

Aus der medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern,

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leitung: Prof. Dr. med. Julia V. Mayerle

in Kooperation mit dem CED-Zentrum München

(VivaQ MVZ und Isarklinikum)

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn

**Kontrollierte Einführung des Infliximab-Biosimilars CT-P13 bei Patienten  
mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in einer großen deutschen  
Zentrumskohorte**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Helene Röder

aus Marktredwitz

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität

Berichterstatter:  
Prof. Dr. Thomas Ochsenkühn

Mitberichterstatter:  
PD Dr. med. Tobias Schwerd

Dekan:  
Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:  
14.10.2021

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1 Einleitung .....  | 8  |
| 1.1 Morbus Crohn .....  | 8  |
| 1.1.1 Historische Grundlagen, Definition und Epidemiologische Daten .....                               | 8  |
| 1.1.2 Klinische Leitbefunde, Verlaufs- und Diagnostikformen.....  | 9  |
| 1.2 Colitis ulcerosa.....   | 10 |
| 1.2.1 Historische Grundlagen, Definition und Epidemiologische Daten .....                               | 10 |
| 1.2.2 Klinische Leitbefunde, Verlaufs- und Diagnostikformen.....  | 11 |
| 1.2.3 Übersicht Unterschiede Morbus Crohn und Colitis ulcerosa .....                                    | 12 |
| 1.3 Medikamente .....   | 13 |
| 1.3.1 Allgemeine antiinflammatorische Medikation .....  | 13 |
| 1.3.2 Immunsuppressiva.....   | 14 |
| 1.3.3 Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren (TNF $\alpha$ -Inhibitoren).....                        | 16 |
| 1.3.3.1 Infliximab (IFX).....   | 17 |
| 1.3.3.2 Infliximab Biosimilars .....  | 18 |
| 1.3.4 Andere Biologics .....  | 19 |
| 1.3.5 Behandlungskonzepte.....  | 21 |
| 1.3.5.1 Behandlung des Morbus Crohn.....  | 21 |
| 1.3.5.2 Behandlung der Colitis ulcerosa .....   | 22 |
| 1.3.5.3 Therapiekonzepte nach europäischen Leitlinien der ECCO .....                                    | 23 |
| 1.3.5.4 “Step-up” / “Top-down “- Ansatz / “Treat to target” .....                                       | 26 |
| 1.4 Weitere Erkrankungen, die mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren therapiert werden ....                      | 28 |
| 1.4.1 Entzündlich-rheumatische-Erkrankungen .....   | 28 |
| 1.4.1.1 Beispiel Rheumatoide Arthritis .....  | 28 |
| 1.3.1.1 Beispiel Morbus Bechterew = ankylosierende Spondylitis (AS) .....                               | 29 |
| 1.5 Zielsetzung der Arbeit.....   | 30 |
| 2 Material und Methoden .....   | 31 |
| 2.1 Patientenkollektiv/Ein – und Ausschlusskriterien/Studiendesign .....                                | 31 |
| 2.2 Material .....  | 32 |
| 2.2.1 CAI-Score.....  | 32 |
| 2.2.2 CDAI-Score.....   | 34 |
| 2.3 Allgemeine Datenerfassung und statistische Auswertung .....   | 35 |
| 2.3.1 Tabellarische Konstruktion der Daten zu Beginn (Stammdaten) und während des Studienverlaufs ..... | 36 |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 2.3.1.1    | Stammdaten.....   | 36        |
| 2.3.1.2    | Primärer Studienendzeitpunkt.....   | 36        |
| 2.3.1.3    | Sekundäre Studienendpunkte .....  | 36        |
| <b>3</b>   | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Stammdaten/Beschreibung des Patientenkollektivs .....</b>  | <b>38</b> |
| 3.1.1      | Anzahl der Patienten/Geschlechtsverteilung/Alter und Gewicht .....  | 38        |
| 3.1.2      | Verteilung IFX-Patienten in Originator- und Biosimilargruppe.....   | 39        |
| 3.1.3      | Begleittherapie zu Infliximab zum Studienbeginn .....   | 40        |
| 3.1.4      | Laborparameter zum Studienbeginn.....   | 40        |
| 3.1.5      | Therapiedauer bis Studienbeginn .....   | 41        |
| 3.1.6      | Ausgangswerte CAI/CDAI vor Studienbeginn .....  | 41        |
| 3.1.7      | Zusammenfassung Stammdaten .....  | 42        |
| <b>3.2</b> | <b>Verlaufsanalyse aller Patienten (Abbruchraten bis Woche 52, Abbruchgründe, Remission zu Woche 52 und Erreichen des primären Endpunktes .....</b> | <b>43</b> |
| 3.2.1      | Übersichtsdiagramm Verbleib/Remission = primärer Endpunkt.....  | 43        |
| 3.2.2      | Patienten, die vor Erreichen von Woche 52 die Teilnahme abbrachen .....   | 44        |
| 3.2.2.1    | Übersicht Kaplan Meier Analyse .....  | 44        |
| 3.2.2.2    | Tabellarische Übersicht der Gründe für einen Abbruch vor Woche 52..   | 45        |
| 3.2.3      | Zusammenfassung Abbruchgründe, Remissionsraten und primärer Endpunkt.....   | 49        |
| <b>3.3</b> | <b>Verlaufsanalyse Patienten, die nicht abbrachen und die Woche 52 erreichten .....</b>   | <b>50</b> |
| 3.3.1      | Auswertung von CAI und CDAI Score zur 8., 16., 24. Woche und 52. Woche ....   | 50        |
| 3.3.2      | Begleittherapie zu Infliximab während der Studie .....  | 52        |
| 3.3.3      | Laborparameter.....   | 52        |
| 3.3.4      | Nebenwirkungen/Infusionsdosiserhöhungen.....  | 53        |
| 3.3.1      | Zusammenfassung Patienten, die nicht abbrachen und die Woche 52 erreichten ..   | 55        |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Intention der Studie .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Abbrüche, primärer Studienendzeitpunkt und Remissionsraten nach 52 Wochen, Vergleich mit Studienlage .....</b>                                   | <b>57</b> |
| 4.2.1      | Abbrüche .....  | 57        |
| 4.2.2      | Primärer Endpunkt und Remissionsraten zur 52. Woche .....   | 58        |
| 4.2.3      | Erklärungsansatz von 10,8 Prozent Differenz des Primären Endpunktes .....   | 61        |

|   |   |
|---|---|
| 4.3 Studienvergleiche weiterer Studienparameter der verbliebenen Patienten bis zur 52. Woche..... | 62  |
| 4.4 Studiendesign .....   | 64  |
| 5 Zusammenfassung .....   | 66  |
| 6 Literaturverzeichnis.....   | 67  |
| 7 Abbildungsverzeichnis .....   | 75  |
| 8 Tabellenverzeichnis.....  | 76  |
| 9 Abkürzungsverzeichnis .....   | 77  |
| Danksagung .....  | 78  |
| Eidesstattliche Versicherung .....  | 79  |
| Lebenslauf .....  | <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> |

## Abstract

**Einleitung:** Das Infliximab Biosimilar CT-P13 wurde 2013 von der EMA im Rahmen eines Extrapolationsprozesses für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ohne Zulassungsstudien genehmigt. Seither zeigten mehrere unkontrollierte Studien, dass CT-P13 sicher und effektiv ist, jedoch fehlten zum Studienstartpunkt noch große kontrollierte Studien.

**Ziele und Methodik:** Wir führten daher in unserem Münchener CED-Zentrum eine Pharmazie-unabhängige *switch*-Studie durch, indem wir CED Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) eine prospektiv betreute, randomisierte, kontrollierte und verblindete Umstellung von Remicade auf CT-P13 anboten und die Daten retrospektiv analysierten.

Primärer Endpunkt war eine Kombination aus dem Erreichen einer klinischen Remission nach 52 Wochen mit Toleranz der Studienmedikation bis zum Ende.

Remissionsraten wurden in Wochen 0, 24 und 52 für CU (CAI) und MC (CDAI) erhoben. Behandlungsstopp erfolgte bei Wirkverlust oder Nebenwirkungen.

**Ergebnisse:** Aus 200 randomisierten Patienten wurden 111 auf CT-P13 umgestellt, 89 verblieben auf dem Original. Durchschnittsalter, Geschlecht, Art der CED und Remissionsraten beim Studienstart waren in beiden Gruppen gleich verteilt: 46,8% vs. 47,2% Frauen, mittleres Alter 37 vs. 40 Jahre, 62,2% vs. 58,4% Patienten mit CD und 82,9% vs. 80,9% Remissionsraten beim Start in der CT-P13- vs. Original-Gruppe.

25,2% (n=28) der Patienten mit CT-P13- und 18,0% (n=16) der Patienten mit Original brachen wegen Nebenwirkungen und/oder Wirkverlust ab ( $p=0,219$ ). Von den übrigen Patienten erzielten nach 52 Wochen 83,1% der CT-P13-Gruppe (n=69) und 89,0% der Originalgruppe (n=65) ( $p=0,290$ ) eine Remission. Daher wurde der primäre Endpunkt in 62,2% der Patienten (n=69) in der CT-P13 Gruppe und 73,0% (n=65) in der Originalgruppe ( $p=0,104$ ) erreicht.

**Schlussfolgerung:** CED-Patienten, die in unserer Studie vom Original-Infliximab auf CT-P13 umgestellt wurden, schnitten zwar nach einem Jahr tendenziell schlechter ab, als diejenigen, die weiterhin das Original erhielten, die Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau.

In Anbetracht der inzwischen publizierten gezeigten Langzeitstudien zeigen unsere Studienergebnisse, dass eine Umstellung auf Biosimilars sicher und effektiv ist.

**Veröffentlichung:**

In DGVS als Abstract und Präsentationsvortrag 09/2018

In UEG als Abstract und E-Poster mit Kurzvortrag 10/2018

## 1 Einleitung

### 1.1 Morbus Crohn

#### 1.1.1 Historische Grundlagen, Definition und Epidemiologische Daten

Sowohl der Morbus Crohn wie auch die Colitis ulcerosa zählen zu den häufigsten Erkrankungen in der Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Begrifflichkeit Morbus Crohn wurde durch den Namen des Erstautors Burill Benjamin Crohn, dem Erstautor der 1932 publizierten Phänomenologie der „regionalen Enteritis“ geprägt (1).

Im Gegensatz zum Erkrankungsbild der Colitis ulcerosa konnte der Morbus Crohn als Erkrankung, die nicht nur den Intestinaltrakt betrifft, sondern vielgestaltige Manifestationen aufweist an Organen wie Augen, Leber, Haut etc., bereits durch frühere, historisch konsequente Datenerhebung und Dokumentation der Krankheitsverläufe von Morbus Crohn Patienten bewiesen werden. Es handelt sich damit um eine „systemische Erkrankung“ und Reaktion auf immunologisch vermittelte Prozesse an und in der Darmmukosa (2).

Heutzutage definiert man den Morbus Crohn als eine diskontinuierlich segmental auftretende Entzündung sowohl der Mukosa als auch der tieferen Wandschichten des gesamten Gastrointestinaltraktes mit häufigster Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Colon (3) (4). Zu den makroskopischen Komplikationen zählen hierbei Fissuren, Abszesse oder auch Stenosen (5). Für eine mikroskopische Beurteilung ist der Goldstandard die Gewebebiopsie. Hierbei können neben allgemeinen Entzündungsreaktionen, wie die Bildung von Ödemen und Einwanderung von Neutrophilen, nicht-verkäsende Granulome als pathognomonischer Aspekt, der für diese CED spricht, in mehreren Biopsien festgestellt werden. Auch finden sich „subseröse Lymphozytenaggregate“ in abseits entzündlicher Regionen (6).

Epidemiologische Daten zeigen in beiden Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung eine etwa gleich häufige Verteilung zwischen Frauen und Männern. Dabei tritt meistens die Erkrankung beim Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen und seltener im höheren Alter (ab 60 Jahren) auf. Die CED-Inzidenz (Anzahl an Neuerkrankungen) beträgt ca. 14-16/100 000 Einwohner, die CED-Prävalenz (Gesamtvorkommen in einer definierten Bevölkerungsgruppe) beträgt ca. 0,5 Prozent. Das heißt es leben in etwa 320 000 - 400 000 Menschen mit einer CED in Deutschland (7).

### **1.1.2 Klinische Leitbefunde, Verlaufs- und Diagnostikformen**

Die häufigsten bekannten Symptome sind Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Da am öftesten das terminale Ileum und Kolon befallen sind, zeigen sich die Schmerzen typischerweise im rechten Unterbauch und gehen im akuten Schub zu 80% mit wässrigen Durchfällen mit Blutbeimengungen und Schleim einher. Hier gilt es zu bemerken, dass eine blutige Diarröhö eher ein klassisches Zeichen für die Colitis ulcerosa ist (4). Die Krankheitsaktivität wird mithilfe des *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) nach Best (8) erhoben und wird unter 2.2.2 erläutert.

Verschiedene Verläufe von inaktiv, über akut rezidivierende bis hin zu chronisch-aktiven Mustern werden im Krankheitsgeschehen unterschieden. Rezidivierende Schübe treten dabei etwa bei 40-50% der Patienten auf und bedürfen einer Steroidtherapie, durch welche ein Zustand der Remission erreicht werden soll (4).

Wichtigster Bestandteil am Anfang der Diagnostik stellt die Anamnese und körperliche Untersuchung dar. Dabei sollten auch mögliche andere Differentialdiagnosen zum Symptom „Diarrhoe“ ausgeschlossen werden. Im weiteren Diagnoseverlauf werden Laboruntersuchungen mit Bestimmung von Entzündungsparametern, wie C-reaktives Protein (CRP) oder auch Calprotectin (Leukozyten im Stuhl), Leberwerten und Blutparameter (Hb, Eisen, Ferritin, Vitamin B12) bestimmt. Hierbei werden oft erhöhte Entzündungswerte und anämische Zustände detektiert. Bei extraintestinalen Manifestationen wie beispielsweise einer primär sklerosierende Cholangitis (PSC) auch erhöhte Leberwerte. Weiterhin dient die Labordiagnostik dem Ausschluss von therapieassoziierten Nebenwirkungen. Sonographisch können besonders schnell, einfach und nicht invasiv Darmwandveränderungen oder auch stenosierende Veränderungen festgestellt werden. Zur Diagnosestellung bedarf es mindestens einer Koloskopie mit Beurteilung des terminalen Ileums und einer Gastroskopie, sowie einer entsprechenden Dünndarmdiagnostik, z.B. mit der MR (Magnetresonanz) - Sellink-Untersuchung, aufgrund des möglichen Befalls des gesamten Verdauungstraktes. Auch spielt die Endoskopie bei der Krebsprophylaxe eine wichtige Rolle, da nach längerer Erkrankungsdauer und vorwiegendem Kolonbefall ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht (7).

## 1.2 Colitis ulcerosa

### 1.2.1 Historische Grundlagen, Definition und Epidemiologische Daten

Erste exakte und detaillierte Mitteilungen über die Dickdärmerkrankung Colitis ulcerosa wurden durch S. Wilks (1859) und W. Moxon (1859) erhoben. Hierbei bezeichneten sie die Erkrankung als *simple ulcerative colitis* (4). Im weiteren Verlauf wurde 1909 eine große Patientenstudie mit 307 an Colitis ulcerosa erkrankten Menschen vorgestellt, bei welcher Patienten an Komplikationen wie Perforationen, einer Peritonitis, einer Sepsis oder auch an Blutungen verstarben. Als erste chirurgische Intervention wurde 1913 die Anlage eines Ileostomas zur Ausschaltung des Kolons (*to rest the bowel*) veröffentlicht, bei der eine Abheilung der Schleimhautveränderungen das Ziel war (9) (10). Die Weiterentwicklungen daraus waren so gut, dass mittlerweile die Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanalnen Pouches (auch laut Studienlage als total laparoskopische Intervention möglich (11)) als chirurgische Standardtherapie bei schweren Blutungen oder auch therapieresistenten Verläufen adaptiert ist (7).

Die Colitis ulcerosa wird heutzutage als eine kontinuierliche, meist aszendierende Entzündung bezeichnet, die meist am Rektum beginnt (=Proktitis), zu 40-50% das Rektosigmoid betrifft, zu zusätzlichen 30-40% sich über das Sigmoid ausbreitet (=linkseitige Kolitis) oder zu 20% das ganze Kolon betrifft (=Pankolitis) (12) (6). Möglicherweise kann es zur Ausbildung einer *Backwash Ileitis* kommen, welche die Unterscheidung zum Morbus Crohn erschwert (13). Weiterhin kann die Bildung von Pseudopolypen als Komplikation bei längerer Erkrankung entstehen (6).

Mikroskopisch erscheint die Erkrankung durch eine gestörte Kryptenarchitektur und dem Auftreten von Plasmazellinfiltraten sowie multiplen Lymphozytenaggregaten (6).

Zur Epidemiologie siehe unter 1.1.1.

### 1.2.2 Klinische Leitbefunde, Verlaufs- und Diagnostikformen

Als Leitbefunde der Colitis ulcerosa werden blutig schleimige Diarröen, krampfartige Bauchschmerzen, eine Anämie und ein imperativer Stuhldrang beschrieben (7). Dabei manifestieren sich die abdominalen Beschwerden im linken Unterbauch. Eine Stuhlfrequenz von 3-4-mal pro Tag mit bis zu 1-2 stündlichen Toilettensitzungen wird von den Patienten beschrieben. Typisch für die Colitis ulcerosa ist eher ein schleichender Beginn mit o.g. Symptomen und zudem vermindertem Appetit und langsamen Gewichtsverlust (4). Die Krankheitsaktivität kann mit dem CAI-Score (modifizierter Rachmilewitz Score nach Lichtiger (14) (15)) erhoben werden und wird unter 2.2.1 näher erläutert.

Der Verlauf der Krankheit ist unvorhersehbar und äußerst sich in zum Teil Wochen bis Monate andauernden Schüben, welchen später eine jahrelange Remission folgen kann. Ca. 80% der Patienten erleiden diese intermittierenden Schübe. Es werden drei Arten von Schüben unterschieden (4):

- **akuter Schub:** äußert sich durch das Vorliegen klinischer Symptome
- **fulminante Colitis ulcerosa:** schwerer akuter Schub mit systemischer Beteiligung
- **chronisch aktiver Verlauf:** Besserung eines akuten Schubs durch Medikamente, jedoch keine vollständige und dauerhafte Remission

Unter Remission versteht man dabei die Abwesenheit von Diarröe, kein sichtbares Blut im Stuhl und keine Colitis ulcerosa bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden (4).

Bezüglich der Diagnostik werden dieselben Untersuchungsmethoden und Laborparameter wie unter 1.1.2 beschrieben angewandt.

### 1.2.3 Übersicht Unterschiede Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

|   | Colitis Ulcerosa                    | Morbus Crohn                                    |
|---|-------------------------------------|---|
| <b>Epidemiologie</b>                    |                                     |   |
| Geschlechterverhältnis (m:w)            | 1:1                                 | 2:1   |
| Nikotin                                 | kann Erkrankung verhindern          | löst Erkrankung/Schub aus                       |
| Genetische Komponente                   | ja, aber weniger als bei MC         | ja  |
| <b>Klinische Symptome</b>               |                                     |   |
| Hämatochezie                            | häufig                              | selten  |
| Abgang von Blut und Schleim             | häufig                              | selten  |
| Dünndarmbefall                          | nein (außer bei „backwash ileitis“) | ja  |
| Befall des oberen GI-Traktes            | nein                                | ja  |
| Abdominelle Raumforderung               | selten                              | manchmal im rechten unteren Quadranten          |
| Extraintestinale Manifestationen        | häufig                              | häufig  |
| Dünndarmileus                           | selten                              | häufig  |
| Kolonobstruktion                        | selten                              | häufig  |
| Perianale Fisteln                       | nein                                | häufig  |
| <b>Biochemisch</b>                      |                                     |   |
| ANCA-positiv                            | häufig                              | selten  |
| ASCA-positiv                            | selten                              | häufig  |
| <b>Histopathologie</b>                  |                                     |   |
| Transmurale Entzündung der Mukosa       | nein                                | ja  |
| Gestörte Kryptenarchitektur             | ja                                  | ungewöhnlich                                    |
| Kryptitis und Kryptenabszesse           | ja                                  | ja  |
| Granulome                               | nein                                | ja, aber selten in mukosalen Biopsien des Darms |
| Fissuren oder sogenannte „skip lessons“ | selten                              | häufig  |

Abbildung 1: Übersicht Unterschiede MC und CU nach Baumgart et al. (16)

## 1.3 Medikamente

### 1.3.1 Allgemeine antiinflammatorische Medikation

Zur allgemeinen inflammatorischen Therapie können verschiedene Medikamente abhängig vom Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden. Dazu zählen Aminosalizylate, Kortikosteroide, Immunsuppressiva wie Azathioprin (AZA), Mercaptopurine, Methotrexat (MTX) und Calcineurininhibitoren (17).

- *Aminosalicylate*

Dazu zählen u.a. Mesalazin und Sulfasalazin, wobei Letztgenanntes weniger von Bedeutung für chronisch entzündliche Darmerkrankungen ist. Mesalazin auch 5-ASA genannt, wirkt im Darmlumen lokal antiinflammatorisch. Es wird bei Morbus Crohn Patienten im akutem Schub eingesetzt und in der Behandlung der Colitis ulcerosa als Rezidivprophylaxe genutzt (18). Dabei ist der genaue Wirkmechanismus unbekannt, es steht jedoch in Diskussion ob durch dieses Medikament eine Inhibition der Aktivierung des NF- $\kappa$ B Weges erfolgt. Es ist sowohl eine orale Einnahme möglich, wie auch Klysmen, v.a. bei einer distalen Darmbeteiligung (4). Am häufigsten treten Nebenwirkungen, wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautausschläge und Arzneimittelfieber auf (7). Als sehr seltene Nebenwirkungen können Arthralgien, Myalgien oder Perimyokardien auftreten. Auch die Gefahr einer Nephrotoxizität in Form einer prinzipiell reversiblen interstitiellen Nephritis sollte beachtet werden (19).

- *Kortikosteroide*

In dieser Medikamentengruppe wird zwischen einer systemischen Steroidgabe (z.B. Prednison und Dexamethason) und einer lokal wirksamen (Budesonid) Darreichungsform unterschieden. Letzteres wird nur bei Patienten mit Befall des terminalen Ileums und/oder des rechtsseitigen Kolons angewendet. Budesonid hat aufgrund seines ausgeprägten hepatischen First-Pass-Effektes nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit (19). Bei niedriger Dosierung zeigen die lokalen Glukokortikoide ein geringeres Nebenwirkungsprofil (20).

Hauptsächlich erfolgt jedoch die Gabe von systemischen Steroiden bis zum Erreichen einer klinischen Remission. Dabei erfolgt eine Klassifizierung von verschiedenen Verläufen in steroid-ansprechend (40%), steroid-abhängig (30-40%) oder steroid-resistent (15-20 %) (21). Falls es zu einer Steroidresistenz oder auch -abhängigkeit kommen sollte, müssen potenterre Immunsuppressiva zum Einsatz kommen (22).

Nebenwirkungen wie Infektionen, Steroid-Akne an der Haut, Osteoporose, Myopathien, ein Glaukom oder Katarakt, psychiatrische Störungen, Cushing Syndrom, peptische Ulzera oder auch Hyperglykämien können auftreten (23). Weiterhin sollte beachtet werden, dass Kortikosteroide die Placentaschranke überqueren können und deshalb ist besonders in der Schwangerschaft die Einhaltung von geringen Dosisgrenzen  $\leq 15$  mg im 1. Trimenon notwendig (19). Weiterhin sollte die Therapiedauer  $< 7$  Tage betragen und auf ein langsames Ausschleichen geachtet werden, da es sonst zur einer Suppression der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse kommen kann (23).

### 1.3.2 Immunsuppressiva

#### - *Die Purinanaloge Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6-MP)*

Aus AZA, einer inaktiven Form von 6-MP, wird nachfolgend 6-Thioguanin gebildet. Dieses erzielt durch eine Hemmung der Purinsynthese, mit einhergehender Beeinträchtigung der Lymphozytenfunktion, eine immunsuppressive Wirkung (24). Besondere Bedeutung hat AZA bezogen auf den chronisch aktiven Morbus Crohn, hier wird es zur Remissionseinleitung eingesetzt, zur systemischen Reduktion der Steroide, sowie zur Fistelbehandlung und Remissionserhaltung (25). Jedoch zeigten Studien, wie die SONIC-Studie („the study of biologic and immunomodulator naive patients in crohn´s disease“), dass eine AZA-Mono-Therapie im Vergleich mit einer IFX-Mono oder auch IFX-AZA-Kombinationstherapie bezogen auf eine steroidfreie Remission des Morbus Crohn nur bei 15,6% der Patienten erreicht werden konnte (22). Dazu muss beachtet werden, dass nach Datenlage von 2008 die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz CED eine Empfehlung für eine Therapiedauer von AZA von vier Jahren ausspricht, weshalb ein Erfolg sich für den Patienten erst nach einer Langzeithandlung einstellt (26). Die Nebenwirkungen unterscheiden sich hinsichtlich eines gesteigerten Infektionsrisikos zwischen dosisabhängig (Magen-Darm-Beschwerden, Haarausfall, und Knochenmarksdepression und Hepatitis) und dosisunabhängig (z.B. Arthralgien, Pankreatitis, Exantheme und Myalgie). Es wird daher eine einschleichende Dosierung empfohlen, bei welcher die tägliche Zieldosis bei 2,5 mg/kg Körpergewicht (ca. 125-200 mg/d) liegt (26). Der Einsatz von Purinanalogen wird durch das erhöhte Malignitätsrisiko der Substanz zunehmend kritisch gesehen (27) (28) (29).

- *Der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX)*

Methotrexat hemmt die Synthese von Thymidin und Purinen und wirkt als Antimetabolit, somit als antiproliferative und immunsuppressive Substanz (30). Es stellt die wichtigste Alternative zu AZA in der Therapie des Morbus Crohn dar (30). Bezogen auf die Behandlung des Colitis ulcerosa spielt es keine wesentliche Rolle (31). Aufgrund der Studienergebnisse von *Laharie, Reffet et al. 2011* (32) konnte jedoch der Nutzen von MTX bezogen auf Morbus Crohn- Remissionspatienten, die eine mukosale Heilung unter einer Monotherapie mit entweder MTX, AZA oder IFX wie folgt beobachtet werden: bei 11% mit MTX, 50% mit AZA und bei sogar 60% mit IFX (32).

Nebenwirkungen zeigen sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt durch Übelkeit, Diarröen oder auch Fatigue und Gewichtsreduktion, die jedoch durch Gabe von Folsäure oft gut regulierbar sind. Weitere unerwünschte Wirkungen können Stomatitiden, Hypersensitivitätspneumonitis, Myelosuppression oder auch opportunistische Infektionen sein. Schwere aber seltene Nebenwirkungen können eine Leberzirrhose oder Leberfibrose sein, die durch regelmäßige Kontrollen der Leberwerte vermieden werden sollten (19) (33).

- *Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin/Tacrolimus*

Die Wirkweise von Calcineurininhibitoren wird durch eine Hemmung der Funktion der T-Lymphozyten erreicht, in dem durch eine Komplexbindung an Calcineurin eine kalziumabhängige intrazelluläre Signaltransduktion unterbrochen wird (34). Bei Morbus Crohn zeigt diese Behandlung weniger Erfolg (35), wohingegen bei einem steroidrefraktären Schub einer Colitis ulcerosa dieses Medikament zum Einsatz kommen kann (36). Die Dosierung richtet sich nach den Talspiegeln, da beide eine sehr individuelle orale Bioverfügbarkeit zeigen und zu über 90% hepatisch durch CYPP3A4 metabolisiert werden (19).

Nebenwirkungen können eine Neurotoxizität (Tremor), ein größeres Risiko für schwer verlaufende Infekte und eine Nephrotoxizität sein. Deshalb ist es wichtig regelmäßige Kontrollen der Nieren- und Glucose-Werte durchzuführen. Weiterhin können seltene unerwünschte Wirkungen wie Durchfälle, Elektrolytentgleisungen, Anämien, eine Hepatotoxizität und eine Dyslipidämie auftreten (19). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein höheres karzinogenes Risiko vorliegt, ist eher als gering einzuschätzen. Es könnte jedoch die Anwendung auf Präkanzerosen entzündlichen Hautstellen riskant sein (37). In einer großen europaweiten Studie 2015 von *Laharie, Bourreille et al. 2018* (38) wurden langfristige Ergebnisse bezogen auf Patienten mit steroid-refraktärer akuter

schwere Colitis ulcerosa erhoben, die entweder mit Ciclosporin oder Infliximab behandelt wurden. Dabei zeigte das langfristige Überleben ohne Kolektomie, unabhängig von der Erstbehandlung eine ähnliche Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil beider Arzneimittel. Es zeigten sich nach 5 Jahren Raten des Überlebens ohne Kolektomie von 61,5% gegenüber 65,1 %, bei Patienten mit Ciclosporin-Gabe gegenüber Patienten mit TNF-Inhibitoren-Gabe (38). Auch eine große spanische retrospektive Auswertung von *Bernstein, Kornbluth et al. 2017* (39) konnte ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Verwendung von Ciclosporin gegenüber TNF-Antikörper-Therapie hinsichtlich der steroid-refraktären akuten schweren Colitis ulcerosa feststellen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren bei Ciclosporin erhaltenden Patienten sogar geringer (39). Aufgrund dieser und weiterer Ergebnisse waren Calcineurininhibitoren lange Zeit fester Bestandteil in der Behandlung der Colitis ulcerosa.

- *Tofacitinib*

Januskinasen (JAK)-Inhibitoren, wie Tofacitinib stellen eine neu zugelassene Therapieoption bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar (40). Tofacitinib inhibiert die Januskinase 1 und 3, trägt damit zur Unterdrückung von Immunabwehrreaktionen bei und wurde in Phase-III Studien bei Colitis ulcerosa untersucht. Dabei konnte eine Remission in Woche 8 bei 16,6–18,5% der Patienten beobachtet werden. Es waren Nebenwirkungen wie Herpes-Zoster, anderen Infektionen und mehrere Fälle von kardiovaskulärer Ereignissen aufgetreten (41). Daneben zeigt sich ebenso ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, insbesondere von Lungenembolien (42).

### 1.3.3 Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren (TNF $\alpha$ -Inhibitoren)

TNF- $\alpha$  ist ein proentzündliches Zytokin, welches früh freigesetzt wird und anschließend an fast allen Entzündungsreaktionen im Körper beteiligt ist, indem es eine Signalkaskade aktiverter Makrophagen auslöst. Dabei kommt es zur Aktivierung verschiedener Immunzellen, zur Zelldifferenzierung und Ausschüttung weiterer Zytokine (43). Die Bedeutung der Anti-TNF- $\alpha$  Therapie liegt darin, dass sie sich gegen diese inflammatorischen Zytokine richtet (4). Dabei handelt es sich in der Regel um monoklonale Antikörper, die mit hoher Affinität und Selektivität an TNF- $\alpha$  binden. Ausnahmen hierbei sind Certolizumab pegol und Etanercept. Certolizumab stellt ein pegyliertes Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers dar, wohingegen Etanercept als ein Fusionsprotein fungiert, welches die Bindungsdomäne des TNF

- $\alpha$ -Rezeptors-2 enthält und sich dadurch als „falscher Rezeptor“ präsentiert (44). Folgende Wirkstoffe sind zunächst zugelassen worden: Adalimumab (Humira®), Certolizumab pegol (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Golimumab (Simponi®) und Infliximab (Remicade®) (44) (45). Im Verlauf wurden zahlreiche weitere Adalimumab- und Infliximab- Biosimilars zugelassen (s. unter 5.).

Effekte der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren können sich u.a. auf das ZNS, den Glucose-/ Fettstoffwechsel, sowie auf die Blutgerinnung auswirken und werden durch folgende Abbildung dargestellt (43):

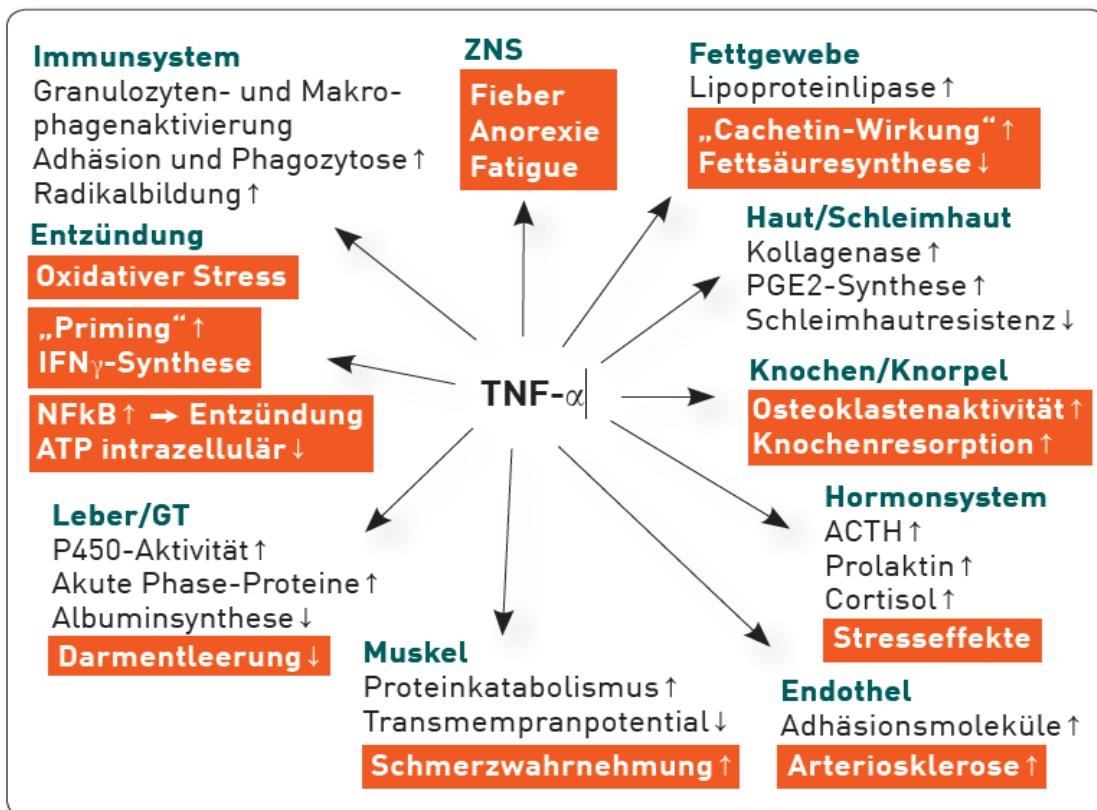


Abbildung 2: Originalabbildung: Lokale und systemische Effekte von TNF- $\alpha$  (43)

### 1.3.3.1 Infliximab (IFX)

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG-Antikörper gegen TNF- $\alpha$ , welcher gentechnisch produziert wird. Der Großteil mit 70% ist humanen Ursprungs, wohingegen 30% der Maus entstammen. Der Wirkmechanismus stellt sich folgendermaßen dar: Der Antikörper bindet an freies und gebundenes (an Membranen und Zellen) TNF- $\alpha$  und neutralisiert dieses mit hoher Affinität. Dabei wird sowohl die Sezernierung der Zytokine an zellmembrangebundenen TNF- $\alpha$  in Entzündungszellen wie aktivierten Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen unterdrückt, wie auch die proinflammatorische Antwort von freien TNF- $\alpha$  an Endothelzellen, Granulozyten, Makrophagen sowie T-, B- und NK-Zellen. Diese antiphlogistische und

immunsuppressive Wirkung des Proteins kann durch komplementabhängige Lysierung oder auch Apoptose erklärt werden (46).

Die Behandlung mit IFX für den Morbus Crohn wurde 1998 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, die Therapie für die Colitis ulcerosa seit 2005 (47).

Häufig zeigen sich Nebenwirkungen, die sich in bis zu 30 % auf Infusionsreaktionen beziehen, welche in akute und verzögerte Reaktionen eingeteilt werden können. Dabei können verzögerte Reaktionen erst nach mehreren Tagen der Symptomfreiheit auftreten (45) (48). Weiterhin treten ebenfalls häufig opportunistische Infektionen auf, seltener können Pneumonien und Hautinfekte, wie auch eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose vorkommen. Daher wird vorab immer ein diagnostischer Ausschluss mittels eines QuantiFERON®-TB Gold Tests veranlasst (49). Es existieren zahlreiche weitere Kontraindikationen, wie schwere Infektionen oder auch eine Herzinsuffizienz NYHA Grad III/IV (44) (46) (48).

Die Applikation von IFX erfolgt als Infusion in einer Dosis von 5mg/kg Körpergewicht in Form einer Induktionstherapie in den Wochen 0, 2 und 6, gefolgt von einem weiteren Behandlungsrhythmus von jeweils 8 Wochen als sogenannte Erhaltungstherapie. Erwiesenermaßen ist eine Abweichung dieses Therapieregimes unterlegen (50) (44). Zur Kontrolle der Effektivität der Therapie werden die Wirkspiegel durch Antikörper gegen Infliximab bzw. die Talspiegel gemessen und dementsprechend die Dosismenge bzw. die Weiterführung der Therapie adaptiert. (51)

### **1.3.3.2 Infliximab Biosimilars**

Der Patentschutz von Infliximab lief im Jahr 2013 aus, was den Herstellern von Biosimilars den Markt eröffnet hat. Gemäß der Definition der European Medicines Agency (EMA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) versteht man unter Biosimilars eine Kopie eines bereits autorisierten, biotechnologisch hergestellten Arzneimittels, das in präklinischen, klinischen und postklinischen Untersuchungen Ähnlichkeit in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit mit dem Original- (Referenz-) Produkt gezeigt hat. Diese Ähnlichkeit muss in vergleichenden Studien mit dem Referenzprodukt belegt worden sein. Das bedeutet, dass nur sehr kleine Abweichungen zwischen Biosimilar und Referenzprodukt bestehen dürfen, die keine klinische Relevanz haben (52). Die erste Zulassung eines Biosimilars von Infliximab namens CT-P13 (Remsima und Inflectra) erfolgte in 2013, da eine Wirksamkeit für die Indikationen ankylosierende Spondylitis und rheumatoide Arthritis in kontrollierten Studien gezeigt werden konnte (53) (54).

#### Biosimilar CT-P13 (Inflectra und Remsima ®)

Nachdem die Zulassung 2013 durch die EMA der Biosimilar CT-P13 (Inflectra und Remsima ®) erfolgte, sind ebenso wie unsere Studie zum Zeitpunkt 2015 in mehreren Ländern prospektive Studien angelaufen, welche zum Teil 2016 bereits abgeschlossen waren. Diese ermöglichen eine erste Beurteilung der Wirksamkeit der CT-P13 Therapie für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (52).

Die daraus resultierenden Ergebnisse zeigten weder schlechteres Ansprechen noch den Auftritt von unerwarteten Nebenwirkungen (52). Beispielsweise erreichte die Studie von *Kolar, Duricova et al. 2016* (55) bei einem Wechsel von Infliximab auf CT-P13 (MC=56, CU=18) eine stabile Remission zwischen Woche 0 und Woche 24 (72% und 78%). Aber auch in der Studie von *Gesce, Vegh et al. 2016* (56) zeigten sich in der Woche 14 aus 210 Patienten (126 MC und 84 CU) Remissionsraten von 53,6% der MC- und 58,6% der CU-Patienten. Diverse weitere Studien aus Südkorea, Ungarn, Nordkorea, Italien und Tschechien belegten ebenfalls gute Remissionsraten und ein geringes Nebenwirkungsprofil der CT-P13 Therapie (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63).

Eine weitere Studie von *Gisbert, Chaparro et al. 2018* (64) zeigte einen akzeptablen „switch von Remicade auf CT-P13“ bei Patienten mit einer chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Dies beruhte auf einer Metaanalyse von 24 Studien zur Bewertung des Wechsels zwischen Remicade auf CT-P13 bei 1326 Patienten, bei welcher keine Verschlechterung nach dem Wechsel bei den meisten Patienten bestätigt werden konnte (gewichteter Mittelwert, 88%; 95% CI = 86-89%). Ebenfalls konnten keine unerwarteten Nebenwirkungen festgestellt werden. Jedoch betonen sie in ihrer Diskussion auch die noch begrenzten realen klinischen Praxiserfahrungen und nehmen dabei auf die einzige bis dato randomisierte kontrollierte Nor-Switch-Studie Bezug. Daher können sie nur aufgrund von bisher theoretischen Ansichten durch eine stetig wachsende Anzahl an Publikationen auf keine Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedenken der CT-P13 Therapie beim Wechsel schließen (64).

#### **1.3.4 Andere Biologics**

- *Vedolizumab*

Vedolizumab (Entyvio ®) ist ein humanes, selektives monoklonales Immunglobulin, welches das Adhäsionsmolekül  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin blockiert. Es blockiert das Zusammenspiel von  $\alpha 4\beta 7$  Integrin mit der Schleimhaut des Darms und von Gefäßen und verhindert damit die Leukozyten-Bindung an die Endotheloberfläche und eine

damit einhergehende folgende Entzündungsreaktion des betroffenen Gewebes (65). Mittlerweile wird das Medikament zur Induktions- und Erhaltungs- (Remissions)-Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. Für die Colitis ulcerosa ist es aufgrund der GEMINI-I und -II-Studien Ergebnisse, die eine klinische Effektivität nachgewiesen hatten, zugelassen. Weiterhin zeigte die GEMINI-I-Studie, dass Vedolizumab eine Mukosaheilung bei Colitis ulcerosa Patienten induziert (66). Ebenfalls wird Vedolizumab auch als Zweitlinienmedikament für beide chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach TNF-Antikörper-Therapie angewendet oder gleichzeitig verabreicht (siehe ECCO-Guidelines). Aktuelle Studien, wie *Vos, Dhooghe et al. 2018* (67) konnten eine klinische Wirksamkeit bei bis zu 70% TNF-refraktärer/intoleranter CED-Patienten nach 10 bis 14 Wochen mit einer Vedolizumab-Behandlung erreichen (67). Insgesamt zeigen sich wenige Nebenwirkungen mit einer ausbleibenden systemischen Immunsuppression, weshalb ein sinnvoller früher Therapieansatz bei moderatem Krankheitsverlauf erwogen werden sollte. Jedoch ist derzeit noch nicht abschließend geklärt, welchen Einfluss das Medikament auf extraintestinale Manifestationen aufweist, wie Pouchitis und Fisteln (41) (68).

- *Ustekinumab*

Ustekinumab (Stelara®) ist ein p40-Antikörper, der die proinflammatorischen Zytokine der IL-12- und 23 Familie inhibiert und dadurch ein schnelles Ansprechen auf eine entzündliche Reaktion vermittelt, vergleichbar mit der des TNF-Antikörpers (69). Bereits die UNIFI-2-Zulassungsstudie bei Morbus Crohn zeigte gute Remissionsraten von 40,2% in der Woche 8 bei Patienten, die vorher auch auf eine TNF-Antikörper-Therapie reagierten. Es stellte sich heraus, dass Ustekinumab eine gute Alternative zu TNF-Antikörpern darstellt, bzw. bei Kontraindikationen zum Einsatz kommen sollte (69). Das Nebenwirkungsprofil zeigt sich ähnlich der der TNF-Inhibitoren. Ustekinumab ist jedoch insgesamt besser verträglich (69). Es können allergische Reaktionen oder auch Infektionen mit Anzeichen von Fieber, Durchfällen oder auch Müdigkeit auftreten. Auch Hauterscheinungen wie eine Gürtelrose oder anderen Ausschläge können selten beobachtet werden (70). Bei Patienten mit Colitis ulcerosa kam die Zulassung zur Therapie mit Ustekinumab in 2019, nachdem eine Studie von *Sands, Sandborn et al. 2019* deutlich bessere Remissionsraten in der Behandlung mit Ustekinumab zeigen konnte, als bei Patienten in einer Placebogruppe (71).

### 1.3.5 Behandlungskonzepte

#### 1.3.5.1 Behandlung des Morbus Crohn

##### Algorithmus der Therapie des Morbus Crohn (72)

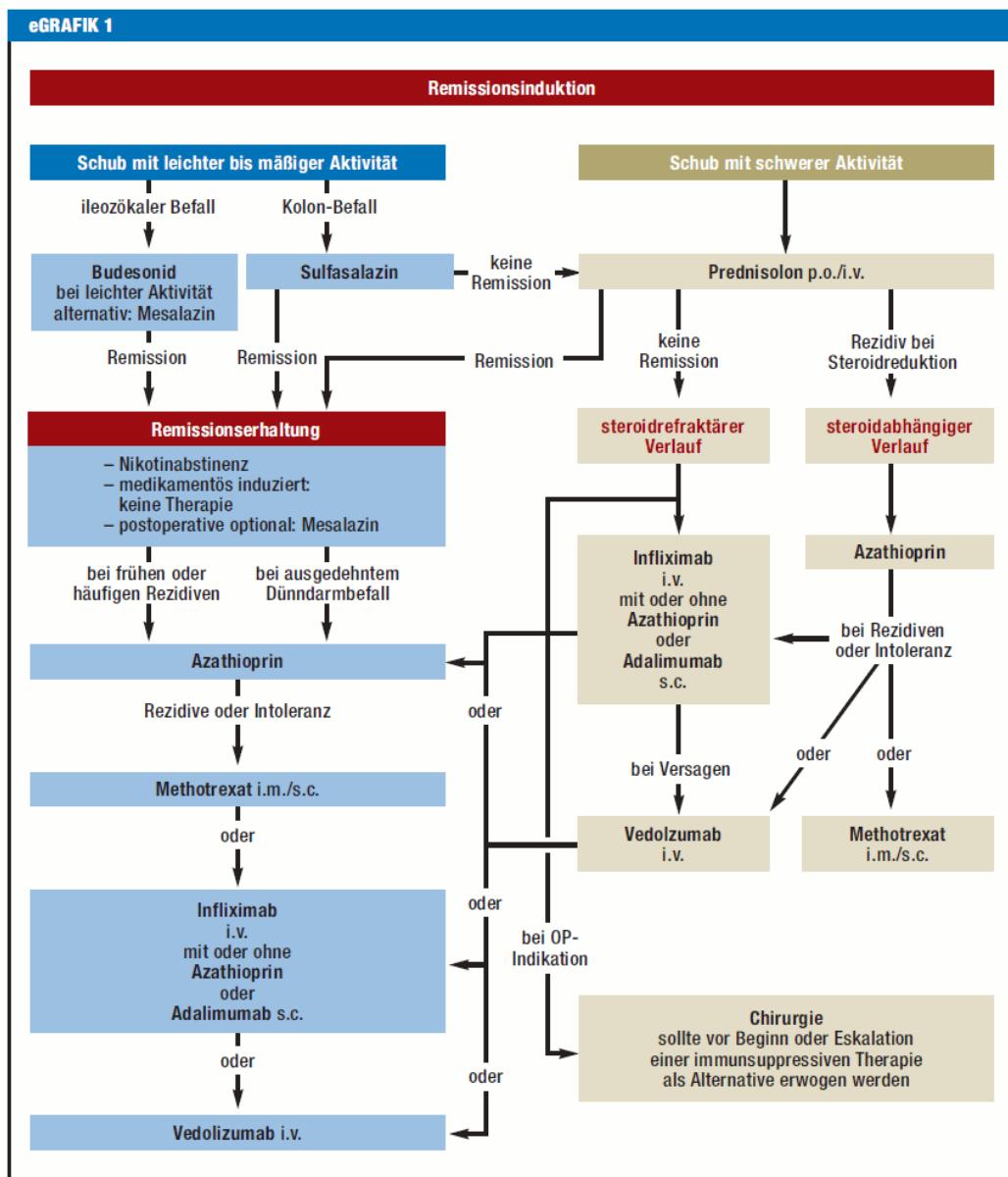


Abbildung 3: Originalabbildung: Algorithmus der Therapie des Morbus Crohn entwickelt von K.H. und E.F.S nach Wehkamp, Götz et al. 2016 (72)

### 1.3.5.2 Behandlung der Colitis ulcerosa

## Algorithmus der Therapie der Colitis ulcerosa (72)

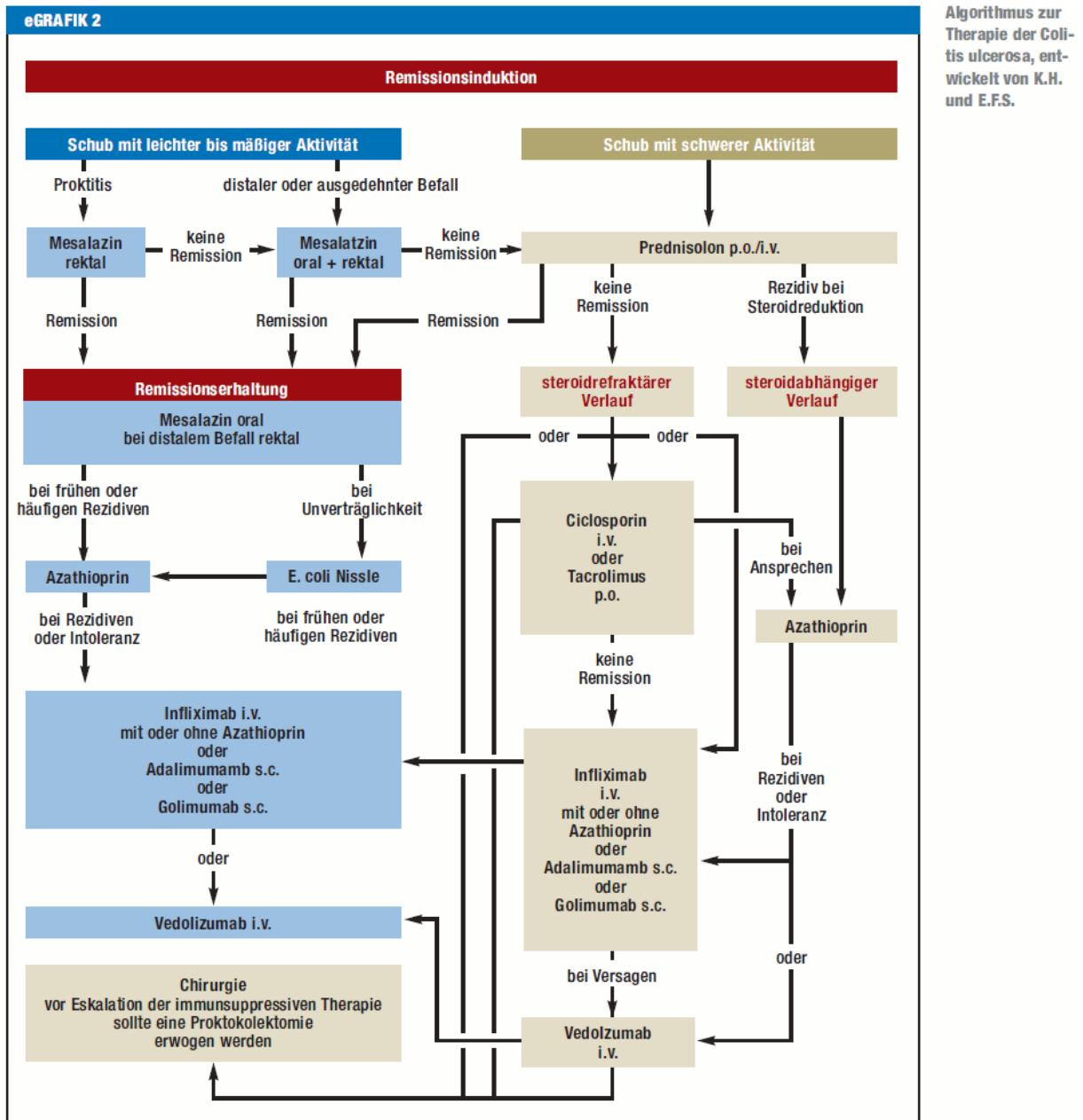


Abbildung 4: Originalabbildung: Algorithmus der Therapie der Colitis ulcerosa entwickelt von K.H. und E.F.S nach Wehkamp, Götz et al. 2016 (72)

### 1.3.5.3 Therapiekonzepte nach europäischen Leitlinien der ECCO

Mittlerweile sind die Therapiestrategien für die einzelnen Arten der aktiven Colitis ulcerosa und auch die des Morbus Crohn mithilfe der ECCO- (*European Crohn's and Colitis Organisation*) Leitlinien für chronisch entzündliche Darmerkrankungen überarbeitet worden und werden wie folgt als Empfehlung ausgesprochen (73):

#### Für Morbus Crohn (74):

- bei leichtem aktivem lokalisiertem Ileocaecalen-Morbus Crohn: Es stellen die oralen Budesonide die bevorzugte Behandlung dar [EL2]. (nach ECCO-Empfehlung 5 B (74))
- bei aktivem lokalisiertem Ileocaecal-Morbus Crohn: Therapie mit Budesonid [EL1], oder mit systemischen Kortikosteroiden [EL1]. Eine Anti-TNF-basierte Strategie sollte als Alternative für Patienten, die zuvor Steroid-refraktär oder-intolerant waren, verwendet werden. Ebenfalls kann Vedolizumab bei steroid-refraktärem Verlauf eine geeignete Alternative darstellen [EL1]. (nach ECCO- Empfehlung 5 C (74))
- bei Darm- und umfangreicher Dünndarmerkrankung: Zunächst Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, aber auch Einleitung einer frühen Therapie mit einer auf Anti-TNF-basierten Strategie [EL5]. Für Patienten mit schwerer Erkrankung, die einen Rückfall erleiden, ist eine Anti-TNF-basierte Strategie geeignet [EL5]. (nach ECCO-Empfehlung 5 E und 5 F (74))
- bei schlechter Prognose: Einführung einer baldigen immunsuppressiven Therapie. Eine frühe Anti-TNF-Therapie [EL2] sollte bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingeleitet werden [EL3]. (nach ECCO- Empfehlung 5 H (74))
- bei ösophagealer und gastroduodenaler Erkrankung: Ein milder ösophagealer oder gastroduodenaler Morbus Crohn kann nur mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt werden [EL5]. Schwerere oder refraktäre Krankheit erfordert zusätzliche systemische Kortikosteroide [EL4] oder eine Anti-TNF-basierte Strategie [EL4]. Eine Dilatation oder chirurgische Maßnahmen eignen sich für symptomatische Strikturen [EL4]. (nach ECCO- Empfehlung 5 H (74))
- bei Steroid-refraktärem Morbus Crohn: Patienten mit objektivem Nachweis einer aktiven steroid-refraktären Erkrankung sollten mit einer Anti-TNF-basierten Strategie [EL1] behandelt werden. Jedoch sollten auch chirurgische Optionen in Betracht gezogen und bereits in einem frühen Stadium diskutiert werden [EL5]. (nach ECCO- Empfehlung 5 I (74))
- Anti-TNF-Strategien: Alle derzeit verfügbaren Anti-TNF-Therapien scheinen eine ähnliche Wirksamkeit, bezogen auf den luminalen Morbus Crohn, auszuüben. Ebenso

zeigen sie ähnliche Nebenwirkungsprofile, sodass die Wahl von der Verfügbarkeit, den Lieferungsbedingungen, der Patientenpräferenz und den Kosten abhängig ist [EL5]. Besonderes Augenmerk sollte auf die Vermeidung von schweren Infektionen als Komplikation der immunsuppressiven Therapie gelegt werden, einschließlich der Anti-TNF Behandlung [EL3]. (nach ECCO- Empfehlung 5 J und 5 K (74))

Auch hier zeigt sich, dass ein schnellerer Einsatz von Anti-TNF-Therapeutika mittlerweile erfolgt, in Gegensatz zu früher, siehe Burger und Travis (75).

#### **Für Colitis ulcerosa (76):**

- Bei Proktitis: Mesalazin-Zäpfchen, 1g/Tag einmalig als bevorzugte Anfangsbehandlung für die milde oder mäßig aktive Proktitis [EL1]. Mesalazin-Schaum oder Einläufe stellen eine Alternative dar [EL1]. Jedoch sind Zäpfchen effektiver, da sie das Medikament besser zum Rektum bringen und sie besser verträglich sind [EL3]. Topische Mesalazine sind effektiver als topische Steroide [EL1]. Die Kombination topischer Mesalazine mit oralen Mesalazinen oder topischen Steroiden ist effektiver [EL2]. Bei einer refraktären Proktitis kann eine Behandlung mit systemischen Steroiden, Immunsuppressiva und/oder Biologics erfolgen [EL4]. (nach ECCO- Empfehlung 11 A und 11 B (76))
- Bei der linksseitigen Colitis ulcerosa: Eine leichte bis mäßig aktive linke Colitis ulcerosa sollte zunächst mit einem Aminosalicylat-Einlauf  $\geq 1$  g/Tag erfolgen [EL1], kombiniert mit oralen Mesalazinen  $\geq 2,4$  g/Tag [EL1]. Systemische Kortikosteroide eignen sich bei Patienten mit moderater bis schwerer Aktivität und bei Personen mit leichter Aktivität, die nicht auf Mesalazine [EL1] reagieren. Sowohl orales Beclomethason, wie auch orales Prednison zeigen ähnliche Wirksamkeit und ein ähnliches Sicherheitsprofil [EL2]. Budesonid kann bei Patienten mit leichter bis mittlerer Erkrankung, die intolerant sind, eingesetzt werden. Eine schwere linksseitige Colitis ulcerosa ist ein Indiz für eine Krankenhouseinweisung [EL1]. (nach ECCO- Empfehlung 11 C und 11 D (76))
- Bei umfangreicher Colitis ulcerosa: Eine leichte bis mäßig aktive umfangreiche Colitis ulcerosa sollte zunächst mit einem Aminosalicylat-Einlauf 1 g/Tag [EL1] in Kombination mit oralen Mesalazinen  $\geq 2,4$  g/Tag [EL1] behandelt werden. Systemische Kortikosteroide eignen sich bei Patienten mit moderater bis schwerer Aktivität und bei Personen mit leichter Aktivität, die nicht auf Mesalazine [EL1] reagieren. (nach ECCO- Empfehlung 11 E (76))

- Bei schwerer Colitis ulcerosa: Patienten mit blutigem Durchfall  $\geq 6/\text{Tag}$  und Anzeichen von systemischer Toxizität (Puls  $> 90/\text{min}$ , Temperatur  $> 37.8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , Hämoglobin  $< 105 \text{ g/l}$ , Erythrozyten-Sedimentationsrate [ESR]  $> 30 \text{ mm/h}$ , oder C-reaktives Protein [CRP]  $> 30 \text{ mg/l}$ ) haben eine schwere Colitis und sollten auf die Intensivstation verlegt werden [EL4]. Patienten mit Erkrankungen oder welche, die  $> 60$  Jahre alt sind, haben ein höheres Sterblichkeitsrisiko [EL3]. (nach ECCO- Empfehlung 11 F (76))
- konventionelle Therapie: Als Erstes wird für eine schwere aktive Colitis ulcerosa eine intravenöse Steroidgabe empfohlen [EL1]. Eine Monotherapie mit einem intravenösem Ciclosporin [EL2] stellt eine Alternative dar, vor allem in Fällen von schweren unerwünschten Ereignissen durch Steroide. Alle Patienten sollten eine ausreichende Menge an intravenösen Flüssigkeiten und niedrig molekulares Heparin als Thromboseprophylaxe erhalten. Weiterhin sollten Elektrolytentgleisungen und Anämien bei Bedarf korrigiert werden [EL5]. Gleichzeitige Betreuung von einem Gastroenterologen und einem Dickdarm-Chirurgen wird empfohlen [EL5]. (nach ECCO- Empfehlung 11G (76))
- bei intravenöser Steroid-refraktärer Colitis ulcerosa in beliebiger Ausdehnung: Die Reaktion auf intravenöse Steroide sollte am besten am dritten Tag beurteilt werden [EL3]; bei nicht-Respondern sollten Behandlungsoptionen wie Ciclosporin [EL1], Infliximab [EL1], Tacrolimus [EL2] oder chirurgische Optionen berücksichtigt werden. Eine Kolektomie wird empfohlen, wenn keine Verbesserung nach 4 bis 7 Tagen eintritt [EL4]. (nach ECCO- Empfehlung 11 H (76))
- bei Steroid-abhängiger aktiver Colitis ulcerosa: Patienten sollten mit einem Thiopurin [EL2] oder Anti-TNF [EL1] (vorzugsweise kombiniert mit Thiopurinen) behandelt werden. Im Falle eines Behandlungsmisserfolges sollte eine Zweitlinien-Therapie mit einem alternativen Anti-TNF [EL4], Vedolizumab [EL2] oder eine Kolektomie erfolgen [EL5] (nach ECCO- Empfehlung 11 I (76))
- bei Immunmodulator-refraktärer Colitis ulcerosa: Patienten mit moderater Colitis ulcerosa, die auf Thiopurine refraktär sind, sollten mit einem Anti-TNF [EL1] behandelt werden, [vorzugsweise kombiniert mit Thiopurinen]. Im Falle eines Behandlungsmisserfolges sollte eine andere Anti-TNF Substanz [EL4] oder Vedolizumab [EL2] in Betracht gezogen werden und eine Kolektomie empfohlen werden, wenn eine weitere medizinische Therapie keinen eindeutigen klinischen Nutzen erzielt [EL5]. (nach ECCO- Empfehlung 11 K (76))
- Bestehenbleiben einer Remission: Für eine schrittweise Eskalation besteht die Möglichkeit einer Dosisescalation der oralen/rektalen Aminosalizylate [EL1], die

Zugabe von Thiopurinen [EL2], und Anti-TNF-Therapie oder Vedolizumab [EL1]. (nach ECCO- Empfehlung 12 D (76)).

Hier besteht ein wesentlicher Unterschied zu früheren Therapiekonzepten (siehe Burger und Travis (75)), da mittlerweile Thiopurine, Anti-TNF Medikamente und Vedolizumab nicht mehr so zurückhaltend eingesetzt werden. Erstlinientherapie ist dabei die Gabe von Anti-TNF Therapeutika, die nachweislich in mehreren Studien, wie der ACT-Studie (77) gute Remissionserhaltungsraten zeigten.

#### **1.3.5.4 “Step-up” / “Top-down “- Ansatz / “Treat to target”**

Traditionell werden beide chronisch entzündliche Darmerkrankungen zunächst mit Kortikosteroiden behandelt und erst bei fulminanten und vor allem chronisch aktiven Verläufen kommen Immunsuppressiva zum Einsatz (4). Unter einem *Step-Up* (SU) Ansatz versteht man zunächst einen Einsatz von anti-inflammatorischen Medikamenten, bei der ggf. ein Immunsuppressivum hinzukommt (4). Der *Top-down* (TD) Ansatz hingegen, bei dem ein frühzeitiger Einsatz von Biologicals erfolgt (78), steht immer mehr im Fokus der Untersuchungen. Dieser wird mittlerweile nach Induktionstherapien regelmäßig als sog. „geplante Behandlung“ verabreicht. Hierzu konnte eine gute Wirksamkeit des Top-down-Ansatzes mit etwa gleichen Anteilen an Nebenwirkungen anhand der „*Top-Down-Step-up*-Studie von D’Haens“ gezeigt werden (79). Das therapeutische Ziel sollte in allen Ansätzen ein schnelles Ansprechen, eine bleibende Remission ohne oder nur mit geringem Gebrauch von Steroiden, das Erreichen und Erhalten einer kompletten mukosalen Heilung mit Vermeidung von Komplikationen jeglicher Form für beide chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sein (22). Mittlerweile gibt es mehr Kritiker als Befürworter für den traditionellen *Step-up*-Ansatz, weshalb eine forcierte schnellere Anpassung des *Step-up*-Ansatzes oder eher andere Therapieregime verfolgt werden sollten. Ein entscheidender Nachteil des *Step-up*-Ansatzes besteht in der Höhe des Steroidbedarfs, da im Vergleich mit den nach *Top-down*-Ansatz therapierten Patienten deutlich früher eine Remission erreicht werden kann und somit eine geringere Kortikoid-Gabe laut Studienlage nötig ist (78). Auch frühere Ergebnisse der Best-Studie untermauern den Vorteil des *Top-down*-Ansatzes, jedoch hinsichtlich der rheumatischen Arthritis. Es zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität, ein geringeres Fortschreiten entzündlicher Gelenkveränderungen und die Möglichkeit einer schnelleren Beendigung der IFX-Therapie. Es muss jedoch erwähnt werden, dass hier eine Kombination aus IFX und MTX untersucht wurde (80). Hinsichtlich einer Beendigung der Therapie nach dem *Step-up*-Ansatz zeigte sich, dass es laut „GETAID azathioprine withdrawal-Studie“ beim Absetzen von AZA zu einem Wiederaufflammen des entzündlichen Prozesses kommt (81) (82). Hingegen scheint

beim *Top-down*-Ansatz zumindest bei Morbus Crohn-Patienten ein Absetzen von AZA ohne erneute Entzündungen möglich. Hier existieren noch keine Empfehlungen bezogen auf Colitis ulcerosa-Patienten (83). Es zeigten Ergebnisse der „EXTEND Studie“ sowie der „IBSEN Studie“, dass ein früher Einsatz von Anti-TNF-Antikörper eine höhere mukosale Heilungsrate und ein besseres Langzeitergebnis erzielen (84) (85). Bezuglich der Remissionsraten gibt es hinsichtlich des *Top-down*-Ansatzes noch ungeklärte Fragen wie, was mit Patienten geschehen soll, die nach *Biologics* keine Remission erreichten. Dies trat beispielsweise zu 40% bei Patienten in der Sonic-Studie auf (86). Einerseits kann dann die Verwendung mehrerer Anti-TNF-Medikamente zwar wirksam sein, zeigt jedoch weniger Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission (87) (88). Deshalb ist es wichtig, nicht nur die beiden vorherigen Therapieregime *Step-up* versus *Top-down*-Ansatz zu betrachten, sondern weitere Therapieoptionen zu untersuchen. Beispielsweise den in der STORI-Studie verwendeten prospektiven Ansatz einer Stopp-Therapie. Hier zeigte sich nach einem einjährigen Stopp der Therapie mit IFX und Thiopurinen unter alleiniger Fortsetzung der Thiopurin-Therapie für ein weiteres Jahr eine Rüchfallrate von 44%. Danach zeigte jedoch eine Fortführung einer Mono-IFX-Therapie bei 88% der Patienten eine erneute Wirksamkeit (89).

Die neuesten Erkenntnisse zeigen, dass es wesentlich ist eine sog. *Treat to Target* Therapie anzustreben, bei der es zu einer Optimierung des Outcomes bei CED kommen soll (90). Dies bedeutet bereits zu einem früheren Zeitpunkt Therapien zu nutzen, die validierte und objektive Endpunkte zur Verlaufskontrolle besitzen und bis zur Erreichung der Ziele eine stetige Anpassung des Behandlungskonzeptes beinhalten. Hierzu gehört auch eine individuell angepasste Komplettanalyse der chronisch entzündlichen Darmerkrankten, einschließlich ihrer psychosozialen Bedürfnisse (90). Die erste Studie, die zu guten Erfolgen hinsichtlich des *Treat-to-Taget* Ansatzes gelangte, war die prospektive, offene, multizentrische und aktiv kontrollierte 48-wöchige Phase-III-Studie CALM (91). Es wurden 244 erwachsene Patienten, die bis dahin weder Immunsuppressiva noch *Biologics* erhielten, mit konventionellem Management (KM) und der *Treat-to-Target*-Strategie unter Adalimumab (Humira®) verglichen; Die Entzündungsaktivität der Patienten wurde anhand der Bestimmung von Biomarkern, wie dem C-reaktiven Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin gemessen. Es zeigte sich, dass die rechtzeitige Eskalation unter Verwendung einer fortschrittlichen, strengen Kontrolle, zu besseren klinischen und endoskopischen Ergebnissen führen konnte, als nur Symptom gesteuerte Entscheidungen (90) (91).

## 1.4 Weitere Erkrankungen, die mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren therapiert werden

### 1.4.1 Entzündlich-rheumatische-Erkrankungen

Auf diese Gruppe von Erkrankungen soll kurz eingegangen werden, da sie im Therapiekonzept Ähnlichkeiten zu den CEDs aufweisen und auch mit TNF-Inhibitoren behandelt werden können.

Zu der Gruppe der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gehören mehr als 100 verschiedene Differentialdiagnosen, welche aufgrund ihrer Lokalisation in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt werden können. Ihnen allen gemeinsam ist eine schwere, chronische und systemische Entzündung. Die erste Gruppe bezieht sich auf die Gelenke, hier sind rheumatische Erkrankungen, wie die rheumatische Arthritis (RA) oder auch die Psoriasis Arthritis zu nennen. Bei den beiden Weiteren wird zwischen einer Wirbelsäulenerkrankung, auch als Spondylarthritiden bezeichnet (AS stellt eine Untergruppe dar), und einer Gefäß- und Bindegewebserkrankung (Vaskulitiden und Kollagenosen) unterschieden (92).

#### 1.4.1.1 Beispiel Rheumatoide Arthritis

Die RA gilt als eine Erkrankung, die mit Gelenksschwellung einhergeht und kann durch folgende in der ACR/EULAR-Klassifikation festgelegten Kriterien definiert werden. Hierzu zählt die Anzahl und Art (klein versus groß) der betroffenen Gelenke, welche geschwollen und/oder schmerhaft sein können, verschiedene Laborparameter (ACPA, positiver Rheumafaktor, BSG, CRP) und die Krankheitsdauer von mehr oder weniger als 6 Wochen. Dabei werden die Items zusammengezählt und bei  $\geq 6$  Punkten eine „definitive RA“ diagnostiziert (93).

Die Prävalenz für die RA in Deutschland beträgt 0,8-0,9%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55 und 65 Jahren, wobei weibliche Personen etwa dreimal häufiger betroffen sind als Männer (92).

Bezogen auf die Therapie der RA wird ein Beginn mit den sog. DMARDs (*disease modifying anti-rheumatic drugs*) empfohlen. Erste Wahl hierbei ist MTX. Auch eine Dreierkombination (sog. O'dell Schema) von MTX, Sufasalazin und Hydroxychloroquin wird durch Studien als sehr wirksam belegt. Weiterhin kommen Glucokortikoide und NSARs zum Einsatz. Laut Leitlinien darf beim Auftritt von unerwünschten Nebenwirkungen oder einem ungenügenden Ansprechen einer konventionellen DMARDs-Therapie und aktiver Erkrankung bereits nach 3 Monaten mit einer TNF-Inhibitor-Therapie, meist in Kombination mit MTX, begonnen werden (94).

### **1.3.1.1 Beispiel Morbus Bechterew = ankylosierende Spondylitis (AS)**

Die AS ist als rheumatische Erkrankung besonders charakterisiert durch eine Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze (Enthesien), sowie die Assoziation mit dem MHC Klasse 1 Antigen HLA B27 (95). In den 2009 publizierten ASAS-Klassifikationskriterien spielen neben dem chronischen Rückenschmerz, dem o.g. genetischen Marker, auch das mit der Magnetresonanztomografie nachgewiesene Knochenmarködem der Sakroiliakalgelenke eine entscheidende Rolle (96).

Die Prävalenz in Deutschland beträgt 0,3-0,5%, kann jedoch auch variieren. Die Erkrankung zählt zu der häufigsten Diagnose im Bereich der Spondylarthritiden. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es sind häufiger Frauen als Männer betroffen (92).

Bezüglich der Behandlung der aktiven AS gibt es auch hier nach einem objektiven Entzündungsnachweis entweder durch ein erhöhtes CRP oder eine positive MRT die Möglichkeit mit einem der fünf zugelassenen TNF-Blocker (u.a. Infliximab) therapeutisch zu intervenieren. Dies wird durch eine sehr breite Datenlage untermauert (95). Jedoch kann eine Knochenneubildung mit dieser Therapie nicht wesentlich beeinflusst werden (97), weshalb hierfür die Verlangsamung von Syndesmophyten Formationen und Ankylosierungen NSARs, vor allem Coxibe eingesetzt werden (95).

Als einer der häufigsten Differentialdiagnosen sollte die Psoriasis-Arthritis erwähnt werden. Es müssen mindestens 2 der 3 Kriterien bestehen wie Daktylitis, Nagelauffälligkeiten und familiäre Psoriasis-Belastung, damit diese Erkrankung diagnostiziert werden kann. Ausschlusskriterien sind ein positiver Rheumafaktor und Zeichen der systemischen Verlaufsform. In der Serologie lassen sich meist ANAs nachweisen und manchmal zeigen Patienten auch eine Uveitis (93).

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der Tatsache, dass es im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nur wenige Biosimilar-Studien zum Zeitpunkt 2015 gab, vor allem noch keine die gleichzeitig randomisiert, doppelverblindet und ein großes Patientenkollektiv zeigten, wie z.B. *Jung, Park et al. 2015* (57) und *Jarzebicka, Banaskiewicz et al. 2015* (58) – 2 Studien mit teils einem sehr kleinen Patientenspektrum – war der Studienbedarf zum Startzeitpunkt unserer Studie im Juni 2015 sehr hoch. Es zeigten sich bereits durch PLANETAS und PLANETRA (53) (54), 2 Studien aus dem Gebiet der Rheuma- und Spondylitis-Erkrankungen, dass Infliximab-Biosimilar CT-P13 eine äquivalente Wirkung zu dem Originalpräparat zeigt.

Wir führten daher eine prospektiv betreute, doppelverblindete und randomisierte Studie durch, welche 200 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn umfasste und untersuchten dabei mittels einer retrospektiven Analyse die Remissionsraten, Abbruchraten, Nebenwirkungen, Laborparameter und Begleitbehandlungen. Unser primärer Endpunkt war definiert als Verbleib und gleichzeitige Remission der Patienten zur 52. Woche bezogen auf die Ausgangsanzahl.

Die Hypothese lautete, dass keine signifikanten Unterschiede bestehen zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des primären Endpunktes (Verbleib in der Studie und gleichzeitige Remission bezogen auf die Ausgangsanzahl an Patienten) sowie der Verlaufsparameter.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv/Ein – und Ausschlusskriterien/Studiendesign

In der doppeltverblindeten und randomisierten Studie der CED Ambulanz des Zentrums München (VivaQ MVZ und Isarklinikum) wurden Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa eingeschlossen. Diese wurden randomisiert im Zeitraum von Juni 2015 – September 2015, nach einer mindestens 3-monatigen Anfangsbehandlung mit dem Originator (Remicade). Danach erfolgte entweder eine Umstellung auf Biosimilar-CT P13 (Remsima und Inflectra) oder ein Verbleib auf dem Originator. 200 der Patienten nahmen an der Studie teil, 121 mit Morbus Crohn und 79 mit Colitis ulcerosa. Aus den 200 Patienten sind 111 der Biosimilargruppe und 89 Patienten der Originatorgruppe zugeteilt worden. Die Zuordnung erfolgte nach einem computergesteuerten Randomisierungsprinzip, bei welchem 1:1 aus 300 Patienten mithilfe einer anonymen Nummernvergabe eine Einteilung in Originator- oder Biosimilargruppe erfolgte. Die retrospektive Auswertung und Analyse der anonymisierten Daten wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (PV 5539) vom 17.04.2018 genehmigt.

Einschlusskriterien waren:

- Diagnosesicherung mit Endoskopie, Histologie, klinischen Symptomen und Entzündungsparametern (CRP)
- Mindestens 1 vorliegender CAI/CDAI vor Studienbeginn
- Mindestens 3-monatige Behandlung mit dem Originator

Studiendesign:

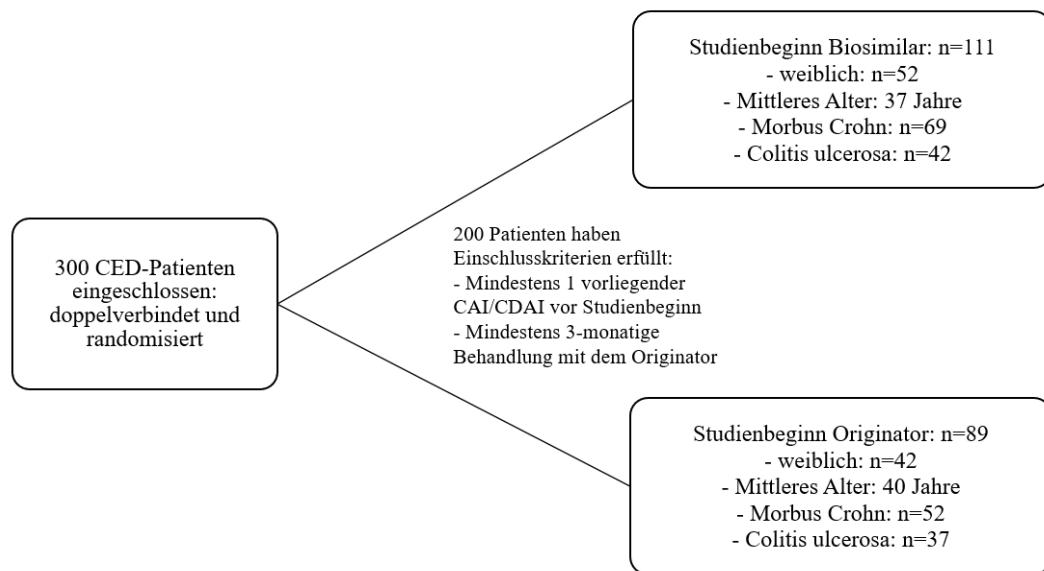


Abbildung 5: Studiendesign

## 2.2 Material

Die erhobenen Daten wurden mit dem medizinischen Dokumentationserfassungssystems Vianova der CED-Ambulanz gesammelt.

Folgende Basisdaten gingen in die Datensammlung ein:

- Laborbefunde
- Verlaufsdokumentation des jeweiligen Arztes zum Infusionszeitpunkt
- Fragebögen zu CAI/CDAI Scores (Beschreibung unter 2.2.1 und 2.2.2)
- Untersuchungsergebnisse und Arztbriefe

### 2.2.1 CAI-Score

Mithilfe des CAI-Scores, der dem modifizierten Rachmilewitz Score nach Lichtiger entspricht, kann die Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa Patienten gut eingeschätzt werden (14) (15).

- Durchfälle/Woche (< 18 = 0 Pkt., bis 35 = 1 Pkt., bis 60 = 2 Pkt., > 60 = 3 Pkt.)
- Sichtbares Blut im Stuhl (keines = 0 Pkt., wenig = 2 Pkt., viel = 4 Pkt.)
- Abdominelle Schmerzen/Krämpfe (keine = 0 Pkt., mild = 1 Pkt., mäßig = 2 Pkt., schwer = 3 Pkt.)
- Allgemeinbefinden (gut = 0 Pkt., durchschnittlich = 1 Pkt., schlecht = 2 Pkt., unerträglich = 3 Pkt.)
- Extraintestinale Manifestationen (Iritis = 3 Pkt., Erythema nodosum = 3 Pkt., Arthritis = 3 Pkt.)
- Temperatur (normal = 0 Pkt., > 38,0 Grad = 3 Pkt.)
- Laborwerte (BSG > 50 1. Stunde = 1 Pkt., BSG > 100 1. Stunde = 2 Pkt., Hämoglobin < 10 g/dl (6,2 mmol/l) = 4 Pkt.) (14) (15)

Dabei werden die Punkte zusammengezählt und folgendermaßen interpretiert (14).

- > 10 Pkt. = akuter Schub
  - < 4 Pkt. = Remission
- (Total Score: 0-29) (14)

Originaldarstellung des CAI-Scores nach Lichtiger (15):

| —   | Score |
|---|-------|
| <b><i>Diarrhoea (no of daily stools)</i></b>          |       |
| 0–2   | 0     |
| 3–4   | 1     |
| 5–6   | 2     |
| 7–9   | 3     |
| 10  | 4     |
| <b><i>Nocturnal diarrhoea</i></b>                     |       |
| No  | 0     |
| Yes   | 1     |
| <b><i>Visible blood in stool (% of movements)</i></b> |       |
| 0%  | 0     |
| <50%  | 1     |
| ≥50%  | 2     |
| 100%  | 3     |
| <b><i>Faecal incontinence</i></b>                     |       |
| No  | 0     |
| Yes   | 1     |
| <b><i>Abdominal pain/cramping</i></b>                 |       |
| None  | 0     |
| Mild  | 1     |
| Moderate  | 2     |
| Severe  | 3     |
| <b><i>General wellbeing</i></b>                       |       |
| Perfect   | 0     |
| Very good   | 1     |
| Good  | 2     |
| Average   | 3     |
| Poor  | 4     |
| Terrible  | 5     |
| <b><i>Abdominal tenderness</i></b>                    |       |
| None  | 0     |
| Mild and localised                                    | 1     |
| Mild to moderate and diffuse                          | 2     |
| Severe or rebound                                     | 3     |
| <b><i>Need for antidiarrhoeals</i></b>                |       |
| No  | 0     |
| Yes   | 1     |

Abbildung 6: Originalabbildung: CAI Score nach Lichtiger 1990 (15)

## 2.2.2 CDAI-Score

Der CDAI-Score nach Best ist der gängigste Index bei Morbus Crohn. Folgende acht Parameter werden dabei berücksichtigt (8):

- Allgemeinbefinden (0 = gut, 1 = beeinträchtigt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich)  
Gewichtungsfaktor \* 7
- Anzahl der Stuhlgänge pro Woche  
Gewichtungsfaktor \* 2
- Ausprägung der Bauchschmerzen (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark)  
Gewichtungsfaktor \* 5
- Symptomatische Durchfallbehandlung  
Gewichtungsfaktor \* 30
- Abdominelle Resistenzen (0 = nein, 2 = fraglich, 5 = sicher)  
Gewichtungsfaktor \* 10
- Abweichung vom Standardkörpergewicht in %  
Gewichtungsfaktor \* 1
- Abweichung des Hämatokrit-Wertes von 47% bei Männern und 42% bei Frauen  
Gewichtungsfaktor \* 6
- Komplikationen (pro Komplikation 1 Punkt)  
Gewichtungsfaktor \* 20
  - Gelenkbeteiligung
  - Augenbeteiligung (Iritis, Uveitis)
  - Hautbeteiligung (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Aphthen oral)
  - Perianaler Befall (Analfissur, perianale Fistel oder perianale Abszesse)
  - Andere Fisteln
  - Erhöhte Körpertemperatur in den letzten 7 Tagen ( $>37,7$  °C) (8)

Dabei werden die jeweiligen Punkte zusammen gezählt und folgendermaßen interpretiert (8):

- $\Delta > 70$  = klinisches Ansprechen (*clinical response*)
- $< 150$  = klinische Remission
- 220-450 = mittlere Aktivität
- $> 450$  = schwere Erkrankungsschübe (8)

### **2.3 Allgemeine Datenerfassung und statistische Auswertung**

Im Rahmen dieses prospektiv betreuten Studiendesigns, erfolgte zu den Infusionszeitpunkten der Patienten (in 4-10 Wochen Intervallen über 52 Wochen) durch das ärztliche Personal die jeweilige Erhebung der klinischen Scores (CDAI/CAI), die Dokumentation der Begleitmedikamente und Dosisänderungen, sowie die Befragung über Nebenwirkungen der Therapie und in regelmäßigen Abschnitten laborchemische Kontrollen.

Alle im Dokumentationssystem erfassten Daten wurden nach einem Einjährigen Follow Up als Stammdaten und Verlaufsdaten (= primärer Studienendzeitpunkt und sekundäre Studienparameter) in Microsoft Excel übertragen, dort gruppiert und anschließend retrospektiv ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch SPSS mit Unterstützung durch den Statistiker Jens Borchardt. Hierbei wurde zur Mittelwertberechnung, z.B. der klinischen Scores CAI/CDAI, nach Prüfung ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt mittels Kolmogorov-Smirnov- oder auch den Shapiro-Wilk-Testverfahren entweder der T-Test oder der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen angewandt. Zur Ermittlung des primären Endpunktes (Verbleib in der Studie und gleichzeitige Remission bezogen auf die Ausgangsanzahl an Patienten) wurde der Chi-Quadrat-Test als Vergleichstest bei Normalverteilung angewandt. Mittels einer Kaplan-Meier- Ereignisfunktionskurve wurden die jeweiligen Abbrüche der Patienten verzeichnet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### **2.3.1 Tabellarische Konstruktion der Daten zu Beginn (Stammdaten) und während des Studienverlaufs**

#### **2.3.1.1 Stammdaten**

- **Patient**
- **Geburtsdatum**
- **Geschlecht**
- **Gewicht (kg)**
- **Erstdiagnosedatum**
- **Art der Vorbehandlung**
  1. Immunsuppressiva
  2. Biologicals: TNF $\alpha$ -Inhibitoren und Andere
  3. Allgemeine antiinflammatorische Medikation
- **Erste Infusion Originator (=Remicade) (mg/Datum) bis Studienbeginn**
- **Infusionsintervall**
- **Zeit der IFX-Therapie bis Studienbeginn**
- **Ausgangs CAI/CDAI Woche 0**
  - o Mittelwerte und Median
- **Begleitbehandlung**
  - o Azathioprin, Cortison, Allergieprophylaxe, Mesalazin/Sulfasalazin

#### **2.3.1.2 Primärer Studienendzeitpunkt**

- **Gleichzeitiger Verbleib in der Untersuchung bis Woche 52 und Remission zu Woche 52**
  - o Remission: CDAI<150, CAI<4 zu Woche 52
- **Abbruchsanzahl zzgl. Gründe**

#### **2.3.1.3 Sekundäre Studienendpunkte**

- **CAI/CDAI 8., 16., 24. und 52. Woche bzw. letzterhobener CAI/CDAI**
  - o Mittelwerte und Median
- **Änderung der Begleitbehandlung**
  - o Azathioprin, Cortison, Allergieprophylaxe, Mesalazin/Sulfasalazin

- **Laborwerte**

- o *Hb* – Hämoglobingehalt (g/dl (11.6-15.5))
- o *CRP* – C-reaktives Protein (mg/l (bis 5))
- o *EVB* – Erythrozytenverteilungsbreite (%) (<14.8))
- o *Leukozyten* (Tsd./ $\mu$ l (4.0-10.4))
- o *Thrombozyten* (Tsd./ $\mu$ l (176-391))
- o *Calprotectin* (= Leukozyten im Stuhl; Grenzwert 50 mg/kg, normal 10 mg/kg)

Alle genannten Laborwerte wurden zum Studienbeginn und zum Ende der Studie erhoben, bzw. zum Abbruchzeitpunkt

- **Infusionsdosisänderungen**

- **Nebenwirkungen**

- o allergische Reaktionen, Augenentzündungen, Fieber, Hauterscheinungen, Herpes Simplex, Migräne, Infekte des Respirationstraktes wie auch des Urogenitalsystems, Lymphknotenschwellungen, Schwindel, Urtikaria und Übelkeit

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stammdaten/Beschreibung des Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Anzahl der Patienten/Geschlechtsverteilung/Alter und Gewicht

###### Anzahl der Patienten/Geschlechtsverteilung:

In die Studie eingeschlossen waren insgesamt 200 Patienten mit Morbus Crohn (n=121) und Colitis ulcerosa (n=79).

Die Geschlechterverteilung in der Gesamtheit betrug 94 Frauen (47,0%) und 106 Männer (53,0%).

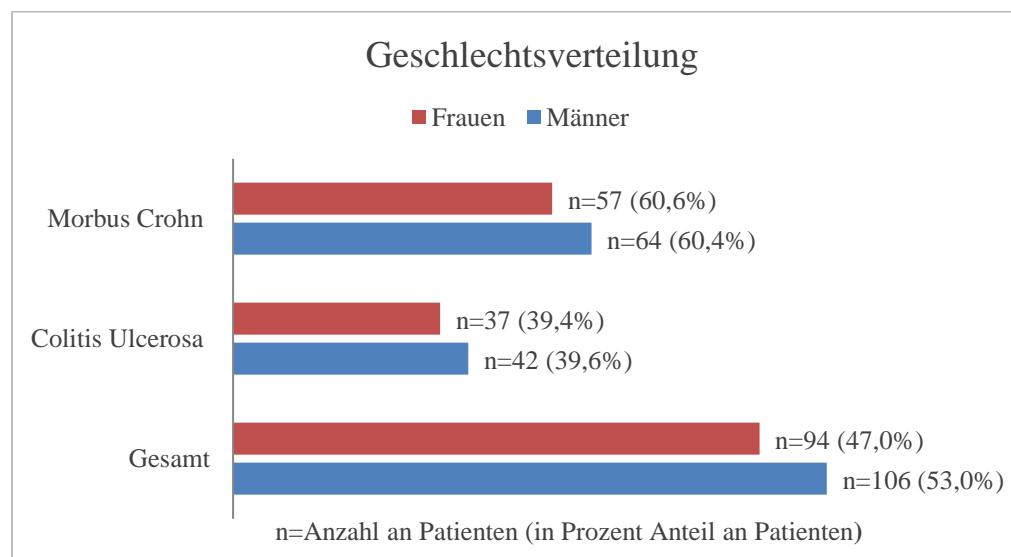


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung

In der Originatorgruppe waren 52,8% männlich und 47,2% weiblich. In der Biosimilargruppe waren 53,2% männlich und 46,8% weiblich.

###### Altersverteilung:

Zum Studienbeginn lag das mittlere Alter aller Patienten bei 38,6 Jahren.

| Alter      | Mittelwert | SD   | Median | Min-Max |
|------------|------------|------|--------|---------|
| Originator | 39,9       | 14,0 | 36     | 18-77   |
| Biosimilar | 37,3       | 12,8 | 35     | 14-73   |

Tabelle 1: Altersverteilung

## Gewicht:

Im Mittel hatten die Patienten ein Gewicht von 72,9 kg zum Studienstart.

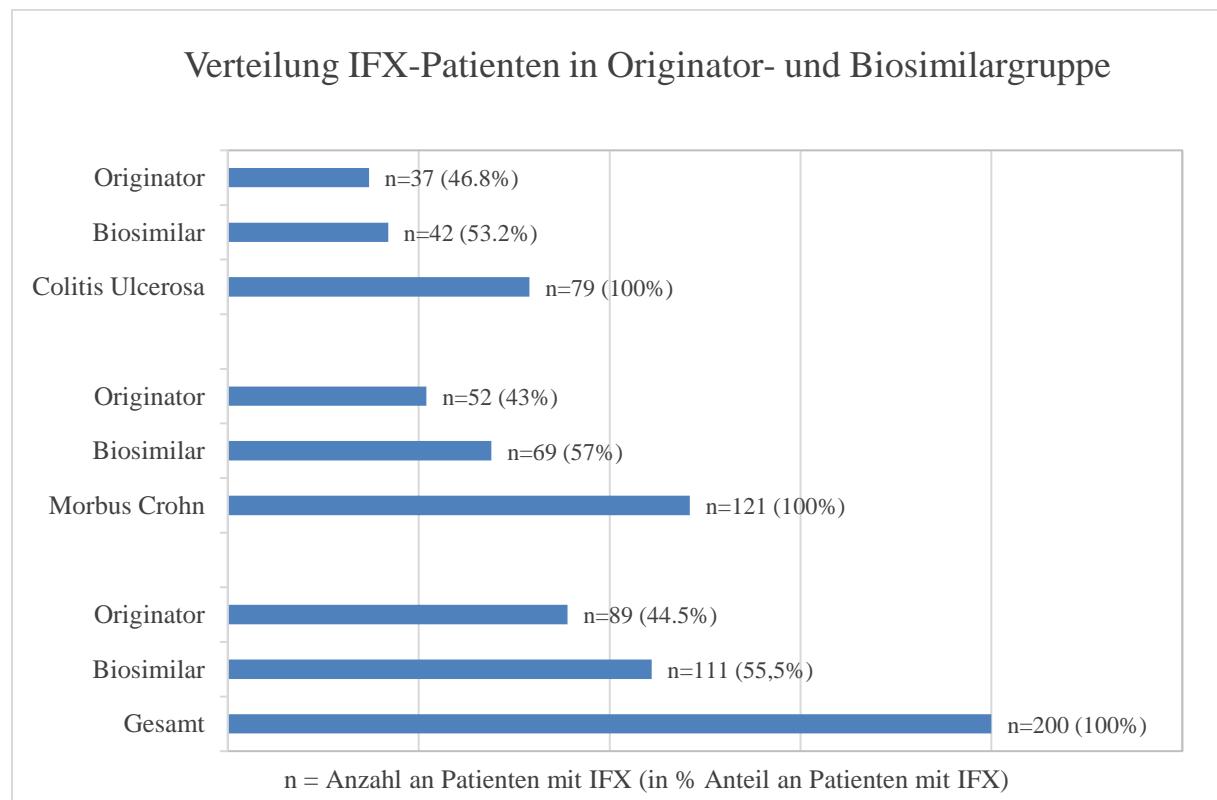
| Gewicht    | Mittelwert | SD   | Median | Min-Max |
|------------|------------|------|--------|---------|
| Originator | 73,9*      | 17,0 | 76,8   | 43-137  |
| Biosimilar | 71,8*      | 16,4 | 69,8   | 42-145  |

*Tabelle 2: Gewicht (\*n.s. im T-Test für unabhängige Stichproben)*

### 3.1.2 Verteilung IFX-Patienten in Originator- und Biosimilargruppe

Die Biosimilargruppe umfasste 111 (55,5%) von 200 Patienten, davon 69 (57%) aller 121 Morbus Crohn Patienten und 42 (53,2%) aller 79 Colitis ulcerosa Patienten. Anteilmäßig waren demnach in der Biosimilargruppe 69 (62,2%) von 111 Patienten mit Morbus Crohn und 42 (37,8%) von 111 Patienten mit Colitis ulcerosa.

Die Originatorgruppe umfasste 89 (44,5%) von 200 Patienten, davon 52 (43%) aller 121 Morbus Crohn Patienten und 37 (46,8%) aller 79 Colitis ulcerosa Patienten. Anteilmäßig waren demnach in der Biosimilargruppe 52 (58,4%) von 89 Patienten mit Morbus Crohn und 37 (41,6%) von 89 Patienten mit Colitis ulcerosa.



*Abbildung 8: Verteilung IFX (Infliximab)-Patienten*

### 3.1.3 Begleittherapie zu Infliximab zum Studienbeginn

In der Biosimilargruppe wurden 55 (49,5%) von 111 Patienten mit Medikamenten begleitend zu IFX bis zur Umstellung auf Biosimilar behandelt.

In der Originatorgruppe wurden 51 (57,3%) von 89 Patienten mit Medikamenten begleitend zu IFX bis zum Zeitpunkt des Umstellungsstartes behandelt.

Unterschiede zwischen der Einnahme der einzelnen Medikamente siehe Tabelle 3.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Begleittherapien vor Studienbeginn ( $p \geq 0,05$ ).

| aktuelle Therapie              | Biosimilar (n) | %             | Originator (n) | %             |
|--------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| Frühere Infliximab-Einnahme    | 8              | 7,2%          | 13             | 14,6%         |
| Azathioprin                    | 12             | 10,8%         | 16             | 18,0%         |
| Mesalazin                      | 27             | 24,3%         | 29             | 32,6%         |
| Cortison                       | 32             | 28,8%         | 25             | 28,1%         |
| Purinethol, Methotrexat        | 8              | 7,2%          | 4              | 4,5%          |
| <b>Gesamtanzahl Medikation</b> | <b>55</b>      | <b>49,5%*</b> | <b>51</b>      | <b>57,3%*</b> |

Tabelle 3: Aktuelle IFX-Therapie zum Studienbeginn (\*n.s. im Chi-Quadrat-Test)

### 3.1.4 Laborparameter zum Studienbeginn

Die erhobenen Laborparameter CRP, Hb, EVB, Leukozyten und Thrombozyten zeigten zum Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede ( $p \geq 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen.

| Ausgangslaborwerte                | Biosimilar | Originator |            | SD   |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------|
|                                   | Mittelwert | SD         | Mittelwert |      |
| C-reaktives Protein (mg/L)        | 5,2*       | 7,9        | 5,5*       | 10,1 |
| Hämoglobin (g/dl)                 | 14,0*      | 1,6        | 13,9*      | 1,4  |
| Erythrozytenverteilungsbreite (%) | 13,3*      | 1,6        | 13,3*      | 0,9  |
| Leukozyten (Tausend/ $\mu$ l)     | 7,1*       | 2,3        | 7,0*       | 2,1  |
| Thrombozyten (Tausend/ $\mu$ l)   | 261,0*     | 72,3       | 266,7*     | 82,1 |

Tabelle 4: Laborparameter zum Studienbeginn (\*n.s. im Mann-Whitney-U-Test/T-Test für unabhängige Stichproben)

### 3.1.5 Therapiedauer bis Studienbeginn

Die Originatorgruppe wurde vor Beginn der Studie im Median 16,8 Monate und Mittelwert 18,2 Monate vorab mit IFX therapiert. Morbus Crohn Patienten hatten eine Therapiedauer von im Median 18,5 Monaten, Colitis ulcerosa Patienten im Median von 15 Monaten.

Die Biosimilargruppe wurde vor Beginn der Studie im Median 11,5 Monate und Mittelwert 13,8 Monate vorab mit IFX therapiert. Morbus Crohn Patienten hatten eine Therapiedauer im Median von 11,5 Monaten, Colitis ulcerosa Patienten im Median von 11,5 Monaten.

| Therapiedauer bis Studienbeginn (Monate) | Median | Min-Max | Mittelwert | SD  |
|--|--------|---------|------------|-----|
| Originator                               | 16,8   | 3,5-63  | 18,2*      | 9,4 |
| Biosimilar                               | 11,5   | 3-60    | 13,8*      | 9,7 |

*Tabelle 5: Therapiedauer bis Studienbeginn (\*signifikant bei  $p<0,001$  im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben)*

### 3.1.6 Ausgangswerte CAI/CDAI vor Studienbeginn

Es zeigten sich zur Woche 0 im CAI/CDAI Score Mittelwert und Median zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

| Ausgangs-<br>CAI/CDAI | CU (CAI)   |     | CU (CAI) |         | MC (CDAI)  |      | MC (CDAI) |         |
|-----------------------|------------|-----|----------|---------|------------|------|-----------|---------|
|                       | Mittelwert | SD  | Median   | Min-Max | Mittelwert | SD   | Median    | Min-Max |
| Originator            | 2,9*       | 1,9 | 2,7      | 0-8,5   | 61,5*      | 79,2 | 34,3      | 0-372   |
| Biosimilar            | 3,3*       | 2,6 | 2,5      | 0-11,5  | 68,6*      | 69,3 | 63,0      | 0-330   |

(CU  $\triangleq$  Colitis ulcerosa, MC  $\triangleq$  Morbus Crohn)

*Tabelle 6: Ausgangs- CAI/CDAI (\*n.s. im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben)*

### 3.1.7 Zusammenfassung Stammdaten

|                                       | Biosimilargruppe (111) |       | Originatorgruppe (89) |       |
|---------------------------------------|------------------------|-------|-----------------------|-------|
| Zur Person                            | n, Mittelwert          | %, SD | n, Mittelwert         | %, SD |
| Weiblich (Anzahl)                     | 52                     | 46,8% | 42                    | 47,2% |
| Alter (Jahre)                         | 37,3                   | 12,8  | 39,9                  | 14,0  |
| Gewicht (kg)                          | 71,8                   | 16,4  | 73,9                  | 17,0  |
| Therapiedauer (IFX) - Start (Monate)  | 13,8                   | 9,7   | 18,2                  | 9,4   |
| aktuelle Therapie zu Infliximab       | n                      | %     | n                     | %     |
| Infliximab früher schon einmal gehabt | 8                      | 7,2%  | 13                    | 14,6% |
| Azathioprin                           | 12                     | 10,8% | 16                    | 18,0% |
| Mesalazin                             | 27                     | 24,3% | 29                    | 32,6% |
| Cortison                              | 32                     | 28,8% | 25                    | 28,1% |
| Purinethol, Methotrexat               | 8                      | 7,2%  | 4                     | 4,5%  |
| Gesamtanzahl                          | 55                     | 49,5% | 51                    | 57,3% |
| Diagnosen                             | n                      | %     | n                     | %     |
| Morbus Crohn                          | 69                     | 62,2% | 52                    | 58,4% |
| Colitis ulcerosa                      | 42                     | 37,8% | 37                    | 41,6% |
| Ausgangslaborwerte                    | Mittelwert             | SD    | Mittelwert            | SD    |
| C-reaktives Protein (mg/L)            | 5,2                    | 7,9   | 5,5                   | 10,1  |
| Hämoglobin (g/dl)                     | 14,0                   | 1,6   | 13,9                  | 1,4   |
| Erythrozytenverteilungsbreite (%)     | 13,3                   | 1,6   | 13,3                  | 0,9   |
| Leukozyten (Tsd./µl)                  | 7,1                    | 2,3   | 7,0                   | 2,1   |
| Thrombozyten (Tsd./ µl)               | 261,0                  | 72,3  | 266,7                 | 82,1  |
| Ausgangsscorewerte                    | Mittelwert             | SD    | Mittelwert            | SD    |
| CDAI                                  | 68,6                   | 69,3  | 61,5                  | 79,2  |
| CAI                                   | 3,3                    | 2,6   | 2,9                   | 1,9   |

(IFX ≈ Infliximab, Tsd. ≈ Tausend)

Tabelle 7: Zusammenfassung Stammdaten

### **3.2 Verlaufsanalyse aller Patienten (Abbruchraten bis Woche 52, Abbruchgründe, Remission zu Woche 52 und Erreichen des primären Endpunktes)**

#### **3.2.1 Übersichtsdiagramm Verbleib/Remission = primärer Endpunkt**

Biosimilar und Originator wurden miteinander hinsichtlich der Fragestellung verglichen, wie viele ursprüngliche Patienten sich nach 52 Wochen weiterhin in der Studie befinden und dabei gleichzeitig in Remission sind. Dies entspricht der Definition für den primären Endpunkt. Ein Remissionszustand entspricht dabei einem CDAI-Score kleiner 150 Punkten für Morbus Crohn Patienten und einem CAI-Score kleiner 4 Punkten für Colitis ulcerosa Patienten.

In der Biosimilargruppe wurde der primäre Endpunkt bei 69 (62,2%) von ursprünglich 111 Patienten erreicht. In der Originatorgruppe bei 65 (73,0%) von ursprünglich 89 Patienten. Diese Differenz von 10,8% zeigt nach Analyse mit dem Chi-Quadrat-Test keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,104$ ).

In der Biosimilargruppe fanden wir nach 52 Wochen eine Remission bei 69 (83,1%) von allen 83 verbliebenen Patienten. Diese setzten sich aus 47 (87,0%) von 54 der verbliebenen Morbus Crohn Patienten und aus 22 (75,9%) von 29 der verbliebenen Colitis ulcerosa Patienten.

In der Originatorgruppe fanden wir nach 52 Wochen eine Remission bei 65 (89,0%) von allen 73 verbliebenen Patienten. Diese setzten sich aus 43 (91,5%) von 47 der verbliebenen Morbus Crohn Patienten und aus 22 (84,6%) von 26 der verbliebenen Colitis ulcerosa Patienten.

Beginn

52. Woche

---

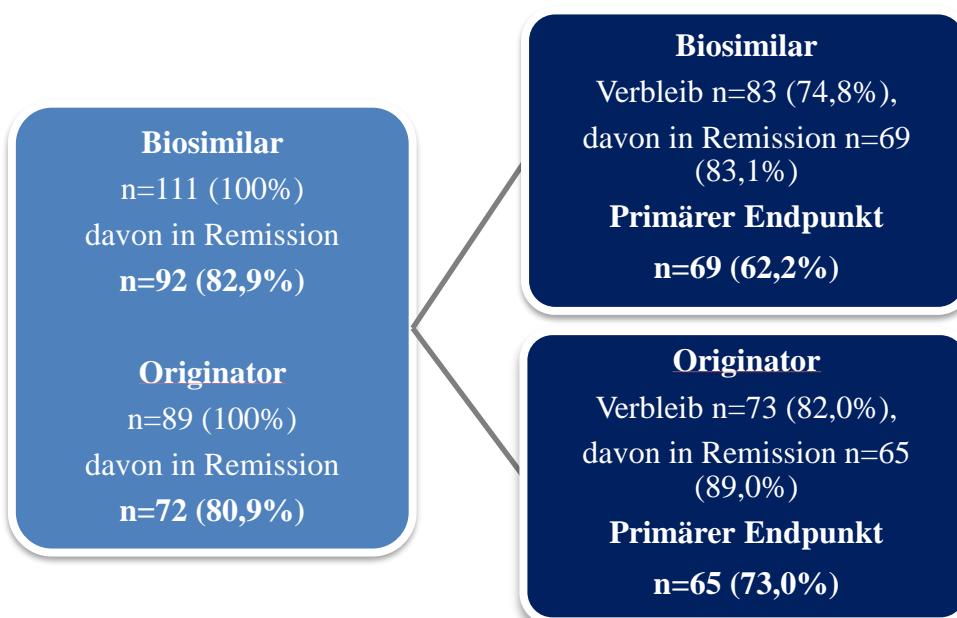


Abbildung 9: Übersichtsdiagramm Verbleib/Remission = primärer Endpunkt

### 3.2.2 Patienten, die vor Erreichen von Woche 52 die Teilnahme abbrachen

#### 3.2.2.1 Übersicht Kaplan Meier Analyse

Die Anzahl der jeweiligen abbrechenden Patienten aus der Biosimilargruppe betrug n=28 (25,2%) und die der Originatorgruppe n=16 (18,0%).

Mit der Kaplan-Meier-Ereigniskurve konnten zur 52. Woche keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines Abbruches bzw. Behandlungsverbleibes der beiden Gruppen nachgewiesen werden ( $p=0,219$ ).

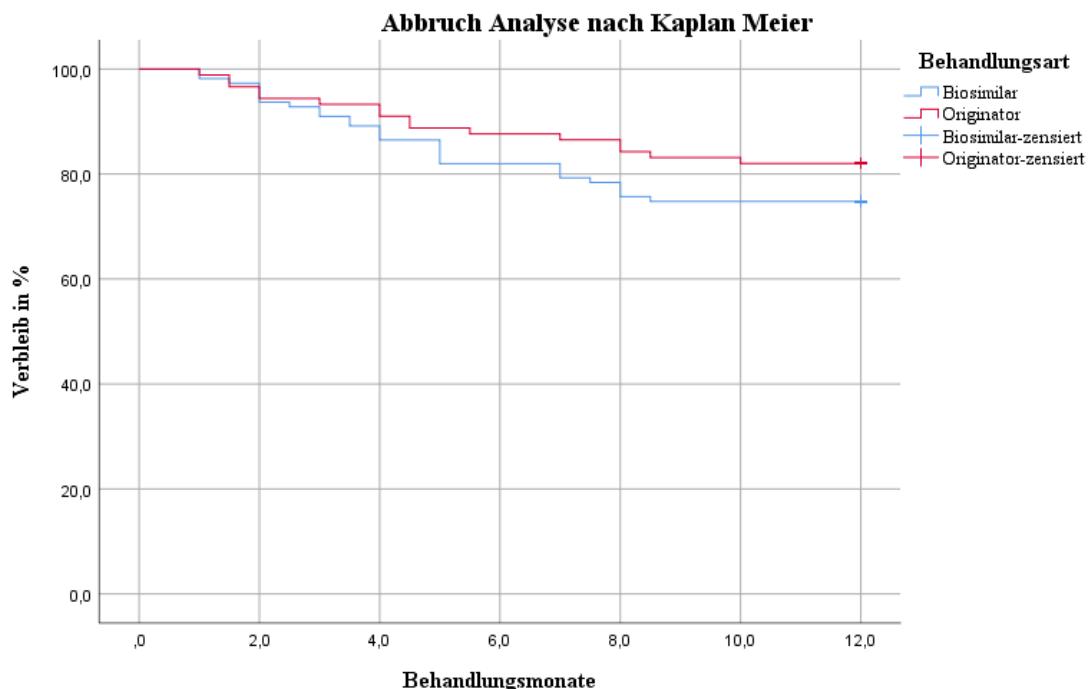


Abbildung 10: Abbruch-Analyse nach Kaplan-Meier

Gründe für den Abbruch waren meist Nebenwirkungen und/oder ein Wirknachlass (s. 3.2.2.2).

### 3.2.2.2 Tabellarische Übersicht der Gründe für einen Abbruch vor Woche 52

Im Folgenden werden die jeweiligen Gründe für einen Abbruch wegen Nebenwirkung und/oder Wirkverlust tabellarisch dargestellt. Dabei wurde auf den jeweiligen CAI/CDAI-Score, die Art der Nebenwirkung, die ggf. zur Beendigung der Therapie führte, und die einzelnen Laborparameter zum Abbruchszeitpunkt eingegangen.

#### Originatorgruppe:

| Originator: Gründe für den Abbruch |        |   |             |  |
|------------------------------------|--------|---|-------------|--|
| CED                                | Score  | Art der Nebenwirkung  | Wirkverlust | Abbruch-Grund                              |
| CU 1                               | 2      | allergische Reaktion  |             | Nebenwirkung                               |
| CU 2                               | 2      | allergische Reaktion  |             | Nebenwirkung                               |
| CU 3                               | 8,5    |   | ja          | Wirkverlust                                |
| CU 4                               | 2      | Schleimhautveränderung  |             | Nebenwirkung                               |
| CU 5                               | 8      |   | ja          | Wirkverlust                                |
| CU 6                               | n.erh. |   |             | Auswanderung                               |
| CU 7                               | 8      |   | ja          | Wirkverlust                                |
| CU 8                               | 9,5    |   | ja          | Wirkverlust                                |
| CU 9                               | 5      | allergische Reaktion  | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust               |
| CU 10                              | 0      | allergische Reaktion  |             | Nebenwirkung                               |
| CU 11                              | 7      | allergische Reaktion  | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust               |
| MC 12                              | 146    | allergische Reaktion,<br>Hauterscheinung<br>und Gelenkschmerzen |             | Nebenwirkung                               |
| MC 13                              | 410    |   | ja          | Wirkverlust                                |
| MC 14                              | 0      | allergische Reaktion  |             | Nebenwirkung                               |
| MC 15                              | 4      |   |             | ADAs und<br>Lymphom-Erkrankung des Bruders |
| MC 16                              | 90     | allergische Reaktion  | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust               |

(n.erh ≡ nicht erhoben, CU ≡ Colitis ulcerosa, MC ≡ Morbus Crohn)

*Tabelle 8: Originator-Gründe für den Abbruch*

| Originator: Labor der Patienten, die abbrachen |               |     |      |      |            |              |              |
|--|---------------|-----|------|------|------------|--------------|--------------|
| CED  | Therapiedauer | CRP | Hb   | EVB  | Leukozyten | Thrombozyten | Calprotectin |
| CU 1   | 1             | 6   | 16,2 | 13,4 | 9,4        | 249          |              |
| CU 2   | 2             | 2   | 12,9 | 12,9 | 6,9        | 328          | 50           |
| CU 3   | 3             | 4   | 12,9 | 13,5 | 5,2        | 273          |              |
| CU 4   | 4             | <1  | 12,6 | 11,7 | 9,6        | 269          |              |
| CU 5   | 4,5           | 6   | 13,3 | 15,9 | 7,8        | 375          | 206          |
| CU 6   | 4,5           | 5   | 14   | 13,2 | 5,7        | 238          |              |
| CU 7   | 5,5           | 3   | 13,2 | 12,4 | 9,4        | 355          | >6000        |
| CU 8   | 7             | 10  | 9,7  | 15,2 | 3,9        | n.erh.       |              |
| CU 9   | 8             | 2   | 11,8 | 13,9 | 3,2        | 181          | >6000        |
| CU 10  | 9,5           | <1  | 13,2 | 13,3 | 4,9        | 130          | <20          |
| CU 11  | 10            | 3   | 12,5 | 13   | 8,9        | 336          | <20          |
| MC 12  | 1,5           | 10  | 14,3 | 12,8 | 14,4       | 390          | <20          |
| MC 13  | 1,5           | 18  | 12,9 | 13,9 | 5          | 344          | 230          |
| MC 14  | 2             | <1  | 13,5 | 14,5 | 6,1        | 280          |              |
| MC 15  | 5,5           | 6   | 11,3 | 14,6 | 6,7        | 343          |              |
| MC 16  | 8             | 7   | 11,3 | 16,3 | 6,8        | 347          |              |

(CU ≈ Colitis ulcerosa, MC ≈ Morbus Crohn, Therapiedauer in Monaten, CRP ≈ C-reaktives Protein in mg/L, Hb ≈ Hämoglobin in g/dl, EVB ≈ Erythrozytenverteilungsbreite in %, Leukozyten in Tausend/ $\mu$ l, Thrombozyten in Tausend/ $\mu$ l, Calprotectin in  $\mu$ g/g, Zahlen in Rot geben pathologische Werte an)

Tabelle 9: Originator-Labor der Patienten, die abbrachen

Insgesamt brachen 6 Patienten der Originatorgruppe aufgrund von Nebenwirkungen, 5 Patienten wegen Wirkverlust und 3 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und Wirkverlust die Studie ab. Bei einem der Patienten wurde aufgrund eines aufgetretenen familiären Lymphoms und auffälligen Anti-Drug-Antikörpern abgebrochen, bei einem anderem aufgrund eines Umzuges ins Ausland.

Insgesamt brachen 16 von 89 Patienten (18,0%) in der Originatorgruppe ab.

Biosimilargruppe:

| Biosimilar: Gründe für den Abbruch |        |  |             |  |
|------------------------------------|--------|--|-------------|--|
| CED                                | Score  | Art der Nebenwirkung                     | Wirkverlust | Abbruch-Grund  |
| CU 1                               | 2      | allergische Reaktion                     |             | Nebenwirkung   |
| CU 2                               | 3      |  |             | konnte nicht erhoben werden  |
| CU 3                               | 2      | Gelenkschmerzen                          | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust   |
| CU 4                               | 5      | Gelenkschmerzen                          | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust   |
| CU 5                               | 10     |  | ja          | Wirkverlust  |
| CU 6                               | 1      |  |             | pharmakologische Interaktion<br>(Schwindel/Erbrechen)                                |
|                                    |        |  |             | mit neuem Blutdruckmedikament  |
| CU 7                               | 8      |  | ja          | Wirkverlust  |
| CU 8                               | 4      | Gelenkschmerzen,<br>Rückenschmerzen      |             | Nebenwirkung   |
| CU 9                               | 6      |  | ja          | Wirkverlust  |
| CU 10                              | 10     |  | ja          | Wirkverlust  |
| CU 11                              | 6      |  | ja          | Wirkverlust  |
| CU 12                              | 1      | allergische Reaktion                     | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust   |
| CU 13                              | 8      |  | ja          | Wirkverlust  |
| CU 14                              | 99     | Hauterscheinung                          |             | Nebenwirkung   |
| CU 15                              | n.erh. | Hauterscheinung                          |             | Nebenwirkung   |
| CU 16                              | 98     | Haarausfall                              |             | Nebenwirkung   |
| CU 17                              | 4      | thorakale<br>Missemmpfindung             |             | Nebenwirkung   |
| MC 18                              | 85     | Bauchschmerzen                           |             | Nebenwirkung   |
| MC 19                              | 60     | allergische Reaktion                     |             | Nebenwirkung   |
| MC 20                              | 240    | Gelenkschmerzen                          | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust   |
| MC 21                              | n.erh  | allergische Reaktion,<br>Gelenkschmerzen |             | Nebenwirkung   |
| MC 22                              | 100    | allergische Reaktion                     |             | Nebenwirkung   |
| MC 23                              | 250    |  | ja          | Wirkverlust  |
| MC 24                              | 70     | Hauterscheinung,<br>Gelenkschmerzen      | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust   |
| MC 25                              | 62     | allergische Reaktion,<br>Hauterscheinung |             | Nebenwirkung   |
| MC 26                              | 20     |  |             | Wirkverlust: Calprotectin 1620,<br>Doppeldosen nötig<br>Koloskopie: vermehrte Ulzera |
| MC 27                              | 250    | Hauterscheinung,<br>Gelenkschmerzen      | ja          | Nebenwirkung und Wirkverlust<br>Nebenwirkung   |
| MC 28                              | 165    |  | ja          | Wirkverlust  |

(n.erh ≡ nicht erhoben, CU ≡ Colitis ulcerosa, MC ≡ Morbus Crohn)

*Tabelle 10: Biosimilar-Gründe für den Abbruch*

| Biosimilar: Labor der Patienten, die abbrachen |               |        |        |        |            |              |              |
|--|---------------|--------|--------|--------|------------|--------------|--------------|
| CED  | Therapiedauer | CRP    | Hb     | EVB    | Leukozyten | Thrombozyten | Calprotectin |
| CU 1   | 1             | 9      | 15,3   | 13,1   | 6,8        | 289          |              |
| CU 2   | 1,5           | 2      | 11,9   | 12,7   | 5,8        | 202          |              |
| CU 3   | 2             | 1      | 16,9   | 13,6   | 4,6        | 240          | 63           |
| CU 4   | 2             | <1     | 13,1   | 15,7   | 5,3        | 270          |              |
| CU 5   | 2,5           | 12     | 12,1   | 11,2   | 6,9        | 388          | 577          |
| CU 6   | 4             | 5      | 13,8   | 12,1   | 7,4        | 263          | 45           |
| CU 7   | 4             | 4      | 12,1   | 14,2   | 9,2        | 362          |              |
| CU 8   | 5             | 12     | 14     | 14     | 8,8        | 232          |              |
| CU 9   | 5             | 10     | 12,5   | 14,3   | 13,8       | 394          |              |
| CU 10  | 5             | 3      | 11,8   | 13,8   | 4,4        | 232          | 1261         |
| CU 11  | 7             | 21     | 12,2   | 13,2   | 9,1        | 531          |              |
| CU 12  | 8             | 1      | 12,1   | 12,5   | 4,8        | 236          |              |
| CU 13  | 8,5           | <1     | 13,5   | 13,1   | 5,8        | 319          | 221          |
| CU 14  | 1             | 13     | 12,2   | 12,2   | 9,5        | 252          |              |
| CU 15  | 2             | <1     | 13,2   | 12     | 4,7        | 200          |              |
| CU 16  | 2             | <1     | 14,2   | 11,7   | 4,1        | 277          |              |
| CU 17  | 3             | 3      | 12,9   | 13,4   | 7,1        | 294          |              |
| MC 18  | 3             | 3      | 14,4   | 17,1   | 7,2        | 327          |              |
| MC 19  | 3,5           | <1     | 15,1   | 12,5   | 5,8        | 375          |              |
| MC 20  | 3,5           | 1      | 15,4   | 12,6   | 6,4        | 234          | <20          |
| MC 21  | 4             | 2      | 14,5   | 12,7   | 8,2        | 243          |              |
| MC 22  | 5             | n.erh. | 13,7   | 12,7   | 9,6        | 326          | 429          |
| MC 23  | 5             | 14     | 13,9   | 13,3   | 18,1       | 260          |              |
| MC 24  | 7             | 6      | 15,2   | 13,1   | 7,5        | 230          |              |
| MC 25  | 7             | 3      | 13,6   | 13,1   | 10,7       | 324          |              |
| MC 26  | 7,5           | 5      | 13,2   | 12,7   | 4,7        | 276          | 1620         |
| MC 27  | 8             | n.erh. | n.erh. | n.erh. | n.erh.     | n.erh.       |              |
| MC 28  | 8             | 15     | 14,3   | 12     | 9,1        | 268          | 264          |

(n.erh. ≈ nicht erhoben, CU ≈ Colitis ulcerosa, MC ≈ Morbus Crohn, Therapiedauer in Monaten, CRP ≈ C-reaktives Protein in mg/L, Hb ≈ Hämoglobin in g/dL, EVB ≈ Erythrozytenverteilungsbreite in %, Leukozyten in Tausend/ $\mu$ L, Thrombozyten in Tausend/ $\mu$ L, Calprotectin in  $\mu$ g/g, Zahlen in Rot geben pathologische Werte an)

Tabelle 11: Biosimilar-Labor der Patienten, die abbrachen

Insgesamt brachen 12 Patienten der Biosimilargruppe aufgrund von Nebenwirkungen, 9 Patienten wegen Wirkverlust (einer dieser Patienten nicht aufgrund eines erhöhten Score-Wertes, sondern wegen eines erhöhten Calprotectin-Wertes und festgestellten Ulcerationen in der Endoskopie) und 6 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und Wirkverlust die Studie ab. In einem Fall blieb der Grund für den Abbruch unklar.

Insgesamt brachen 28 von 111 Patienten (25,2%) in der Biosimilargruppe ab.

### 3.2.3 Zusammenfassung Abbruchgründe, Remissionsraten und primärer Endpunkt

|                    | Biosimilargruppe (111) |       | Originatorgruppe (89) |       | p-Wert |
|--------------------|------------------------|-------|-----------------------|-------|--------|
|                    | n                      | %     | n                     | %     |        |
| Abbruch            |                        |       |                       |       |        |
| Gesamt             | 28                     | 25,2% | 16                    | 18,0% | 0,219  |
| Verbleib in Studie | n                      | %     | n                     | %     |        |
| 52. Woche          |                        |       |                       |       |        |
| MC                 | 54                     | 65,1% | 47                    | 64,4% |        |
| CU                 | 29                     | 34,9% | 26                    | 35,6% |        |
| Gesamt             | 83                     | 74,8% | 73                    | 82,0% | 0,219  |
| Remission          | n                      | %     | n                     | %     |        |
| Beginn             |                        |       |                       |       |        |
| MC                 | 61                     | 88,4% | 44                    | 84,6% |        |
| CU                 | 31                     | 73,8% | 28                    | 75,7% |        |
| Gesamt             | 92                     | 82,9% | 72                    | 80,9% |        |
| 52. Woche          |                        |       |                       |       |        |
| MC                 | 47                     | 87,0% | 43                    | 91,5% |        |
| CU                 | 22                     | 75,9% | 22                    | 84,6% |        |
| Gesamt             | 69                     | 83,1% | 65                    | 89,0% | 0,290  |
| primärer Endpunkt  | n                      | %     | n                     | %     |        |
| MC                 | 47                     | 68,1% | 43                    | 82,7% |        |
| CU                 | 22                     | 52,4% | 22                    | 78,6% |        |
| Gesamt             | 69                     | 62,2% | 65                    | 73,0% | 0,104  |

(MC  $\triangleq$  Morbus Crohn, CU  $\triangleq$  Colitis ulcerosa)

*Tabelle 12: Zusammenfassung (Abbruchgründe, Remissionsraten und primärer Endpunkt)*

### 3.3 Verlaufsanalyse Patienten, die nicht abbrachen und die Woche 52 erreichten

#### 3.3.1 Auswertung von CAI und CDAI Score zur 8., 16., 24. Woche und 52. Woche

##### CDAI Scores der Morbus Crohn Patienten beider Gruppen:

In der Biosimilargruppe zeigte sich zur 8. Woche ein CDAI-Mittelwert von 67 Pkt., zur 16. Woche ein Mittelwert von 60,2 Pkt., zur 24. Woche ein Mittelwert von 56,1 Pkt. und zur 52. Woche ein Mittelwert von 67,3 Pkt. Die Medianwerte zeigten sich ebenfalls konstant, zeigten somit weder eine Verbesserung noch Verschlechterung an: 8. Woche 35 Pkt., 16. Woche 34 Pkt., 24. Woche 32 Pkt. und 52. Woche 35 Pkt.

In der Originatorgruppe zeigte sich zur 8. Woche ein CDAI-Mittelwert von 63,2 Pkt., zur 16. Woche ein Mittelwert von 76,8 Pkt., zur 24. Woche ein Mittelwert von 49,7 Pkt. und zur 52. Woche ein Mittelwert von 32,9 Pkt. Die Medianwerte zeigten ebenso eine zunehmende Verbesserung an: 8. Woche 30 Pkt., 16. Woche 38 Pkt., 24. Woche 19 Pkt., 52. Woche 2 Pkt.

Im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich zur 8., 16. und 24. Woche kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Jedoch zeigte sich zur 52. Woche im CDAI-Mittelwert beider Gruppen ein signifikanter Unterschied von  $p=0,007$  (Biosimilargruppe CDAI von 67,3 Punkten vs. Originatorgruppe CDAI von 32,9 Punkten, s Abb 11).

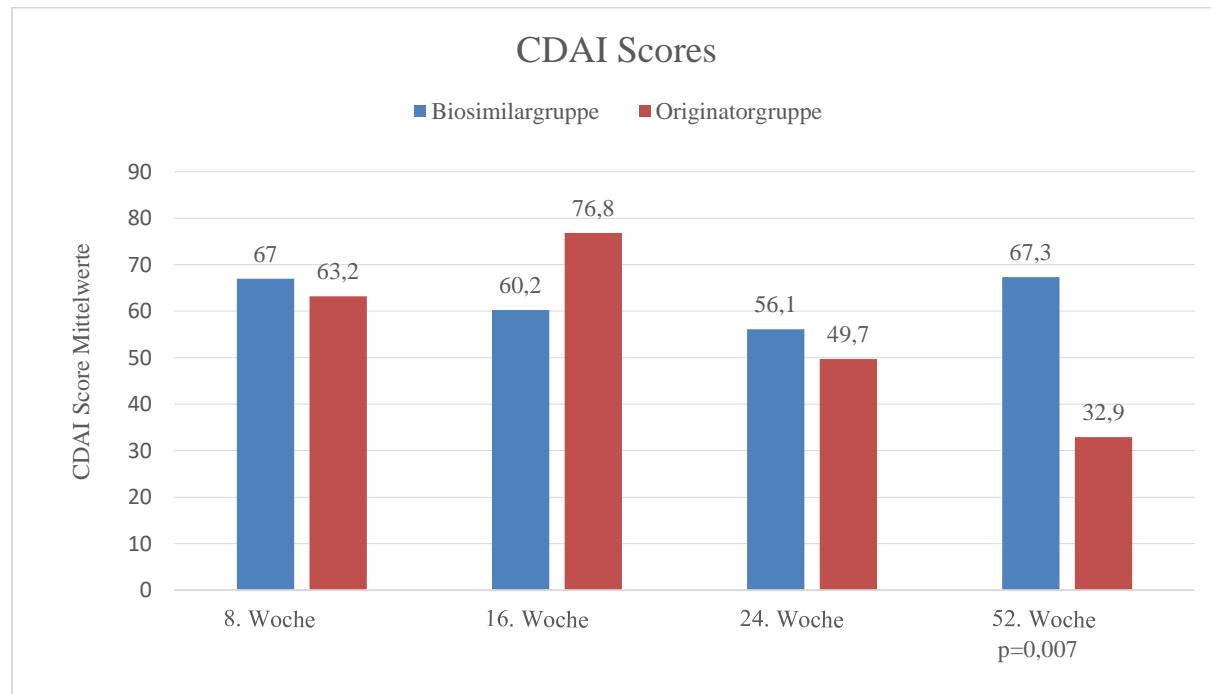


Abbildung 11: CDAI Scores Biosimilars vs. Originator zur 8., 16., 24. und 52. Woche

CAI Scores der Colitis ulcerosa Patienten beider Gruppen:

In der Biosimilargruppe zeigte sich zur 8. Woche ein CAI-Mittelwert von 3,3 Punkten, zur 16. Woche ein Mittelwert von 3 Pkt., zur 24. Woche ein Mittelwert von 2,9 Pkt. und zur 52. Woche ein Mittelwert von 3,3 Pkt. Die Medianwerte zeigten sich ebenso konstant, zeigten somit genauso wie bei den MC Patienten weder eine Verbesserung noch Verschlechterung an: 8. Woche 3 Pkt., 16. Woche 2 Pkt., 24. Woche 2 Pkt., 52. Woche 2 Pkt.

In der Originatorgruppe zeigte sich bei den Colitis ulcerosa Patienten zur 8. Woche ein CAI-Mittelwert von 3 Punkten, zur 16. Woche ein Mittelwert von 3,5 Pkt., zur 24. Woche ein Mittelwert von 3,2 Pkt. und zur 52. Woche ein Mittelwert von 2,6 Pkt. Die Medianwerte zeigten ebenfalls, wie auch bei den MC-Patienten, eine Verbesserung bis zur Woche 52 an: 8. Woche 3 Pkt., 16. Woche 3 Pkt., 24. Woche 3 Pkt., 52. Woche 2 Pkt.

Im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich zur 8., 16., 24. und 52. Woche kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

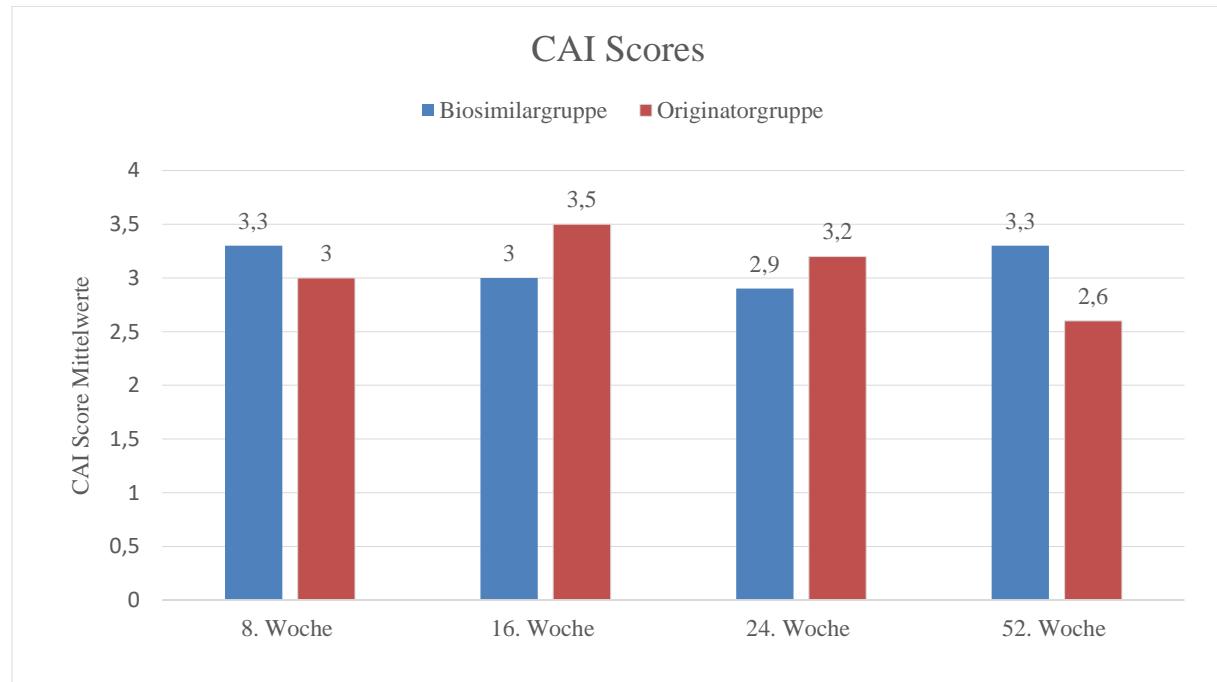


Abbildung 12: CAI Scores Biosimilars vs. Originator zur 8., 16., 24. und 52. Woche

### 3.3.2 Begleittherapie zu Infliximab während der Studie

Eine Begleitbehandlung wurde bei 29 (34,9%) der Patienten der Biosimilargruppe und bei 22 (30,1%) der Originatorgruppe durchgeführt. Einige Patienten hatten mehrere Begleitmedikamente gleichzeitig, wodurch sich eine unterschiedliche Anzahl an Gesamtbegleitbehandlung und einzelnen Substanzen in der Tabelle ergab. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtanzahl der Begleitmedikation ( $p=0,523$ ), wie auch in den einzelnen Medikamenten ( $p\geq0,05$ ).

| Begleittherapie  | Biosimilargruppe |        | Originatorgruppe |        |
|--|------------------|--------|------------------|--------|
|  | n von 83         | %      | n von 73         | %      |
| Azathioprin ( $p=0,151$ )                                | 4                | 4,8%*  | 8                | 11,0%* |
| Mesalazin ( $p=0,216$ )                                  | 19               | 22,9%* | 11               | 15,1%* |
| Cortison ( $p=0,472$ )                                   | 7                | 8,4%*  | 4                | 5,5%*  |
| Allergieprophylaxe ( $p=0,404$ )                         | 5                | 6,0%*  | 7                | 9,6%*  |
| Gesamtanzahl Patienten mit Begleittherapie ( $p=0,523$ ) | 29               | 34,9%* | 22               | 30,1%* |

Tabelle 13: Begleittherapie zu IFX während der Studie (\*n.s. im Chi-Quadrat-Test)

### 3.3.3 Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter CRP, Hb, Erythrozytenverteilungsbreite (EVB), Leukozyten und Thrombozyten zeigten zur 52. Woche keine signifikanten Unterschiede ( $p\geq0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen.

| 52. Woche Laborwerte              | Biosimilargruppe |      | Originatorgruppe |      |
|-----------------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                                   | Mittelwert       | SD   | Mittelwert       | SD   |
| C-reaktives Protein (mg/L)        | 6,0*             | 10,0 | 4,8*             | 12,7 |
| Hämoglobin (g/dl)                 | 14,4*            | 1,4  | 14,3*            | 1,5  |
| Erythrozytenverteilungsbreite (%) | 13,1*            | 1,2  | 13,1*            | 1,0  |
| Leukozyten (Tausend/ $\mu$ l)     | 7,2*             | 2,2  | 6,7*             | 2,0  |
| Thrombozyten (Tausend/ $\mu$ l)   | 254,4*           | 56,3 | 257,5*           | 60,4 |

Tabelle 14: Laborparameter zur 52. Woche der verbliebenen Patienten (\*n.s. im Mann-Whitney-U-Test/T-Test für unabhängige Stichproben)

### 3.3.4 Nebenwirkungen/Infusionsdosiserhöhungen

#### Nebenwirkungen bis zur 52. Woche der verbliebenen Patienten:

| Nebenwirkung Biosimilar   | Anzahl der Patienten mit NW |           |           |
|---|-----------------------------|-----------|-----------|
|   | CU                          | MC        | Beide CED |
| Art der Nebenwirkung  |                             |           |           |
| Augenentzündung   | 2                           | 2         |           |
| Allergische Reaktion  | 1                           | 1         |           |
| Allergische Reaktion und Urtikaria                                    | 1                           |           | 1         |
| Fieber  | 1                           | 1         |           |
| Gelenkschmerzen   | 2                           |           | 2         |
| Hauterscheinung   | 1                           | 4         | 5         |
| Hauterscheinung, Infekte, Augenentzündung und Urtikaria               | 1                           |           | 1         |
| Hauterscheinung und Infekte des oberen Respirationstraktes            | 1                           |           | 1         |
| Hauterscheinung, Infekte des oberen Respirationstraktes und Urtikaria | 1                           |           | 1         |
| Infekte des oberen Respirationstraktes                                | 6                           | 3         | 9         |
| Infekte des oberen Respirationstraktes und Augenentzündung            | 1                           |           | 1         |
| Infekte des oberen Respirationstraktes und Hauterscheinung            | 1                           |           | 1         |
| Lymphknotenschwellung   | 1                           |           | 1         |
| Migräne   | 1                           |           | 1         |
| Restless leg und Haarausfall  | 1                           |           | 1         |
| Urtikaria   | 1                           |           | 1         |
| Urtikaria und Hauterscheinung   | 1                           |           | 1         |
| Absolute Häufigkeit   | <b>12</b>                   | <b>19</b> | <b>31</b> |

(MC ≡ Morbus Crohn, CU ≡ Colitis ulcerosa, CED ≡ Chronisch entzündliche Darmerkrankung, NW ≡ Nebenwirkung)

*Tabelle 15: Nebenwirkungen Biosimilar verbliebene Patienten*

31 (37,3%) der verbliebenen 83 Patienten der Biosimilargruppe zeigten bis Woche 52 leichte Nebenwirkungen.

| Nebenwirkung Originator  | Anzahl der Patienten mit NW |           |           |
|--|-----------------------------|-----------|-----------|
|  | CU                          | MC        | Beide CED |
| Art der Nebenwirkung   |                             |           |           |
| Allergische Reaktion   |                             | 3         | 3         |
| Allergische Reaktion und Hauterscheinung                           | 2                           |           | 2         |
| Allergische Reaktion, Urtikaria, Migräne und Hauterscheinung       |                             | 1         | 1         |
| Fieber   | 1                           |           | 1         |
| Fieber und Migräne   |                             | 1         | 1         |
| Gelenkschmerzen  |                             | 5         | 5         |
| Gelenkschmerzen und Migräne  | 1                           |           | 1         |
| Hauterscheinung  |                             | 3         | 3         |
| Hauterscheinung, Fieber und oberer respiratorischer Infekt         |                             | 1         | 1         |
| Hauterscheinung und Gelenkschmerzen                                | 1                           | 1         | 2         |
| Hauterscheinung, Urtikaria und oberer respiratorischer Infekt      |                             | 1         | 1         |
| Hauterscheinung und unterer respiratorischer Infekt                |                             | 1         | 1         |
| Hauterscheinung und Schmerzen                                      |                             | 1         | 1         |
| Hauterscheinung und Urtikaria                                      | 1                           | 1         | 2         |
| Herpes Simplex   |                             | 2         | 2         |
| Herpes Simplex, Hauterscheinung und oberer respiratorischer Infekt | 1                           |           | 1         |
| Migräne  |                             | 1         | 1         |
| Schmerzen  |                             | 1         | 1         |
| Übelkeit   |                             | 1         | 1         |
| Urtikaria und Hauterscheinung                                      | 1                           |           | 1         |
| <b>Absolute Häufigkeit</b>   | <b>9</b>                    | <b>24</b> | <b>33</b> |

(MC  $\triangleq$  Morbus Crohn, CU  $\triangleq$  Colitis ulcerosa, CED  $\triangleq$  Chronisch entzündliche Darmerkrankung, NW  $\triangleq$  Nebenwirkung)

*Tabelle 16: Nebenwirkungen Originator verbliebene Patienten*

33 (45,2%) der verbliebenen 73 Patienten der Originatorgruppe zeigten bis Woche 52 leichte Nebenwirkungen. Bis Woche 52 konnten bei den verbliebenen Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der aufgetretenen leichten Nebenwirkungen festgestellt werden ( $p=0,320$  im Chi-Quadrat Test).

#### **Infusionsdosiserhöhungen:**

Dosissteigerungen in der Biosimilargruppe wurden bei 5 (6%) von 83 verbliebenen Patienten vorgenommen und in der Originatorgruppe bei 7 (10%) von 73 verbliebenen Patienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,404$  im Chi-Quadrat-Test).

### 3.3.1 Zusammenfassung Patienten, die nicht abbrachen und die Woche 52 erreichten

|                                       | Biosimilargruppe (n=111) |       | Originatorgruppe (n=89) |       |
|---------------------------------------|--------------------------|-------|-------------------------|-------|
| Verbleib in Studie                    | n                        | %     | n                       | %     |
| 52. Woche                             |                          |       |                         |       |
| Morbus Crohn                          | 54                       | 48,6% | 47                      | 52,8% |
| Colitis ulcerosa                      | 29                       | 26,1% | 26                      | 29,2% |
| Gesamt                                | 83                       | 74,8% | 73                      | 82,0% |
| Scorewert                             | Mittelwert               | SD    | Mittelwert              | SD    |
| 8. Woche                              |                          |       |                         |       |
| CDAI                                  | 67                       | 83,4  | 63,2                    | 85,4  |
| CAI                                   | 3,3                      | 2,3   | 3                       | 2,0   |
| 16. Woche                             |                          |       |                         |       |
| CDAI                                  | 60,2                     | 78,8  | 76,8                    | 108,3 |
| CAI                                   | 3,0                      | 2,7   | 3,5                     | 2,6   |
| 24. Woche                             |                          |       |                         |       |
| CDAI                                  | 56,1                     | 67,3  | 49,7                    | 63,6  |
| CAI                                   | 2,9                      | 2,2   | 3,2                     | 2,3   |
| 52. Woche                             |                          |       |                         |       |
| CDAI (p=0,007)                        | 67,3                     | 84,1  | 32,9                    | 58,8  |
| CAI                                   | 3,3                      | 2,7   | 2,6                     | 1,4   |
| NW bis zur 52. Woche                  | n=83                     | %     | n=73                    | %     |
| Anzahl Patienten mit NW               | 31                       | 37,3% | 33                      | 45,2% |
| Infusionsänderungen bis zur 52. Woche | n=83                     | %     | n=73                    | %     |
| Anzahl Dosiserhöhungen                | 5                        | 6%    | 7                       | 10%   |
| Begleitbehandlung bis zur 52. Woche   | n=83                     | %     | n=73                    | %     |
| Azathioprin                           | 4                        | 4,8%  | 8                       | 11,0% |
| Mesalazin                             | 19                       | 22,9% | 11                      | 15,1% |
| Cortison                              | 7                        | 8,4%  | 4                       | 5,5%  |
| Allergieprophylaxe                    | 5                        | 6,0%  | 7                       | 9,6%  |
| Gesamtanzahl                          | 29                       | 34,9% | 22                      | 30,1% |
| Laborwerte 52. Woche                  | Mittelwert               | SD    | Mittelwert              | SD    |
| C-reaktives Protein (mg/L)            | 6,0                      | 10,0  | 4,8                     | 12,7  |
| Hämoglobin (g/dl)                     | 14,4                     | 1,4   | 14,3                    | 1,5   |
| EVB (%)                               | 13,1                     | 1,2   | 13,1                    | 1,0   |
| Leukozyten (Tsd./µl)                  | 7,2                      | 2,2   | 6,7                     | 2,0   |
| Thrombozyten (Tsd./µl)                | 254,4                    | 56,3  | 257,5                   | 60,4  |

(NW ≡ Nebenwirkung, EVB ≡ Erythrozytenverteilungsbreite, Tsd. ≡ Tausend)

Tabelle 17: Zusammenfassung Patienten, die nicht abbrachen und die Woche 52 erreichten

## 4 Diskussion

### 4.1 Intention der Studie

Die Therapie für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit Infliximab-Biosimilars wurde 2013 von der EMA nach der Extrapolation rheumatologischer Studiendaten (wie PLANETAS und PLANETRA (53) (54)) genehmigt. Zum Zeitpunkt 2015 war die Datenlage sehr gering bezüglich großer randomisierter und doppeltverblindeter Studien, weshalb wir beschlossen in unserer CED-Ambulanz eine solche *switch*-Studie durchzuführen. Dabei wurden 200 Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die auf den IFX-Originator eingestellt waren, nach einer Randomisierung eingeschlossen und über einen Zeitraum von 52 Wochen beobachtet. 89 Patienten wurden der IFX-Original-Gruppe und 111 der IFX-Biosimilar-Gruppe (CT-P13) zugewiesen.

Die entscheidende Frage ob ein *switch* den Patienten schadet, sollte durch den primären Endpunkt beantwortet werden, der durch folgende Eckpunkte beantwortet werden sollte:

- Wie viele Abbrüche werden in den jeweiligen Gruppen vorkommen (s. 4.2.1)?
- Wie viele der verbliebenen Patienten befinden sich nach 52 Wochen in Remission (s. 4.2.2)?
- Welcher Anteil der Patienten ist nach 52 Wochen nicht ausgeschieden und befindet sich gleichzeitig in Remission im Vergleich zur Ausgangsanzahl der Patienten ( $\triangleq$  den primären Endpunkt) (s.4.2.2)?

Weiterhin sollten weitere sekundäre Parameter, wie einzelne CDAI und CAI-Scores, Begleitmedikationen, Laborwerte, der Auftritt von Nebenwirkungen, Dosiserhöhungen und Infusionsprophylaxe miteinander verglichen und statistisch ausgewertet werden (s.4.3).

## **4.2 Abbrüche, primärer Studienendzeitpunkt und Remissionsraten nach 52 Wochen, Vergleich mit Studienlage**

### **4.2.1 Abbrüche**

**25,2%** (n=28 von 111) unserer Patienten in der **Biosimilargruppe** und **18,0%** (n=16 von 89) unserer Patienten der **Originatorgruppe** brachen die Einnahme bis zur 52. Woche aufgrund von Wirkverlust und/oder starken Nebenwirkungen ab.

Ähnliche Ergebnisse kommen aus vielen nicht kontrollierten und einigen kontrollierten Studien. Eine wichtige kontrollierte, prospektive, doppeltverblindete und randomisierte Studie mit einem großen Patientenkollektiv (n=482) stellte dabei die 2017 erschienene NOR-Switch-Studie dar (98).

In der Studie von *Razanskaite et al. 2017* (99) brachen bis zur 52. Woche 29% (n=41 von 143) der Patienten der Biosimilargruppe ab. Ähnlich viele Patienten, 25,8% (n=31 von 120) der Originatorgruppe brachen ab (99). Diese Abbruchraten waren in beiden Gruppen höher als in unserer Studie.

In der Studie von *Smits et al. 2017* (100) brachen bis zur 52. Woche 18% (n=15 von 83) der Patienten der Biosimilargruppe ab (100). Hier zeigte sich eine um 7,2% geringere Abbruchrate als in unserer Studie.

In der NOR-Switch Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) brachen bis zur 52. Woche 14,6% (n=18 von 123) der CED-Patienten in der Biosimilargruppe und 20,8% (n=26 von 125) der Patienten in der Originatorgruppe ab. Hierbei zeigte sich eine geringere Abbruchsrage der Biosimilargruppe (14,6%) im Vergleich zu unserer Studie (25,2%) (98). Die Abbruchrate der Originatorgruppe mit 20,8% war ähnlich wie in unserer Studie mit 18,0%.

In der Studie von *Schmitz et al. 2018* (101) brachen bis zur 52. Woche 26% (n=35 von 133) der Patienten der Biosimilargruppe ab (101). Die Abbruchrate der Biosimilargruppe in dieser Studie war fast identisch mit unserer Studie (25,2%).

In der Studie von *Høivik, Buer et al. 2018* (102) brachen bis zur 78. Woche 9% (n=13 von 143) der Patienten der Biosimilargruppe ab (102).

In der Studie von *Petididier, Tannoury et al. 2019* (103) brachen bis zur 52. Woche 8,8% (n=10 von 113) der Patienten der Biosimilargruppe ab (103). Sowohl diese Studie, wie auch die Studie von *Høivik, Buer et al.* (102), zeigten deutlich geringere Abbruchraten als unsere Studie.

In der Studie von *Ye, Pesegova et al. 2019* (104) brachen bis zur 30. Woche 17,1% (n=19 von 111) der Patienten der Biosimilargruppe und 19,3% (n=21 von 109) der Patienten der Originatorgruppe ab. Danach erfolgte in beiden Gruppen bei jeweils der Hälfte der Patienten ein weiterer *switch* (104). Diese Studie zeigte ein homogeneres Ergebnis zwischen beiden Gruppen und ebenso eine geringere Abbruchrate als in unserer Studie.

In der Studie von *Bronswijk, Moens et al. 2019* (105) brachen bis zum 6. Monat 4% (n=15 von 361) der Patienten der Biosimilargruppe ab (105). Dieses Ergebnis zeigte im Vergleich zu allen anderen Studien eine äußerst niedrige Abbruchrate.

Zusammenfassend konnte eine Analyse vieler vergangener Studien aus *Bronswijk, Moens et al. 2019* (105) eine Abbruchrate zwischen 5,3% bis 26% in der Biosimilargruppe zeigen (105). Unsere Abbruchrate von 25,2% in der Biosimilargruppe zeigt sich im oberen Referenzbereich dieser Analyse. Die Abbruchrate unserer Originatorgruppe mit 18,0% zeigt dagegen einen sehr niedrigen Wert im Vergleich mit den 3 hier aufgeführten kontrollierten Studien (Abbruchrate Originatorgruppe; *Razanskaite et al.* (99) 25,8%, *NOR-Switch-Studie* (98) 20,8%, *Ye, Pesegova et al.* (104) 19,3%).

#### 4.2.2 Primärer Endpunkt und Remissionsraten zur 52. Woche

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Biosimilargruppe und der Originatorgruppe hinsichtlich des Verbleibes in der Studie und dem Erreichen einer gleichzeitigen Remission nach 52 Wochen (entspricht dem primären Endpunkt). Wir fanden, dass die **Biosimilargruppe** nach 52 Wochen zu **62,2%** (n=69 von 111) den **primären Endpunkt** erreichte. Die **Originatorgruppe** erreichte nach 52 Wochen zu **73,0%** (n=65 von 89) den **primären Endpunkt**. Diese Differenz um 10,8 Prozentpunkte in der 52. Woche war nicht signifikant.

In unserer Studie konnte zur 52. Woche eine **Remissionsrate in der Biosimilargruppe** von **83,1%** (n=69 von 83) erreicht werden. Dabei zeigten Morbus Crohn Patienten eine Remissionsrate von 87,0% (n=47 von 54) und Colitis ulcerosa Patienten von 75,9% (n=22 von 29). Zur 52. Woche wurde eine **Remissionsrate in der Originatorgruppe** von **89,0%** (n=65 von 73) erreicht. Dabei zeigten Morbus Crohn Patienten eine Remissionsrate von 91,5% (n=43 von 47) und Colitis ulcerosa Patienten eine Remissionsrate von 84,6% (n=22 von 26).

Einige nicht randomisierte, retrospektive Kohorten mit oft kleineren Patientenkollektiv zeigten unterschiedliche Remissionsraten. Die Remissionsraten waren zudem unterschiedlich definiert, wodurch sie schwer mit den Remissionsraten der vorliegenden Studien zu vergleichen sind.

Weiterhin wurden in vielen Studien ein *clinical response* oder ein *disease worsening* anstatt einer Remissionsrate untersucht.

In der Studie von *Kolar, Duricova et al. 2016* (55) wurde in der Biosimilargruppe nach 14 Wochen ein Zustand der *clinical response* von 88% (94% CD, 82% CU) erreicht (55). Diese Studie zeigte eine bessere *clinical response*-Rate als unsere Remissionsrate in der Biosimilargruppe.

In der Studie von *Rodriguez Glez, Diaz Hernandez et al. 2017* (106) zeigte die Biosimilargruppe nach 52 Wochen einen primären Endpunkt von 80,5% (n=58 von 72) (106). Dieses Ergebnis war deutlich besser als in unserer Biosimilargruppe (62,2%).

In der Studie von *Smits, Grelack et al. 2017* (100) zeigte die Biosimilargruppe nach 52 Wochen einen primären Endpunkt von 73,5% (n=61 von 83) (100). Dieses Ergebnis war ebenfalls besser als in unserer Biosimilargruppe (62,2%).

In der Studie von *Kim, Ye et al. 2017* (107) zeigten Morbus Crohn-Patienten der Biosimilargruppe nach 6 Wochen eine Remissionsrate von 42,9% (n=45 von 105) und in der Originatorgruppe von 44,6% (n=45 von 101) (107). In unserer Studie wurden deutlich höhere Remissionsraten in beiden Gruppen erreicht.

In der NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) zeigte die Biosimilargruppe nach 52 Wochen bei verbliebenen CED-Patienten mit 73,3% (n=77 von 105) kein *disease worsening* und in der Originatorgruppe mit 82,8% (n=82 von 99) kein *disease worsening* ohne einen signifikanten Unterschied aufzuzeigen (98). In unserer Studie wurden höhere Remissionsraten in der Originatorgruppe erreicht.

Weiterhin wurde in der NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) bei CED-Patienten in der Biosimilargruppe der primäre Endpunkt nach 52 Wochen zu 62,6% (n=77 von 123) und in der Originatorgruppe zu 65,6% (n=82 von 125) erreicht (98). Dieses Ergebnis war ähnlich zu unserer Studie und ebenso nicht signifikant.

In der Folge-NOR-Switch-Studie von *Goll, Jørgensen et al. 2019* (108) wurde nach 52 Wochen bei verbliebenen Patienten in der Originatorgruppe dann komplett auf CT-P13 *geswitcht*, die Biosimilargruppe dabei unverändert belassen und beide Gruppen für insgesamt weitere 26 Wochen beobachtet. Hierbei zeigten CED-Patienten in der neu *geswitchten* CT-P13 Gruppe mit 81,4% (n=83 von 102) kein *disease worsening* und CED-Patienten in der Biosimilargruppe mit 90,6% (n=87 von 96) kein *disease worsening* (108). Im Vergleich zu unserer Remissionsrate

nach 52 Wochen zeigte sich in der NOR-Switch-Biosimilargruppe nach 78 Wochen ein besseres Ergebnis.

In der Studie von *Guerra Veloz, Argielles-Arias et al. 2018* (109) zeigte die Biosimilargruppe nach 12 Monaten eine Remissionsrate von 68,2% (n=60 von 88) und die Originatorgruppe von 71,0% (n=66 von 93) (109). In unserer Studie wurden deutlich höhere Remissionsraten in beiden Gruppen erreicht.

In der Studie von *Bronswijk, Moens et al. 2019* (105) zeigte die Biosimilargruppe nach 6 Monaten einen primären Endpunkt von 86,7% (n=313 von 361) (105). Dieses Ergebnis war deutlich besser als in unserer Biosimilargruppe (62,2%).

In der Studie von *Ye, Pesegova et al. 2019* (104) zeigte die Biosimilargruppe nach 30 Wochen eine Remissionsrate von 66,3% (n=61 von 92) und die Originatorgruppe von 70,5% (n=62 von 88) (104). In unserer Studie wurden deutlich höhere Remissionsraten in beiden Gruppen erreicht.

In der Studie von *Petididier, Tannoury et al. 2019* (103) zeigten Patienten der Biosimilargruppe nach 12 Monaten kein *loss of response* von 87,6% (n=99 von 113). Eine stabile Steroid-freie Remission erreichten dabei 86,4% (n=89 von 103) der verbliebenen Patienten in der Biosimilargruppe (103). In unserer Studie wurde eine gering schlechtere Remissionsrate (83,1%) in der Biosimilargruppe erreicht.

Insgesamt zeigten die meisten hier aufgeführten Studien bis 2019 etwas schlechtere Remissionsraten in beiden Gruppen als unsere Studie. Studien ab 2019 hatten teils bessere, teils schlechtere Remissionsraten oder primäre Endpunkte als unsere Studie. Es zeigte sich beispielsweise eine gering bessere Remissionsrate in der Biosimilargruppe in der Studie von *Petididier, Tannoury et al. 2019* (103) (Differenz 3,3%) und ein deutlich besserer primärer Endpunkt der Biosimilargruppe in der Studie *Bronswijk, Moens et al. 2019* (105) (Differenz 24,5%). Die NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) fand bei CED-Patienten in beiden Gruppen einen ähnlichen, nicht signifikanten primären Endpunkt im Vergleich zu unserer Studie. In der Folge-NOR-Switch-Studie von *Goll, Jørgensen et al. 2019* (108) zeigte sich ein höherer Anteil an Biosimilar-Patienten, die kein *disease worsening* hatten nach 78 Wochen, als unsere Remissionsrate der Biosimilargruppe nach 52 Wochen. Wir erreichten jedoch bessere Remissionsraten nach 52 Wochen in beiden Gruppen als jene in der Studie von *Ye, Pesegova et al. 2019* (104) nach 30 Wochen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass ein *switch* möglich und sicher ist. Dies wurde im Verlauf durch viele nicht-kontrollierte und einige kontrollierte Studien bestätigt (vgl. NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98), *Ye, Pesegova et al. 2019* (104) etc.). Ebenso bekräftigen auch mehrere Metaanalysen die Möglichkeit eines *switch* auf Biosimilar CT-P13. Beispielsweise eine Metaanalyse über 24 Studien von *Gisbert, Chaparro et al. 2018* (64), wie auch ein systematischer Rückblick von *Feagan, Lam et. al. 2019* (110) oder eine Analyse der PubMed-Datenbank aus 29 Originalartikeln von *Milassin, Fabian et al. 2019* (111). Letztere bezeichnet das Referenzprodukt CT-P13 als „sicher und gleich effizient“ wie den IFX-Originator (111). Dennoch muss angemerkt werden, dass neben der derzeitig großen Menge an unkontrollierten Studien nur wenig kontrollierte Studien existieren (6 RCT). Aufgrund dessen wird es zukünftig wichtig sein, zusätzliche Daten aus kontrollierten Studien zu generieren, um potentielle Umstellungsrisiken untersuchen zu können (110).

#### **4.2.3 Erklärungsansatz von 10,8 Prozent Differenz des Primären Endpunktes**

Die Biosimilargruppe erreichte nach 52 Wochen mit 62,2% den primären Endpunkt, wohingegen die Originatorgruppe mit 73,0% (Differenz um 10,8 Prozentpunkte) besser abschnitt. Diesbezüglich gibt es mehrere mögliche Erklärungsansätze.

Einerseits ist anzumerken, dass in der Originatorgruppe bereits vor dem *switch*-Zeitpunkt eine höhere Begleitbehandlung bestand. Hierbei ist insbesondere der höhere Anteil mit 7,2% mehr Bedarf an Azathioprin zu nennen, wie auch eine zu 8,3-prozentige höhere Begleitmedikation mit Mesalazin. Nach Umstellungszeitpunkt zeigte sich zwar bei den Patienten in der Biosimilargruppe ein höherer Anteil an Gesamt-Begleitmedikationsbedarf (insbesondere an Mesalazin, weniger an Steroiden), jedoch fällt hierbei auf, dass weiterhin ein höherer Azathioprin-Anteil (6,2% mehr) in der Originatorgruppe bestand. Die insgesamt höhere Menge an Azathioprin in der Originatorgruppe (vor und während der Studie) könnte als potentes Immunsuppressivum den besseren primären Endpunkt, insbesondere die besseren Remissionsraten, mit beeinflusst haben.

Ein weiterer Grund könnte die größere Anzahl an Infusionsdosiserhöhungen (von 5 mg/kg auf 7,5 mg/kg – 10 mg/kg) in der Originatorgruppe gewesen sein (Originatorgruppe 10% vs. Biosimilargruppe 6%,  $\Delta$  von 4%). Dadurch ist einerseits die Erfolgsaussicht auf einen Remissionszustand erhöht, zudem wird auch die Behandlungsdauer möglicherweise verlängert oder ein möglicher *switch* auf ein anderes Antikörper-Präparat hinausgezögert.

Weiterhin konnte evaluiert werden, dass Patienten der Originatorgruppe im Mittel 4,4 Monate länger vorab mit dem Infliximab-Originator behandelt worden sind. Dies könnte eine bessere

Gewöhnung und Immunadaption an das Medikament nach sich gezogen haben und somit auch Einfluss auf das bessere Follow-Up genommen haben.

#### **4.3 Studienvergleiche weiterer Studienparameter der verbliebenen Patienten bis zur 52. Woche**

##### Studiengröße

Die Patienten waren annähernd gleich auf die Biosimilargruppe (55,5%, n=111) und die Originatorgruppe (45,5%, n=89) aufgeteilt. Eine andere Studie wie *Malickova, Duricova et al. 2016* (112) mit einer Biosimilargruppe von n=60 und einer Originatorgruppe von n=71 zeigt einen höheren Anteil von Patienten in der Originatorgruppe (112). Homogenere Verteilungen zeigte beispielsweise die NOR-Switch Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) mit 123 CED-Patienten in der Biosimilargruppe und 125 CED-Patienten in der Originatorgruppe (98).

##### Verhältnis Morbus Crohn zu Colitis ulcerosa

Die Verteilung zwischen Morbus Crohn Patienten (n=121) und Colitis ulcerosa Patienten (n=79) in unserer Studie zeigte starke Ähnlichkeiten mit anderen Studien (siehe *Fiorino, Ruiz-Agüello et al. 2017* (113), *Bortlik, Kolar et al. 2016* (63), *Kolar, Duricova et al. 2016* (55), *Smits, Grelack et al. 2017* (114), *Gecse, Vegh et al. 2017* (115) usw.). Oft war die Anzahl der Colitis ulcerosa Patienten geringer und es bestand ein ähnliches Verhältnis der Geschlechterverteilung in beiden Gruppen.

##### Vorbehandlungszeit und Medikamente bis Studienstart

Für die Behandlungszeit mit IFX-Originator vor der Umstellung auf Biosimilar wurde als Einschlusskriterium in unserer Studie mindestens ein Zeitraum von 3 Monaten festgelegt. Die Vorbehandlungsdauer variierte sehr stark in anderen Studien. So zeigte beispielsweise die Studie von *Nugent et al.* (116) einen Vorbehandlungszeitraum von mind. 2 (- max. 76) Monaten, die NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) mind. 6 Monate und im Gegensatz dazu die Studie von *Gecse, Vegh et al. 2017* (115) ein Jahr.

Begleitbehandlungen bis zum Studienstartpunkt zeigten sich in unserer Studie in der Biosimilargruppe zu 49,5% und in der Originatorgruppe zu 57,3%. Dabei gab es unterschiedliche Verteilungen der einzelnen Medikamente in beiden Gruppen, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Die NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) zeigte Begleitbehandlungen bis zum Studienstartpunkt in der Biosimilargruppe zu 54% und in der Originatorgruppe zu 47% (98). Eine höhere Anzahl an Begleitmedikation zeigten Studien wie *Gecse, Lovasz et al. 2016* (117) oder auch *Choi, Song et al. 2016* (118).

### Therapiedauer

Der Endzeitpunkt unserer Studie betrug 52 Wochen und war damit vergleichbar gewählt zu vielen weiteren Studien wie *Kolar, Duricova et al. 2016* (55), *Molnar, Farkas et al. 2017* (119), *Rodriguez Glez, Diaz Hernandez et al. 2017* (106) oder auch der NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98). Jedoch gab es auch einige Studien, die nur einen Beobachtungszeitraum von 6 Wochen nach Umstellung zeigten, wie beispielsweise die Studie von *Kim, Ye et al. 2017* (107).

### CAI/CDAI Score

In unserer Studie zeigten die Mittelwerte der CAI/CDAI-Scores zwischen beiden Gruppen zur 8., 16., wie auch zur 24. Woche keine signifikanten Unterschiede. In der 52. Woche zeigte der CDAI-Score-Mittelwert signifikant bessere Ergebnisse in der Originatorgruppe. Der CAI-Score-Mittelwert zeigte zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Mittelwerte der CAI/CDAI Scores können mit anderen Studien nur schwierig verglichen werden, da meist nur Aussagen über Zustände wie einer Remission, einem *loss of response* oder auch einem *disease worsening* getroffen werden.

### Begleitmedikation bis Woche 52

Die Begleitbehandlung nach Umstellungszeitpunkt bis zur 52. Woche erfolgte in unserer Studie in der Biosimilargruppe zu 34,9% und in der Originatorgruppe zu 30,1%. In der Gesamtheit zeigten viele andere Studien (wie bspw. *Gecse, Lovasz et al. 2016* (117), *Choi, Song et al. 2016* (118) etc.) inhomogene und zum Teil höhere Anteile an Begleitmedikationen als jene in unserer Studie.

### Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten in unserer Studie in der Biosimilargruppe zu 37,3% (n=31 aus 83) und in der Originatorgruppe zu 45,2% (n=33 aus 73) auf. Ernsthaftes Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Studie führten, traten in der Biosimilargruppe zu 15,3% (n=17) und in der Originatorgruppe zu 9% (n=8) auf.

In der NOR-Switch-Studie von *Jørgensen, Olsen et al. 2017* (98) traten Nebenwirkungen in der Biosimilargruppe zu 68% (n=164) auf und in der Originatorgruppe zu 70% (n=168). Ernsthaftes Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Studie führten, traten in der Biosimilargruppe zu 9% (n=21) und in der Originatorgruppe zu 10% (n=24) auf (98). Hier zeigte sich die Gesamtanzahl an Nebenwirkungen deutlich höher als in unserer Studie, jedoch eine etwas geringere Anzahl an ernsthaften Nebenwirkungen.

In der Studie von *Kim, Ye et al. 2017* (107) traten Nebenwirkungen in der Biosimilargruppe zu 30,6% auf und in der Originatorgruppe zu 35,8% (107). Dies stellt einen etwas niedrigeren Anteil im Vergleich zu unserer Studie dar.

Andere Studien wie *Gecse, Vegh et al. 2016* (56) (17,1% Nebenwirkungen Biosimilargruppe), *Rodriguez Glez, Diaz Hernandez et al. 2017* (106) (13,8% Infektionsreaktionen Biosimilargruppe), *Choi, Song et al. 2016* (118) (12,3% Nebenwirkungen Originatorgruppe) oder auch *Guerra Veloz, Argüelles-Arias et al. 2018* (109) (11,2% Nebenwirkungen Biosimilargruppe, 9,2% Nebenwirkungen Originatorgruppe) zeigten eine deutlich geringere Anzahl an Nebenwirkungen als unsere Studie.

#### 4.4 Studiendesign

Es erfolgte ein prospektiv betreutes Studiendesign, jedoch eine retrospektive Analyse des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte. Die Patienten unserer Zentrumskohorte wurden zwischen Juni 2015 - September 2015 im klinischen Setting randomisiert und dann entweder auf den Biosimilar-CT P13 umgestellt oder auf den Originator belassen. Es erfolgte zu den Infusionszeitpunkten die jeweilige Erhebung der klinischen Scores, die Dokumentation der Begleitmedikamente und Dosisänderungen, sowie die Befragung über Nebenwirkungen der Therapie und teilweise laborchemische Kontrollen. Dies wurde im medizinischen Dokumentationserfassungssystems Vianova erfasst. Nach anschließenden einjährigen Follow-Up erfolgte der Beginn der Erstellung einer Excel-Datei mit Gruppierung der einzelnen Parameter nach Durchsicht des Dokumentationssystems. Hierbei erfolgte zudem nach retrospektiver Betrachtung der Einschlusskriterien der Ausschluss von 1/3 der Patienten aufgrund fehlender Qualifizierung.

Die bereits prospektiv durchgeführte Randomisierung und Doppelverblindung, sowie die Beobachtungszeit von einem Jahr, können sicherlich als positive Aspekte der Studie gewertet werden.

Die anschließende retrospektive Datengewinnung birgt jedoch einige Schwächen und Limitationen. Insbesondere ist hier zu erwähnen, dass kein Einfluss nachträglich mehr auf die Gewinnung der Daten genommen werden kann. Es kann beispielsweise ein nicht immer genau gleiches Intervall der Infusionstermine gewährleistet werden oder auch das gezielte Nachfragen zu Nebenwirkungen im Nachhinein ist sicherlich erschwert. Zudem besteht eine höhere Gefahr der Unvollständigkeit aufgrund möglicher Fehlerquellen in der Dokumentation an sich oder der fehlenden Vereinheitlichung des Dokumentationsstils. Zum Beispiel kam es vereinzelt dazu,

dass bei den jeweiligen Infusionsterminen die Dokumentation der klinischen Scores (CDAI/CAI) nicht erfolgte. Zudem hatte das Ärztepersonal einen teils unterschiedlichen Dokumentationsstil, wodurch die Auswertung der Daten teils erschwert zu interpretieren war.

Insgesamt wurde jedoch aufgrund der bereits vorab bestanden Klarheit darüber, dass die Daten zur Nutzung einer *switch*-Studie verwendet werden mit einer gezielten Hypothese, ein hohes und bereits abgezieltes Datenvolumen prospektiv erhoben. Den an der Studie mitwirkenden Personen war bereits vorab der primäre Endpunkt kommuniziert worden, weshalb eine weitestgehend gewissenhafte und vollständige Erhebung der v.a. klinischen Scores (CDAI/CAI), Laborwerte, Nebenwirkungen und Begleitmedikationen erfolgte.

## 5 Zusammenfassung

Patienten unserer *switch*-Studie waren bezogen auf Durchschnittsalter, Geschlecht, Art der CED, Begleittherapie und den Remissionsraten beim Studienstart in beiden Gruppen gleich verteilt und zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Die sekundären Parameter in beiden Gruppen, wie der Gebrauch von Begleitmedikamenten, der Auftritt von Nebenwirkungen, Laborwerte und Dosisänderungen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ausgenommen war allein der signifikant bessere Mittelwert des CDAI-Scores zur Woche 52 in der Originatorgruppe ( $p=0,007$ ).

Der primäre Endpunkt, definiert als Verbleib in der Studie und die gleichzeitige Remission der Patienten zur 52. Woche bezogen auf die Ausgangsanzahl, zeigte keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen ( $p=0,104$ ).

Zusammenfassend zeigte sich, dass Infliximab-Biosimilars sicher und effizient sind.

Es zeigte sich zudem seit 2015 eine deutliche Kostenreduktion der einzelnen Biosimilars gegenüber des Originators. Seit 2015 gibt es eine kontinuierliche Entwicklung neuer Biosimilars aus unterschiedlichen Originatorprodukten. Beispielsweise der Etanercept-Biosimilar Benepali®, die neuen Infliximab-Biosimilar Flixabi® und Zessly® oder auch Adalimumab-Biosimilar, wie Imraldi®, Idacio® oder auch Kromeya®. Diese zeigen in zahlreichen kontrollierten und nicht kontrollierten Studien eine sichere und effiziente Anwendung (120) (121).

## 6 Literaturverzeichnis

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. Mt Sinai J Med 2000; 67(3):263–8.
2. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine (Baltimore) 1976; 55(5):401–12.
3. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life 2019; 12(2):113–22.
4. Hoffmann JC. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Handbuch für Klinik und Praxis, 2. überarbei. u. erw. Aufl. Stuttgart, Kapitel 1, 3 und 4, Thieme 2009:1-7, 68-85, 187-216.
5. H. Deppe, B. Wejda, A.J. Dormann, H. Huchzermeyer. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen als Systemerkrankungen - Intestinale und extraintestinale Komplikationen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Notfallmedizin 2003; 29(5):190–9.
6. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 20 th Edition, Part 10 Disorders of the Gastrointestinal System, Section 1, 319 Inflammatory Bowel Disease 2018:2258–76.
7. Hartmann P, Bokemeyer B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Endo-Praxis 2016; 32(03):110–6.
8. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F, JR. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3):439–44.
9. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1988; 10(3):286–97.
10. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol 2001; 7(2):175–84.
11. Sampietro GM, Colombo F, Frontali A, Baldi CM, Carmagnola S, Cassinotti A, et al. Totally laparoscopic, multi-stage, restorative proctocolectomy for inflammatory bowel diseases. A prospective study on safety, efficacy and long-term results. Dig and liver dis : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2018.
12. Miner PB. Clinical features, course, laboratory findings, and complications in ulcerative colitis. In: Kirsner JB (ed) Inflammatory bowel disease, 5th edn. Saunders, Philadelphia 2000:299–304.
13. Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, Dendrinos K, Farrraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 2005; 29(11):1472–81.
14. Baumgart CD. Crohn Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, Second Edition, Springer 2012:259–62.
15. Lichtiger S, Present D. Preliminary report: Cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet 1990; 336(8706):16–9.
16. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(8):123–33.
17. Fichtner-Feigl S. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 2012; 6(01):39–56.
18. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med 2002; 347(10):417–29.

19. Stange EF. Entzündliche Darmerkrankungen: Klinik, Diagnostik und Therapie, Schattauer, Stuttgart 2015:106–15.
20. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331(13):842–5.
21. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63(3):629–42.
22. Iacucci M, Ghosh S. Looking beyond symptom relief: evolution of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2011; 4(2):129–43.
23. Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. *Dig dis (Basel, Switzerland)* 2013; 31(3-4):368–73.
24. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(11):1699–708.
25. Herrlinger K, Stange EF. Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Die Evidenzbasis. Med Klin (Munich)* 2000; 95(4):201–6.
26. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, Buhr HJ, Hauser W, Herrlinger K, et al. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". *Z Gastroenterol* 2008; 46(9):1094–146.
27. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohn's Colitis* 2014; 8(1):31–44.
28. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(7):735–44.
29. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Bresinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(5):847–58.e4; quiz e48–50.
30. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7):1730–4.
31. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1416–21.
32. Laharie D, Reffet A, Belleannée G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: A prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6):714–21.
33. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Methotrexate: underused and ignored? *Dig dis (Basel, Switzerland)* 2012; 30(Suppl 3):112–8.
34. Fruman DA, Burakoff SJ, Bierer BE. Immunophilins in protein folding and immunosuppression. *FASEB J* 1994; 8(6):391–400.
35. Hoffmann JC, Zeitz M. Standardtherapie bei Morbus Crohn. *Der Internist* 2002; 43(11):1376–85.
36. Herrlinger K, Fellermann K, Stange EF. Standardtherapie der Colitis ulcerosa. *Der Internist* 2002; 43(11):1367–75.
37. Güngör Ş, Gökdemir G, Büyükbabani N, Bahçetepe N. Plattenepithelkarzinom an der Unterlippe nach der Anwendung eines topischen Calcineurininhibitors. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2013; 11(9):868–70.

38. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67(2):237–43.
39. Bernstein CN, Kornbluth A. Yes, We Are Still Talking about Cyclosporin vs. Infliximab in Steroid Resistant Acute Severe Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(11):1719–21.
40. Klag T, Wehkamp J. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Neue Therapieformen. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 113(13):953–9.
41. Duijvestein M, Battat R, Vande Castele N, D'Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R, et al. Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16(1):129–46.
42. Alten R, Mischkowitz M, Stefanski A-L, Dörner T. Januskinase-Inhibitoren : State of the Art im klinischen Einsatz und Zukunftsperspektiven. *Z Rheumatol* 2020; 79(3):241–54.
43. Institut für medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam. IMD Institut für medizinische Diagnostik, Labor: TNF- $\alpha$ -Hemmtest [cited 2018 Jul 4]. Available from: URL: <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/tnf-a-hemmtest.html>.
44. PharmaWiki - TNF- $\alpha$ -Inhibitoren [cited 2018 Jul 4]. Available from: URL: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=TNF-alpha-Inhibitoren>.
45. Lindhaus C, Tittelbach J, Elsner P. Nebenwirkungen von TNF-alpha-Inhibitoren am Hautorgan. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(3):281–8.
46. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. Pharmakologie und Toxikologie, 2. vollständig überarbeitete Auflage, Duale Reihe, Thieme 2016:214–6.
47. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(4):357–62.
48. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie--"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014. *Z Gastroenterol* 2014; 52(12):1431–84.
49. Hoffmann H, Loytved G, Bodmer T. Interferon-gamma-Release-Assays in der Tuberkulosediagnostik. *Der Internist* 2007; 48(5):497–8, 500–6.
50. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58(4):492–500.
51. Ding NS, Hart A, Cruz P de. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(1):30–51.
52. Siegmund B, Atreya R, Bokemeyer B, Kruis W, Mudter J, Sander C, et al. Biosimilars in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2016; 54(11):1217–22.
53. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10):1605–12.
54. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10):1613–20.

55. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Hruba V, Machkova N, Mitrova K, et al. Sa1957 Switching of Patients With Inflammatory Bowel Disease From Original Infliximab (Remicade®) to Biosimilar Infliximab (Remsima™) Is Effective and Safe. *Gastroenterology* 2016; 150(4):416.
56. Gecse K, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, et al. Sa1936 Efficacy and Safety of Biosimilar Infliximab After One-Year: Results From a Prospective Nationwide Cohort. *Gastroenterology* 2016; 150(4):409.
57. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(12):1705–12.
58. Jarzebicka D, Banaszkiewicz A, Plocek A, Sieczkowska J, Gawronska A, Toporowska-Kowalska KJ, et al. Preliminary assessment of efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in paediatric Crohn disease patients. *J Crohn's Colitis* 2015; 9(Suppl 1):224–5.
59. JahnSEN J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(Suppl 1):45–52.
60. Kang Y-S, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. Clinical Experience of the Use of CT-P13, a Biosimilar to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *Dig Dis Sciences* 2015; 60(4):951–6.
61. Fiorino G, Manetti N, Variola A, Bossa F, Rizzuto G, Armuzzi A, et al. 439 The PROSIT-BIO Cohort of the IG-IBD: A Prospective Observational Study of Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Infliximab BioSimilars. *Gastroenterology* 2016; 150(4):92.
62. Bortlik M, Kolar M, Duricova D, et al. P495. Biosimilar infliximab is effective and safe in inflammatory bowel disease patients naïve to anti-TNF therapy: A tertiary centre experience. *J Crohn's Colitis* 2016; 10(Suppl 1):351.
63. Bortlik M, Kolar M, Duricova D, Malickova K, Hruba V, Machkova N, et al. 515 Biosimilar Infliximab Is Effective and Safe in Inflammatory Bowel Disease Patients Naïve to Anti-TNF Therapy: A Tertiary Center Experience. *Gastroenterology* 2016; 150(4):106.
64. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41(6):389–405.
65. Soler D, Chapman T, Yang L-L, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3):864–75.
66. Arijs I, Hertogh G de, Lemmens B, van Lommel L, Bruyn M de, Vanhove W, et al. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut* 2018; 67(1):43–52.
67. Vos M de, Dhooghe B, Vermeire S, Louis E, Mana F, Elewaut A, et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(3):439–45.
68. Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin* 2015; 31(4):265–72.
69. Lissner D, Sonnenberg E, Siegmund B. Aktuelle therapeutische Strategien beim Morbus Crohn. *J Gastroenterol Hepatol. Erkr.* 2018; 16(1):2–8.

70. Rote Liste® Service GmbH. STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - PatientenInfo-Service: Rote Liste® Service GmbH; 2011 [cited 2018 Jul 17]. Available from: URL: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/s/stelaraR-45-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze/>.
71. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381(13):1201–14.
72. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztbl Int* 2016; 113(5):72–82.
73. Published ECCO Guidelines [cited 2018 Jul 7]. Available from: URL: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html>.
74. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(1):3–25.
75. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140(6):1827-1837.e2.
76. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(7):769–84.
77. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2462–76.
78. Baert F, Caprilli R, Angelucci E. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig Dis* 2007; 25(3):260–6.
79. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9613):660–7.
80. van der Kooij SM, Le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK de, van Zeben D, Kerstens PJ, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1153–8.
81. Treton X, Bouhnik Y, Mary J-Y, Colombel J-F, Duclos B, Soule J-C, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1):80–5.
82. Cruz P de, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(2):429–44.
83. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response[quest]. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2):199–212.
84. Rutgeerts P, van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142(5):1102-1111.e2.
85. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, JahnSEN J, et al. Clinical course in Crohn's disease: Results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12):1430–8.

86. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15):1383–95.
87. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-tumor necrosis factor nonresponders in Crohn's disease: Therapeutic strategies. *Dig dis (Basel, Switzerland)* 2009; 27(3):351–7.
88. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(1):92–101.
89. Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142(1):63-70.e5; quiz e31.
90. Riedel T. Bessere Ergebnisse mit Treat-to-Target. *Gastro-News* 2017; 4(2):61.
91. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10114):2779–89.
92. Strangfeld A. Epidemiologie und gegenwärtige Versorgung von Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen--Überblick. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65(Suppl 1):3-4.
93. Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, Acar H. Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie, 6., vollst. überarb. Aufl., Thieme, Stuttgart 2015:134–55.
94. Muller-Ladner U. Rheumatoide Arthritis 2015: Erfolge und Herausforderungen. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65(Suppl 1):5-7.
95. Braun J. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65(Suppl 1):8-10.
96. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):770–6.
97. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1126–36.
98. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389(10086):2304–16.
99. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(6):690–6.
100. Smits LJT, Grelack A, Derikx LAAP, Jong DJ de, van Esch AAJ, Boshuizen RS, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Switching from Remicade® to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig dis and sciences* 2017; 62(11):3117–22.
101. Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA, van Renswouw DC, Brunsvelde L, Scharnhorst V, et al. Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: A 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(3):356–63.

102. Høivik ML, Buer LCT, Cvancarova M, Warren DJ, Bolstad N, Moum BA, et al. Switching from originator to biosimilar infliximab - real world data of a prospective 18 months follow-up of a single-centre IBD population. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(6):692–9.
103. Pettdidier N, Tannoury J, de'Angelis N, Gagniere C, Hulin A, Rotkopf H, et al. Patients' perspectives after switching from infliximab to biosimilar CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: A 12-month prospective cohort study. *Dig and liver dis: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2019; 51(12):1652–60.
104. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 2019; 393(10182):1699–707.
105. Bronswijk M, Moens A, Lenfant M, Tops S, Compernolle G, van Assche G, et al. Evaluating Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics After Switching From Infliximab Originator to Biosimilar CT-P13: Experience From a Large Tertiary Referral Center. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 26(4):628–634.
106. Rodríguez Glez GE, Díaz Hernández L, Morales Barrios JA, Vela González M, Tardillo Marín CA, Viña Romero MM, et al. P629 Efficacy, safety and economic impact of the switch to biosimilar of infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical practice: Results of one year. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(Suppl 1):402.
107. Kim YH, Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, et al. Dop061 Phase Iii randomised, double-blind, controlled trial to compare biosimilar infliximab (ct-p13) with innovator infliximab in patients with active Crohn's disease: early efficacy and safety results. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(Suppl 1):62.
108. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med* 2019; 285(6):653–69.
109. Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Benítez Roldan A, Perea Amarillo R, et al. Loss of efficacy and safety of the switch from infliximab original to infliximab biosimilar (CT-P13) in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24(46):5288–96.
110. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(1):31–40.
111. Milassin Á, Fábián A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Ther Adv Gastroenterol* 2019; 12:1–11.
112. Malickova K, Duricova D, Kolar M, Bortlik M, Hruba V, Machkova N, et al. Sa1958 No Difference in Immunogenicity of the Original and Biosimilar Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Short-Term Results. *Gastroenterology* 2016; 150(4):416.
113. Fiorino G, Ruiz-Agüello MB, Maguregui A, Nagore D, Radice S, Gilardi D, et al. P633 Antibodies to infliximab in patients treated with either the reference biologic or the biosimilar CT-P13 show identical reactivity towards biosimilars CT-P13 and SB2 in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(Suppl 1):403–4.
114. Smits L, Grelack A, Drenth J, Jong D de, Boshuizen R, van Esch A, et al. P663 Switching from Remicade® to biosimilar Ct-p13 in inflammatory bowel disease patients: one year follow-up of a prospective observational cohort study. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(Suppl 1):419.

115. Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, et al. P331 Final results on efficacy and safety of biosimilar infliximab after one-year: Results from a prospective nationwide cohort. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(Suppl 1):246.
116. Nugent S, Nugent M, Mullane D, Kelly C. P430 EirSwitch echoes of NorSwitch: Switching biosimilar therapy in an IBD cohort an Irish experience. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(Suppl 1):295.
117. Gecse KB, Lovasz BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohn's Colitis* 2016; 10(2):133–40.
118. Choi CH, Song ID, Kim YH, Koo JS, Kim YS, Kim JS, et al. Efficacy and Safety of Infliximab Therapy and Predictors of Response in Korean Patients with Crohn's Disease: A Nationwide, Multicenter Study. *Yonsei Med J* 2016; 57(6):1376–85.
119. Molnár T, Farkas K, Rutka M, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, et al. P675 Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining clinical remission in Crohn's disease and ulcerative colitis – 54 week data. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(Suppl 1):425–6.
120. Stingl W. Anti-TNF- $\alpha$ -Biosimilars: Gleich gut, aber deutlich kostengünstiger als die Originale. *Orthop. Rheuma* 2019; 22(2):59.
121. Al Sulais E, AlAmeel T. Biosimilars to Antitumor Necrosis Factor Agents in Inflammatory Bowel Disease. *Biologics* 2020; 14:1–11.

## 7 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Übersicht Unterschiede MC und CU nach Baumgart et al. (16).....  | 12 |
| Abbildung 2: Originalabbildung: Lokale und systemische Effekte von TNF- $\alpha$ (43).....  | 17 |
| Abbildung 3: Originalabbildung: Algorithmus der Therapie des Morbus Crohn entwickelt von K.H. und E.F.S nach Wehkamp, Götz et al. 2016 (72) .....     | 21 |
| Abbildung 4: Originalabbildung: Algorithmus der Therapie der Colitis ulcerosa entwickelt von K.H. und E.F.S nach Wehkamp, Götz et al. 2016 (72) ..... | 22 |
| Abbildung 5: Studiendesign .....  | 31 |
| Abbildung 6: Originalabbildung: CAI Score nach Lichtiger 1990 (15).....   | 33 |
| Abbildung 7: Geschlechtsverteilung .....  | 38 |
| Abbildung 8: Verteilung IFX (Infliximab)-Patienten.....   | 39 |
| Abbildung 9: Übersichtsdiagramm Verbleib/Remission = primärer Endpunkt .....  | 43 |
| Abbildung 10: Abbruch-Analyse nach Kaplan-Meier.....  | 44 |
| Abbildung 11: CDAI Scores Biosimilars vs. Originator zur 8., 16., 24. und 52. Woche.....  | 50 |
| Abbildung 12: CAI Scores Biosimilars vs. Originator zur 8., 16., 24. und 52. Woche .....  | 51 |

## 8 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Altersverteilung .....   | 38 |
| Tabelle 2: Gewicht (*n.s. im T-Test für unabhängige Stichproben) .....  | 39 |
| Tabelle 3: Aktuelle IFX-Therapie zum Studienbeginn (*n.s. im Chi-Quadrat-Test) .....  | 40 |
| Tabelle 4: Laborparameter zum Studienbeginn (*n.s. im Mann-Whitney-U-Test/T-Test für unabhängige Stichproben) .....                         | 40 |
| Tabelle 5: Therapiedauer bis Studienbeginn (*signifikant bei $p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben) .....          | 41 |
| Tabelle 6: Ausgangs- CAI/CDAI (*n.s. im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben) .....  | 41 |
| Tabelle 7: Zusammenfassung Stammdaten .....   | 42 |
| Tabelle 8: Originator-Gründe für den Abbruch .....  | 45 |
| Tabelle 9: Originator-Labor der Patienten, die abbrachen .....  | 46 |
| Tabelle 10: Biosimilar-Gründe für den Abbruch .....   | 47 |
| Tabelle 11: Biosimilar-Labor der Patienten, die abbrachen .....   | 48 |
| Tabelle 12: Zusammenfassung (Abbruchgründe, Remissionsraten und primärer Endpunkt) .....  | 49 |
| Tabelle 13: Begleittherapie zu IFX während der Studie (*n.s. im Chi-Quadrat-Test) .....   | 52 |
| Tabelle 14: Laborparameter zur 52. Woche der verbliebenen Patienten (*n.s. im Mann-Whitney-U-Test/T-Test für unabhängige Stichproben) ..... | 52 |
| Tabelle 15: Nebenwirkungen Biosimilar verbliebene Patienten .....   | 53 |
| Tabelle 16: Nebenwirkungen Originator verbliebene Patienten .....   | 54 |
| Tabelle 17: Zusammenfassung Patienten, die nicht abbrachen und die Woche 52 erreichten .....  | 55 |

## 9 Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| ACPA   | Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine      |
| ANA    | Anti-nukleäre Antikörper                              |
| ASCA   | Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper              |
| AS     | Ankylosierende Spondylitis                            |
| AZA    | Azathioprin   |
| ASAS   | Assessment of SpondyloArthritis international Society |
| 5-ASA  | 5-Aminosalizylsäure                                   |
| BSG    | Blutsenkungsgeschwindigkeit                           |
| BG     | Biosimilargruppe                                      |
| CAI    | Colitis Activity Index                                |
| CDAI   | Crohn's Disease Activity Index                        |
| CED    | Chronisch entzündliche Darmerkrankungen               |
| CU     | Colitis ulcerosa                                      |
| DMARD  | disease-modifying antirheumatic drugs                 |
| ED     | Erstdiagnose  |
| EIM    | Extraintestinale Manifestationen                      |
| MC     | Morbus Crohn  |
| MHC    | major histocompatibility complex class                |
| MTX    | Methotrexat   |
| MW     | Mittelwert  |
| NF-kB  | nuclear factor kappa B                                |
| NSAR   | Nichtsteroidale Antirheumatika                        |
| OG     | Originatorgruppe                                      |
| OP     | Operation   |
| p-ANCA | Perinukläre anti-neutrophile Antikörper               |
| RA     | Rheumatoide Arthritis                                 |
| SD     | Standardabweichung                                    |
| TNF    | Tumornekrosefaktor                                    |
| WHO    | World Health Organization                             |

## **Danksagung**

Einen besonderen Dank möchte ich gerne an Herrn Professor Dr. med. Thomas Ochsenkühn aussprechen, für die Übertragung des für mich äußerst interessanten CED-Themas und für seine motivierende und kontinuierliche Unterstützung als Doktorvater und gleichzeitiger Betreuer meiner Arbeit. Weiterhin möchte ich mich besonders für sein Engagement in der gemeinsamen Ausarbeitung der Abstracts für den UEG und DGVS Kongress bedanken.

Ich danke weiterhin recht herzlich Herrn Jens Borchardt für die Betreuung bei statistischen Fragestellungen.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ebenfalls herzlich danken, die mich während des Studiums und bei der Anfertigung dieser Dissertation stets unterstützten und immer motivierend an meiner Seite standen.

### **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Helene Brigitte Röder, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Kontrollierte Einführung des Infliximab-Biosimilars CT-P13 bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in einer großen deutschen Zentrumskohorte**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Dietikon, den 15.10.2021

Helene Röder

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin