

Biologika, Small Molecules und Biosimilars

Neue Daten zu modernen CED-Medikamenten

Neuer Januskinaseinhibitor, neue Studien zur Integrin-, TNF- α - und IL-12/-23-Hemmung, neue Erkenntnisse zu den Biosimilars – das Wissen um die Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wurde auch am diesjährigen ECCO-Kongress in Wien deutlich erweitert.

Häufige Messungen von C-reaktivem Protein (CRP), Calprotectin und Lactoferrin, Anpassungen der Dosierung, engmaschige Visiten – bringt eine solch aufwendige Therapiekontrolle langfristig überhaupt Vorteile gegenüber einem konventionellen Management? Oder verunsichert sie sogar die Patienten?

Engmaschige Kontrolle zahlt sich aus

In der Phase-III-Studie CALM wollte man solchen Fragen nachgehen. Dazu wurden 244 erwachsene, immunsuppressiva- und biologikanaive Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC) entweder einem konventionellen Management mit symptomatischer Kontrolle (KM) oder einer Treat-to-Target-Strategie unterzogen (1). Alle Teilnehmer erhielten den TNF- α -Inhibitor Adalimumab (Humira®). Tatsächlich lag nach 48 Behandlungswochen der Anteil der Patienten mit Mukosaheilung in der Treat-to-Target-Gruppe mit 45,9 Prozent signifikant höher als in der konventionellen Gruppe (30,3%, $p = 0,01$). Auch die Lebensqualität (SF36 MSC) zeigte sich im engmaschig kontrollierten Arm signifikant verbessert, so die Autoren (2). Können initiale Wirkspiegel über den späteren Behandlungserfolg bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Auskunft geben? Belgische Wissenschaftler wollten dieser Frage nachgehen, indem sie bei 25 Kindern (mittleres Alter 12,7 Jahre) mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (CU) zu verschiedenen Zeitpunkten die Talblutspiegel von Infliximab (Remicade®) bestimmten und die Ergebnisse mit den klinischen Resultaten nach 54 Wochen verglichen (3). Tatsächlich zeigte die Untersuchung, dass der Wirkspiegel bei Kindern, die nach 54 Wochen eine Remission erreichten, zum Zeitpunkt der ersten Erhaltungsinfusion signifikant höher war als bei denjenigen, die keine Remission erreichten – dieser Effekt zeigte sich bei Betrachtung der klinischen (3,4 $\mu\text{g/ml}$ vs. 1,5 $\mu\text{g/ml}$), der biologischen (3,8 $\mu\text{g/ml}$ vs. 1,4 $\mu\text{g/ml}$) und der tiefen Remission (4,8 $\mu\text{g/ml}$ vs. 2,3 $\mu\text{g/ml}$) (siehe *Abbildung*). Eine ausreichende Exposition gegenüber dem TNF- α -Inhibitor sei daher essenziell für eine langfristig bessere Response, so die Autoren.

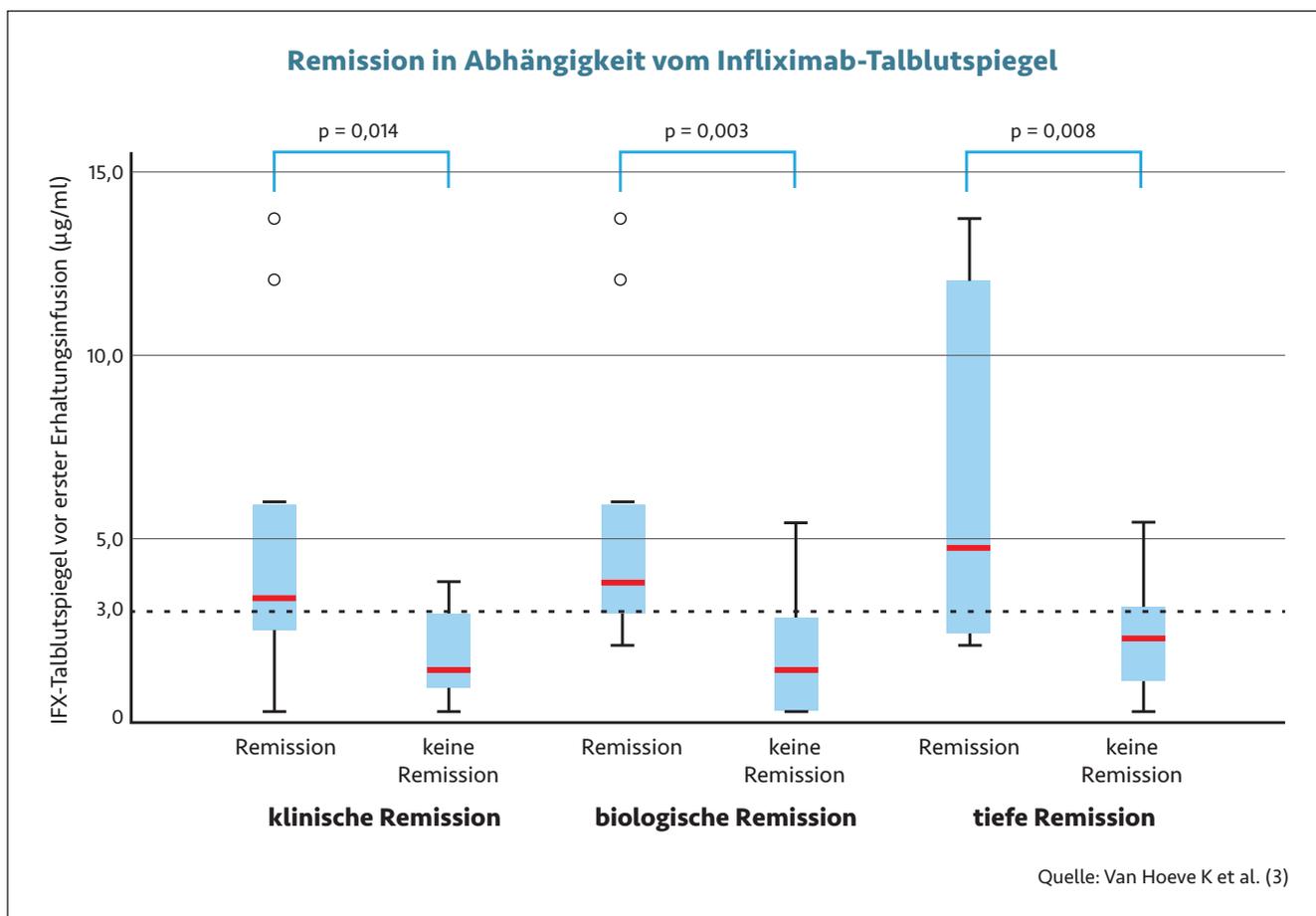
Vergleich Vedolizumab – TNF- α -Inhibitoren

Im Zentrum der Präsentationen zum Integrinantagonisten Vedolizumab (VDZ, Entyvio®) standen die umfangreichen

Ergebnisse des VICTORY-Konsortiums. Für einen Vergleich von VDZ mit einer Anti-TNF-Therapie wurden die Daten von 538 MC- und 334 CU-Patienten (davon 269 bzw. 167 Vedolizumab-Patienten) nach der Propensity-Score-Methode gematched (4). Danach kam es nach zwölf Monaten bei den MC-Patienten unter VDZ signifikant häufiger zu endoskopischer Heilung (50% vs. 41%, HR = 1,67), klinischer Remission (38% vs. 34%; HR = 1,27) und kortikosteroidfreier Remission (26% vs. 18%; HR = 1,75). Gemäss einer weiteren Analyse erreichten auch CU-Patienten nach einem Jahr unter VDZ signifikant häufiger eine endoskopische Heilung (50% vs. 42%; HR = 1,73) und eine klinische Remission (54% vs. 37%; HR = 1,54) (5). Da wegen der hohen Darm-spezifität des Integrinhemmers Entzündungen hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt unterbunden werden, konnte zudem ein gutes Sicherheitsprofil mit weniger Nebenwirkungen festgestellt werden.

Hoffnung nach gescheiterter Therapie

Auch die Wirksamkeit des IL-12/-23-Inhibitors Ustekinumab (UST, Stelara®) und diejenige von VDZ wurden miteinander verglichen (6). Für die Beobachtungsstudie verglichen Wissenschaftler aus den Beneluxstaaten die gematchten Daten von 42 neu mit UST mit 42 neu mit VDZ behandelten MC-Patienten. Ergebnis: In beiden Gruppen verminderte sich die klinische Krankheitsaktivität (Harvey-Bradshaw-Index, HBI) nach 12 Wochen signifikant (VDZ $-2,9$, $p = 0,002$; UST $-4,2$, $p < 0,001$). Hinsichtlich des HBI konnte sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen zwischen den beiden Wirkstoffen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach 24 Wochen befanden sich 46,2 Prozent der VDZ- und 57,9 Prozent der UST-Patienten in steroidfreier klinischer Remission ($p = 0,44$). Die Nebenwirkungsrate war zwischen beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar. Zudem wollten niederländische Wissenschaftler in einer weiteren Real-life-Beobachtungsstudie mit 125 MC-Patienten evaluieren, welche Möglichkeiten der Einsatz von UST nach einer gescheiterten Therapie mit anderen Biologika (99%) beziehungsweise mit VDZ (49%) verspricht (7). Die Teilnehmer hatten eine mittlere Krankheitsdauer von 14 Jahren hinter sich ($\pm 9,9$ Jahre), die Hälfte zudem einen operativen Eingriff. Nach 12 Wochen Behandlung mit UST war eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität hinsichtlich des



HBI (median 8 vs. 5, $p < 0,001$), des CRP (median 11 vs. 5, $p < 0,001$) sowie des fäkalen Calprotectins (median 598 vs. 393, $p = 0,002$) festzustellen. 45 Prozent der Patienten hatten eine klinische Remission erreicht. Zwei Teilnehmer mussten die Therapie aufgrund ernsthafter Nebenwirkungen abbrechen.

JAK-Inhibitor vor Zulassung

Für den bereits zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis im Handel befindlichen Januskinaseinhibitor Tofacitinib (Xeljanz®) wird in diesem Jahr auch die Zulassung für CU-Patienten erwartet. In Wien wurden neue Ergebnisse aus dem Phase-III-Studienprogramm OCTAVE vorgestellt. So zeigten sich unter JAK-Hemmung sehr früh signifikante Symptombesserungen bei moderater bis schwerer CU. Unter den Patienten, die mit Tofacitinib behandelt worden waren ($n = 905$), wies bereits ab dem dritten Behandlungstag ein im Vergleich zu Placebo ($n = 234$) signifikant grösserer Anteil eine Reduktion der Stuhlfrequenzen und rektalen Blutungen auf ($p < 0,01$ vs. Placebo) (8). Nach 52 Wochen waren unter Tofacitinib 40,6 Prozent der Patienten in Remission, dies gegenüber 11,1 Prozent unter Placebo ($p < 0,001$) (9).

In einer weiteren Studie erhielt eine Subpopulation von 58 Patienten, bei der das klinische Ansprechen auf die Erhaltungstherapie nachgelassen hatte, eine Tofacitinib-Dosiseskala-tion auf 10 mg zweimal täglich (10). Ergebnis: Das klinische Ansprechen, die Mukosaheilung und die Remissionsrate betragen nach 2 Monaten wieder 58,6 Prozent, 41,4 Prozent und 34,5 Prozent und nach 12 Monaten 68,8 Prozent,

60,4 Prozent und 52,1 Prozent. Dabei wurden keine neuen Sicherheitsaspekte festgestellt, so die Autoren.

Dem verstärkten Auftreten von Herpes zoster (HZ) unter JAK-Inhibitoren widmete sich eine US-amerikanische Analyse mehrerer Tofacitinibstudien (11). Dabei zeigte sich, dass die Inzidenzraten für HZ im Vergleich zu Placebo vierfach erhöht sind (IR 4,07), über 90 Prozent der Betroffenen seien jedoch gut zu behandeln gewesen.

Auch die Zulassung des Januskinaseinhibitors Upadacitinib wird in den kommenden Jahren erwartet. In einer in Wien vorgestellten Phase-II-Studie (CELEST) mit 220 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem therapierefraktärem Morbus Crohn zeigte sich, dass vor allem in höheren Dosierungen (24 mg, ein- oder zweimal täglich) schon nach 2 Wochen eine modifizierte klinische Remission eintrat (12).

Vom Original zum Biosimilar – und zurück

In den vergangenen Jahren konnte am ECCO-Kongress immer wieder gezeigt werden, dass ein erfolgreicher Wechsel von Infliximab auf ein Biosimilar möglich ist. Beispielsweise wiesen 176 erwachsene MC-Patienten, die über ein Jahr mit dem Infliximab-Biosimilar Inflectra® behandelt worden waren, keine signifikanten Unterschiede zum Originalprodukt beziehungsweise zu anderen TNF- α -Inhibitoren auf (13). So erreichten die Teilnehmer unter Remicade®, Inflectra® oder Humira® vergleichbare klinische Responsebeziehungsweise Remissionsraten (66,2% vs. 75% vs. 63,8%). Ungarische Wissenschaftler interessierten sich im Rahmen einer Veränderung der nationalen Gesundheitspolitik für den

umgekehrten Weg: Ist unter Real-life-Bedingungen ein Wechsel vom Biosimilar auf das Originalprodukt ebenso problemlos? Tatsächlich wurde zu Beginn der Untersuchung nur bei 1 von 117 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (98 mit MC, 19 mit CU) nach dem Wechsel vom Biosimilar auf das Originalprodukt eine Unverträglichkeit beobachtet (14).

Dagegen wollten Forscher aus den Niederlanden wissen, ob der Wechsel vom Originalpräparat zum Biosimilar (CT-P13) mit einem Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten einhergeht (15). Dafür wurde 119 Teilnehmern mit CED (77 MC, 42 CU) in einer multizentrischen Studie direkt nach dem Wechsel, nach der zweiten und der sechsten Infusion ein Fragebogen vorgelegt (IBDQ). Ergebnis: Sowohl die klinische Wirksamkeit der Therapie als auch die Lebensqualität waren nach dem Wechsel auf ein Biosimilar nicht signifikant verändert, so die Wissenschaftler.

Aber wie stehen die Patienten zu einem möglichen Wechsel vom TNF- α -Originalprodukt auf ein Biosimilar? Französische Forscher befragten in Interviews rund hundert Patienten mit CED oder rheumatoider Arthritis (16). Dabei standen 60 Prozent der Teilnehmer Generika aufgeschlossen gegenüber, 87 Prozent hatten jedoch noch nie von den Biosimilars gehört, und nur 57 Prozent würden einem Wechsel auf ein Infliximab-Biosimilar zustimmen, allerdings unter der Voraussetzung, dass Wirksamkeit und Sicherheit äquivalent sind. Die Resultate würden zeigen, dass hier noch Informationsbedarf bestehe, meinten die Experten. ▲

Klaus Duffner

Referenzen online unter www.rosenfluh.ch

Quelle: Vorträge beim Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 14. bis 17. Februar in Wien.

Kurzmeldungen vom ECCO-Kongress 2018

Neue Diagnostikleitlinien

Gemäss den neuen ECCO-Leitlinien zur Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist beispielsweise für die initiale Diagnose von Morbus Crohn eine Magenspiegelung nicht mehr zwingend notwendig, wenn sich durch Symptomatik, Dickdarmspiegelung, Ultraschall/MRT und Laborergebnisse der Verdacht bestätigt. Die neuen Guidelines sollten praxisorientierter sein, sagte Christian Maaser aus Lüneburg. Während es früher drei unterschiedliche Leitlinien gegeben habe (Bildgebung, Endoskopie, Labor), seien nun die relevanten diagnostischen Kriterien in einer einzigen Leitlinie erfasst, was im praktischen Alltag deutlich anwendungsfreundlicher sei. KD ▲

Quelle: Maaser C: Präsentation ECCO-ESGAR-Guidelines. ECCO 26.1.2018.

▲▲▲

Vorteile für frühe Behandlung

Sollte man früh mit einer Anti-TNF-Behandlung bei Morbus Crohn beginnen, oder darf eine Weile mit der initialen Therapie gewartet werden? Schweizer Gastroenterologen gingen mithilfe der 10-Jahres-Daten der Schweizer IBD-Kohorte dieser einfachen Frage nach und kamen zu einem eindeutigen Ergebnis: Eine Therapie mit TNF- α Inhibitoren innerhalb der ersten 24 Monate nach Erstdiagnose zeigt gegenüber einem späteren Beginn signifikante Vorteile: geringeres Stenoserisiko, weniger ärztliche Konsultationen, weniger Komplikationen und weniger krankheitsbedingte Fehlzeiten bei der Arbeit. KD ▲

Quelle: Frei R et al.: Early initiation of anti-TNF is associated with favourable long-term outcome in Crohn's disease: Ten-year follow-up data from the Swiss IBD cohort study. ECCO 2018; Poster P513.

IL-23 verhindert Anti-TNF-Apoptose

Warum reagieren manche Morbus-Crohn-Patienten nicht auf eine Anti-TNF-Therapie? Heike Schmidt von der Universität Erlangen und ihr Team warfen einen Blick auf die molekularen Mechanismen, die einem solchen Scheitern zugrunde liegen. So konnte bei Nonrespondern eine Aufregulierung von TNF-2- und IL-23-Rezeptoren (und eine Aktivierung des entsprechenden Signalwegs) sowie von T-Zellen festgestellt werden. Die IL-23-Zytokine, so die Beobachtung der Forscherin, heben bei Nonrespondern eine Anti-TNF-induzierte Apoptose in mukosalen T-Zellen auf. Diese Apoptoseresistenz in den Mukosa-T-Zellen erweitert wiederum die Unempfindlichkeit gegenüber Anti-TNF, was letztlich die Entzündung der Darmschleimhaut fördert. Die Untersuchung wurde als eines von zehn Highlights des diesjährigen ECCO-Kongresses honoriert. KD ▲

Quelle: <https://www.ecco-ibd.eu/our-congress-2018/highlights-of-ecco-18.html>

Referenzen:

1. Colombel FJ et al.: Effect of Tight Control Management on Crohn's Disease (CALM): A Multicentre, Randomised, Controlled Phase 3 Trial. *Lancet* 2017; 390(10114): 2779–2789.
2. Panaccione R et al.: Tight control with adalimumab-based treatment is associated with improved quality of life outcomes in patients with moderate to severely active Crohn's disease: data from CALM. ECCO 2018; Abstract DOP071.
3. Van Hove K et al.: Infliximab trough levels after induction therapy are predictive for infliximab efficacy in paediatric patients with inflammatory bowel disease. ECCO 2018; Abstract P169.
4. Faleck D et al.: Comparative effectiveness of vedolizumab and TNF-antagonist therapy in ulcerative colitis: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. ECCO 2018; Abstract OP026.
5. Bohm M et al.: Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. ECCO 2018; Abstract OP025.
6. Biemans V et al.: Vedolizumab vs. ustekinumab for Crohn's disease: comparative effectiveness in a real-life observational cohort study (ICC case series). ECCO 2018; Abstract DOP052.
7. Biemans V et al.: Ustekinumab for Crohn's disease: a nationwide real-life observational cohort study (ICC case series). ECCO 2018; Abstract DOP036.
8. Hanauer S et al.: Tofacitinib achieves symptomatic improvement within 3 days in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior tumour necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE induction 1 and 2. ECCO 2018; Abstract DOP024.
9. Sandborn WJ et al.: Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723–1736.
10. Sands BE et al.: Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open. ECCO 2018; Abstract DOP026.
11. Winthrop KL et al.: Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving Tofacitinib. ECCO 2018; Abstract P512.
12. Schreiber S et al.: Rapidity of clinical and laboratory improvements following upadacitinib induction treatment: data from the CELEST study. ECCO 2018; Abstract OP022.
13. Kaniewska M et al.: Efficacy and safety of biosimilar of infliximab (Inflextra) in adult patients with Crohn's disease during 1 year of treatment, followed 6 months of observation: a one-centre retrospective study. ECCO 2016; Abstract P519.
14. Ilias A et al.: Non-medical mandatory reversed and back and forth switch between infliximab and its biosimilar: Early clinical outcomes. ECCO 2018; Abstract P694.
15. Pierik MJ et al.: Switching from the originator infliximab to biosimilar CT-P13 did not change the quality of life and clinical efficacy for IBD patients in stable remission in daily clinical practice (interim analysis). ECCO 2018; Abstract P464.
16. Baudrant M et al.: Interchangeability by a biosimilar of infliximab: What do patients think? ECCO 2018; Abstract P780.
17. Petitdidier N et al.: Patients' perspectives on switching from reference infliximab to CT-P13 biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: A 12-month prospective observational cohort study. ECCO 2018; Abstract P528.