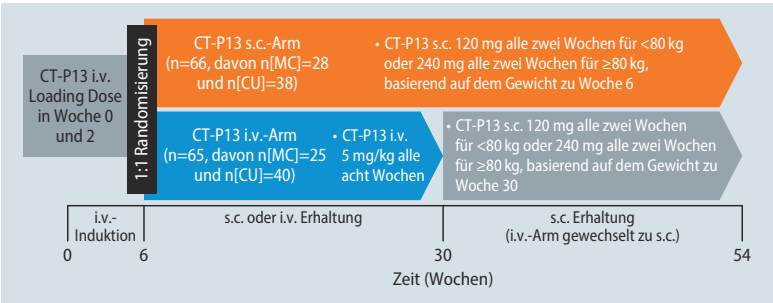

Abb. 1: Design der Zulassungsstudie: s. c. versus i. v. CT-P13-Erhaltungstherapie bei CED (modifiziert nach [11])

Literatur
1. Ray K, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015, 12:672
2. Kucharzik T et al., Z Gastroenterol 2020, 58:241–326
3. Sturm A et al., Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), AWMF-Registernr.: 021–004 (Stand: August 2021)
4. Torres J et al., J Crohns Colitis 2019, 14:4–22
5. Harbord M et al., J Crohns Colitis 2017, 11:769–784
6. Gonczi L et al., Inflamm Bowel Dis 2017, 23:1908–1915
7. Gecse KB et al., J Crohns Colitis 2016, 10:133–140
8. Komaki Y et al., Aliment Pharmacol Ther 2017, 45:1043–1057
9. Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen, Stand: Mai 2021
10. Reinisch W et al., J Crohns Colitis 2019, 13:S066-S067
11. Schreiber S et al., Gastroenterology 2021, 160:2340–2353
12. Ye BD et al., Gastroenterology 2019, 156:S-1096

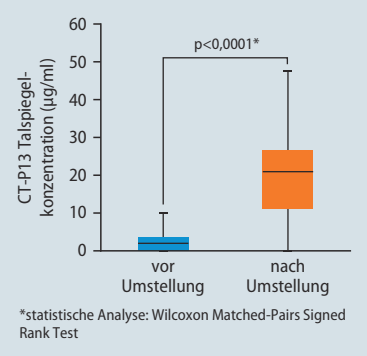

Abb. 2: Post-hoc-Analyse: Talspiegelkonzentrationen vor und nach Umstellung von CT-P13 i.v. auf CT-P13 s.c. (modifiziert nach [13])

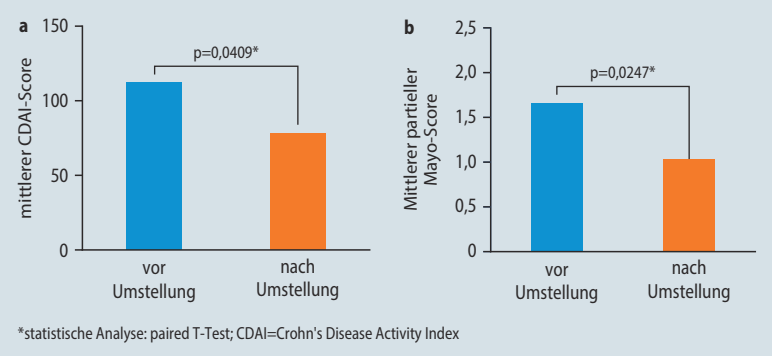

Abb. 3: Wirksamkeit der Behandlung vor und nach Umstellung von CT-P13 i.v. auf CT-P13 s.c. (modifiziert nach [13])

mit CT-P13 s.c. einzustellen. Gleichzeitig waren die Ergebnisse in den beiden Studienarmen hinsichtlich der klinischen Remissionsraten sowohl bei den partiellen Mayo-Scores (klinisches Ansprechen: 81,6 % versus 71,8 %; klinische Remission: 68,4 % versus 61,5 %), der Mukosaheilung bei CU (55,3 % versus 56,4 %), als auch bei den CDAI (Crohn's Disease Activity Index)-Scores bei MC über bis zu 54 Wochen vergleichbar [11].

Post-hoc-Analysen bestätigen vergleichbare Wirksamkeit

Mittlerweile stehen die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der bis Woche 22 i.v. behandelten CED-Patient*innen (CU: n=40; MC: n=25), die ab Woche 30 auf die s.c. Therapie umgestellt wurden, zur Verfügung [13]. In der post hoc durchgeführten PK-Analyse wies ein signifikant höherer Anteil der Patient*innen (87,8 %) nach Umstellung Talspiegelkonzentrationen oberhalb der angestrebten Zielspiegel von 5 µg/ml auf als im Vorfeld der Umstellung (19,51 %; p<0,00001). Die medianen Talspiegelkonzentrationen lagen bei 2,05 µg/ml vor der Umstellung bzw. bei 21,1 µg/ml nach der Umstellung (**Abb. 2**). In Bezug auf die jeweiligen klinischen Outcomes wie z.B. Remission nach partiellem Mayo-Score oder CDAI-Remission ergaben sich weder innerhalb der Gruppe der CU- noch MC-Patient*innen signifikante Unterschiede. Allerdings erreichten die CED-Patient*innen nach der Umstellung von der i.v. auf die s.c. Formulierung deutlich bessere Durchschnittswerte der CDAI-Scores bzw. partiellen Mayo-Scores (**Abb. 3**). Eine positive Entwicklung zeichnete sich zudem bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SIBDQ-Fragebogen (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ab (p=0,0006) [13].

Kombination nicht mehr nötig?

Eine weitere Post-hoc-Analyse befasste sich mit der Frage, inwieweit sich die klinischen Outcomes von Patient*innen mit CED, die eine s.c. IFX-Monotherapie alle zwei Wochen (CU: n=23; MC: n=14) erhielten, von Patient*innen unterschieden, die zusätzlich mit Immunmodulatoren (IMM) wie Azathioprin, Methotrexat oder 6-Mercaptopurin behandelt wurden (CU: n=15; MC: n=14). Nach bis zu 54 Wochen ließen sich zwischen den beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Talspiegelkonzentrationen (>5 µg/ml) feststellen. In Bezug auf die Immunogenität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen (**Abb. 4**). Auch bei den klinischen Outcomes (CDAI oder partieller Mayo-Score) ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen [14].

Fazit für die Praxis

Auch wenn die Ergebnisse der Post-hoc-Analysen durch größere Studien zu betätigen sind: Weder wirkte sich die Umstellung einer i.v. Therapie auf eine s.c. Therapie mit CT-P13 nachteilig auf den klinischen Outcome der TNF-Inhibitor-naiven Patient*innen mit aktiver CU oder MC aus, noch ergaben sich bei der klinischen Wirksamkeit einer CED-Erhaltungstherapie mit CT-P13 s.c. in Monotherapie versus einer Kombinationstherapie mit IMM wesentliche Unterschiede [14].

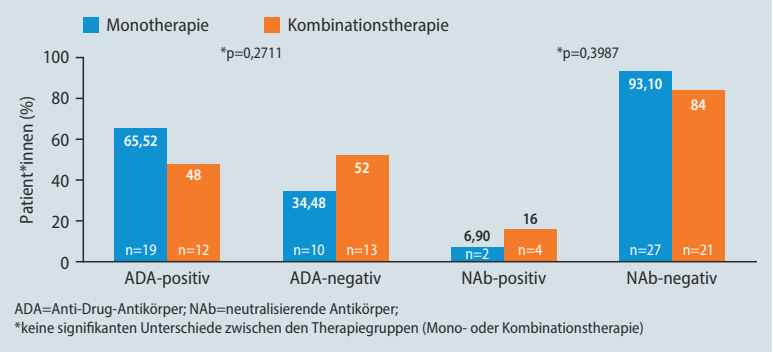

Abb. 4: Immunogenität zu Woche 54: keine signifikanten Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie (modifiziert nach [14])

13. Schreiber S et al., virtual United European Gastroenterology (UEG) Week 2021, Poster #P0472
14. D'Haens G et al., virtual UEG Week 2021, Poster #P0467

Impressum

Pharmawissen aktuell 500883 in:

CME 10/2021

Der Internist 12/2021

„Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) – Infliximab-Biosimilar: unterschiedliche Applikation, vergleichbare Wirksamkeit" Literaturarbeit

Bericht: Dr. Yuri Sankawa, Stuttgart

Redaktion: Kristin Ullrich

Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich)

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3
14197 Berlin

Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pugge

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

© Springer Medizin Verlag GmbH

Druckerei: Druckpress GmbH, Leimen

Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Bad Homburg

Die Herausgeberinnen und Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Remsima®
Infliximab

Gut aufgestellt in die Zukunft – mit Infliximab von Celltrion

Remsima® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Infliximab. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksame Bestandteile:* Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab, nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab, eine 1-ml-Einzeldosis-Fertigspritze/ein 1-ml-Einzeldosen-Fertigpen enthält 120 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. *Sonstige Bestandteile: Remsima 100 mg:* Sucrose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat. *Remsima 120 mg:* Essigsäure, Natriumacetat-Trihydrat, Sorbitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis (Erw.): In Komb. m. Methotrexat (MTX) zur Redukt. d. Symptomatik u. Verbesser. d. körperl. Funkt.-fähigk. bei: Pat. m. aktiver Erkrank., d. nur unzureich. auf DMARDs, einschl. MTX, angespr. haben; MTX-naiven Pat. od. Pat., die nicht mit and. DMARDs vorbehandelt wurden, m. schwergradiger, aktiver u. fortschreitender Erkrank. M. Crohn: Erw.: Behandl. eines mäßig- bis schwergradig aktiven M. Crohn bei Pat., die trotz eines vollständ. u. adäquaten Ther.-zyklus m. einem Kortikosteroid u./od. einem Immunsuppress. nicht angesprochen haben, od. b. Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. Behandl. v. aktivem M. Crohn m. Fistelbild. bei Pat., die trotz eines vollständ. u. adäquaten Ther.-zyklus m. einer konvent. Behandl. (einschl. Antibiotika, Drainage u. immunsuppr. Ther.) nicht angesprochen haben. Colitis ulcerosa: Bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa b. erw. Pat. die auf eine konvent. Ther., einschl. Kortikosteroide u. 6-MP od. AZA, unzureich. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. Ankylosierende Spondylitis: Bei schwerwieg. aktiver ankylosierend. Spondylitis bei Erw., die auf eine konvent. Ther. unzureich. angesprochen haben. Psoriasis-Arthritis: B. aktiver u. fortschreitender Psoriasis-Arthritis bei Erw., wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Ther. unzureichend gewesen ist. Verabreich. in Komb. m. MTX od. als Monother. bei Pat., die eine Unverträgl. gg. MTX zeigen od. bei denen MTX kontraind. ist. Psoriasis: Bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erw., die auf eine and. system. Ther. (einschl. Ciclosporin, MTX od. PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche kontraind. ist od. nicht vertragen wird. **Zusätzlich ist Remsima 100 mg indiziert bei:** M. Crohn bei Kdr. u. Jugendl. (6-17 J.): Behandl. eines schwergradigen, aktiven M. Crohn bei Pat., die nicht auf eine konvent. Ther. einschl. Kortikosteroid, Immunmodulator u. primäre Ernährungsther. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. Nur in Komb. mit konvent. immunsuppress. Ther. untersucht. Colitis ulcerosa bei Kdrn. u. Jugendl. (6-17 J.), bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei Pat., die auf eine konvent. Ther., einschl. Kortikosteroide u. 6-MP od. AZA, unzureich. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. **Gegenanzeigen:** Überempf.-keit ggü. murinen Proteinen, Tuberkulose od. and. schwere Infekt. wie Sepsis, Abszesse u. opportunist. Infekt., mäßiggradige od. schwere Herzinsuff. (NYHA-Klasse III/IV). **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Virusinfekt. (z. B. Influenza, Herpes-Virus-Infekt.), Kopfschm., Infekt. d. ob. Respirat.-trakts, Sinusitis, Abdominalschm., Übelk., infus.-bedingte Reakt., Schm. **Häufig:** Bakt. Infekt. (z. B. Sepsis, Cellulitis, Abszess), Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphadenopathie, allerg. Reakt. des Respirat.-trakts, Depress., Schlaflosigk., Schwindel/Benommenh., Hypästhesie, Parästhesie, Konjunktivitis, Tachykardie, Herzklopfen, Hypotonie, Hypertonie, Ekchymose, Hitzewall., Erröten, Infekt. des unt. Respirat.-trakts (z. B. Bronchitis, Pneumonie), Dyspnoe, Epistaxis, Gastrointestinalblut., Diarrhö, Dyspepsie, gastroösophag. Reflux, Obstipat., Leberfunkt.-stör., erhöhte Transaminasen, Neuauftr. od. Verschlecht. e. Psoriasis, einschl. pustulös. Formen (primär palmar/plantar), Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, Hauttrockenh., Pilzdermatitis, Ekzem, Alopezie, Harnwegsinfekt., thorakale Schm., Ermüd., Fieber, Reakt. an d. Inj.-stelle, Frösteln, Ödem. **Gelegentl.:** Tuberkulose (einschl. Miliartuberkulose u. extrapulmon. Lokalisat.; manchmal tödl.); Pilzinfekt. (z. B. Candidose, Onychomykose), Thrombozytopenie, Lymphopenie, Lymphozytose, anaphylaktische Reakt., Lupus-ähnl. Syndr., Serumkrankh. od. Serumkrankh.-ähnl. Reakt., Amnesie, Agitat., Verwirrth., Somnolenz, Nervosität, Krampfanf., Neuropathie, Keratitis, periorbitales Ödem, Hordeolum, Herzinsuff. (Neuauftret. od. Verschlimm.), Arrhythmie (in einig. Fällen m. tödl. Verlauf); Synkope, Bradykardie, periph. Ischämie, Thrombophlebitis, Hämatom, Lungenödem, Bronchospasmus, Pleuritis, Pleuraerguss, Darmwandperforat., Darmstenose, Divertikulitis, Pankreatitis, Cheilitis, Hepatitis, Leberzellschaden, Cholezystitis, Blasenbild., Seborrhö, Rosacea, Hautpapillome, Hyperkeratose, Pigmentanomalie, Arthralgie, Myalgie, Rückenschm., Pyelonephritis, Vaginitis, verzög. Wundheil., Nachweis v. Autoantikörpern. **Selten:** Meningitis, opportunist. Infekt. (wie invasive Pilzinfekt. [Pneumocystose, Histoplasmose, Aspergillose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose, Blastomykose], bakt. Infekt. [atyp. mykobakt., Listeriose, Salmonellose], Virusinfekt. [Cytomegalievirus]), parasitäre Infekt., Reaktivier. e. Hepatitis B (einige tödl. verlaufend), Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, M. Hodgkin, Leukämie, Melanom, Zervixkarzinom, Agranulozytose (einschl. bei Sgl., die in utero ggü. Infliximab exponiert wurden), thrombot.-thrombozytopen. Purpura, Panzytopenie, hämolyt. Anämie, idiopath. thrombozytopen. Purpura, anaphylakt. Schock, Vaskulitis, Sarkoid-ähnl. Reakt., Apathie, Myelitis transversa, demyelinisier. Erkrank. des ZNS (MS-art. Erkrank. u. Optikusneuritis), periph. demyelinisier. Erkrank. (z. B. Guillain-Barré-Syndr., chron.-entzündl. demyelinisier. Polyneuropathie u. multifokale motor. Neuropathie), Endophthalmitis, Zyanose, Perikarderguss, Kreislaufversagen, Petechien, Gefäßspasmus, interstit. Lungenerkrank. (einschl. schnell fortschreit. Erkrank., Lungenfibrose u. Pneumonitis), Autoimmunhepatitis, Ikterus, TEN, SJS, Erythema multiforme, Furunkulose, lineare blasenbildende IgA-Dermatose (LAD), akute generalis. exanthematische Pustulose (AGEP), lichenoide Reakt., granulomatöse Läsion, Komplementsystemstör. **Nicht bek.:** Durchbruchinfekt. nach Impfung (nach Exposition in utero ggü. Infliximab) einschl. boviner Tuberkulose (disseminierte BCG-Infekt., u.U. tödl. verlaufend). Hepatosplen. T-Zell-Lymphome (v. a. b. Adolesz. u. jungen erw. Männern m. M. Crohn od. Colitis ulcerosa), Merkelzell-Karzinom, Kaposi-Sarkom. Apoplektischer Insult in engem zeitl. Zusammenh. m. d. Infus. Vorübergeh. Sehverlust während od. innerh. v. 2 Std. nach Infus., myokard. Ischämie/Herzinfarkt (in einig. Fällen m. tödl. Verlauf); Leberversagen. Verschlimm. d. Sympt. e. Dermatomyositis. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information: 10/2020. **Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Ungarn.**

DE-REMS-22-00004

HEALTHCARE CELLTRION

Für weitere Informationen besuchen Sie gerne **www.celltrionhealthcare.de | www.remsima.de**