

## Alternative bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen

# Neues Biosimilar: therapeutisch gleichwertig, weniger immunogen

Basierend auf einer umfassenden Evidenz hat die Europäische Kommission im August 2024 ein neues Ustekinumab-Biosimilar zugelassen, das voraussichtlich ab Herbst 2024 zur Verfügung stehen wird. Für die Indikation der mittelschweren bis schweren Plaque-Psororiasis belegt eine Phase-III-Studie eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber dem Originator, sowie einen numerischen Vorteil hinsichtlich der Immunogenität [1, 2]. Das neue Ustekinumab-Biosimilar (CT-P43) lässt sich aufgrund entsprechender Äquivalenz-Nachweise bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen als alternative Therapieoption verordnen.

Ustekinumab dient zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Plaque-Psororiasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der monoklonale Antikörper wirkt dem Entzündungsprozess entgegen, indem er an die Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet und dadurch Signalwege unterbricht, die eine bedeutende Rolle bei den Entzündungs- und Immunreaktionen dieser Erkrankungen spielen [3].

Die Phase-III-Zulassungsstudie des neuen Ustekinumab-Biosimilars (SteQeyma®) wurde bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis durchgeführt, um die therapeutische Gleichwertigkeit zum Referenzprodukt im Hinblick auf die Phar-

makinetik, Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit zu überprüfen [1, 2]. An der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie nahmen 509 Psoriasis-Patientinnen und -Patienten teil. Nach Randomisierung (1:1) erhielten sie entweder das neue Ustekinumab-Biosimilar (Biosimilar-Erhaltung, gewichtsabhängige Dosis: ≤100 kg/>100 kg Körpergewicht, 45 mg/90 mg) oder den Originator (45 mg/90 mg) als subkutane Injektionen.

Die Applikationen erfolgten zu Woche 0 und 4 (Behandlungsphase I) sowie in Woche 16, 28 und 40 (Behandlungsphase II). Vor der Verabreichung in Woche 16 wurden die Patientinnen und Patienten der Originator-Gruppe im Verhältnis 1:1 neu randomisiert, um entweder weiterhin das

Referenzpräparat (Originator-Erhaltung) zu erhalten oder auf Ustekinumab-Biosimilar zu wechseln. Ab Woche 40 folgte eine zwölfwöchige Beobachtungsphase. Den Behandelten aller Gruppen wurde zu Woche 12 bzw. Woche 28 empfohlen, die Behandlung nur fortzusetzen, wenn sie mindestens ein PASI (Psoriasis Area and Severity Index)-50-Ansprechen bzw. ein PASI-75-Ansprechen erreicht hatten. Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere prozentuale Verbesserung des PASI in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert.

### Vergleichbar gutes PASI-Ansprechen

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Bis Woche 52 zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine anhaltende und vergleichbare Wirksamkeit bezüglich der mittleren prozentualen Verbesserung des PASI-Scores gegenüber dem Ausgangswert: Biosimilar-Erhaltung vs. Originator-Erhaltung vs. Wechsel auf Biosimilar: 90,6% vs. 88,0% vs. 88,2% in Woche 16 und 93,8% vs. 93,4% vs. 91,6% in Woche 52 [1,2]. Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit wie das PASI-50-, PASI-75-, PASI-90- und PASI-100-Ansprechen bestätigten die Gleichwertigkeit des neuen Ustekinumab-Biosimilars. (Abb. 1) Darüber hinaus verdeutlichen diese Ergebnisse, dass die Ansprechraten bei einem Wechsel von Originator auf das Biosimilar erhalten bleiben.

Zusätzlich erreichte in Woche 16 und 52 ein vergleichbarer Anteil an Patientinnen und Patienten aller Gruppen ein erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies Hautbild, gemessen anhand des static Physician's Global Assessment (sPGA 0/1), Biosimilar-Erhaltung vs. Originator-Erhaltung vs. Wechsel auf Biosimilar: 89,7% vs. 83,2% vs. 83,9% in Woche 16 und 85,0% vs. 88,0% vs. 77,4% in Woche 52.

Auch hinsichtlich der Lebensqualität ergab sich kein nennenswerter Unterschied zwischen Ustekinumab-Biosimilar und Ori-

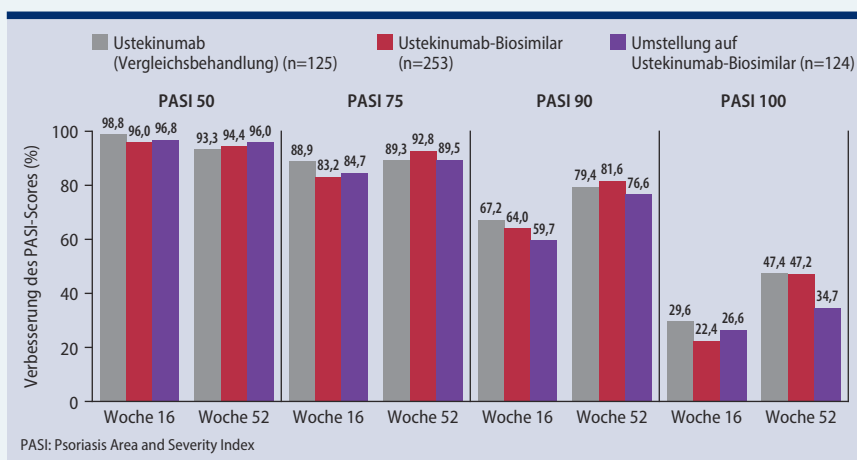


Abb. 1: Vergleichbare PASI-Ansprechraten aller Gruppen zu Woche 16 und 52 (modifiziert nach [2])

ginator [2]. Dies zeigte eine Befragung mittels Dermatology Life Quality Index. Demnach verbesserte sich die subjektive Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in den Gruppen Biosimilar-Erhaltung, Originator-Erhaltung und Wechsel auf Biosimilar nach 16 bzw. 52 Wochen im Mittel um 9,9, 8,4 und 8,6 Punkte bzw. 10,5, 8,5 und 9,2 Punkte.

### Geringere Immunogenität

Einen numerischen Vorteil erzielte das neue Ustekinumab-Biosimilar in Bezug auf die Immunogenität [1]. Im Vergleich zur Originator-Erhaltungsgruppe wurden unter der durchgehenden Therapie mit Ustekinumab-Biosimilar in Woche 12 weniger Anti-Drug-Antikörper (ADA, Originator-Gruppe 22,5% vs. Biosimilar-Gruppe 8,2%), sowie weniger neutralisierende Anti-Drug-Antikörper (NAb, Originator-Gruppe 9,5% vs. Biosimilar-Gruppe 3,1%) detektiert. Diese Tendenz setzte sich bis Woche 52 fort. Zwischen der Originator-Erhaltungsgruppe und der auf Biosimilar umgestellten Gruppe war die Anzahl vergleichbar. Das

Auftreten von ADA und NAb stellt eine häufige Ursache für einen Wirkverlust der Therapie dar. Die geringere Immunogenität des neuen Ustekinumab-Biosimilars könnte sich positiv auf die Behandlung auswirken, so dass Patientinnen und Patienten langfristig wirksam mit Ustekinumab-Biosimilar behandelt werden können.

### Gleich gute Sicherheitsprofile

Die Sicherheitsprofile des Ustekinumab-Biosimilars und des Originators sowie der Gruppe, die auf Ustekinumab-Biosimilar wechselte, waren vergleichbar und entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Ustekinumab [1, 2]. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse war leicht oder mäßig ausgeprägt (Grad 1–2). Während der Studienphasen I und II traten keine Überempfindlichkeitsreaktionen, Malignität oder Todesfälle auf [1]. Nur sehr wenige Patientinnen und Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (zwei Behandelte aus der Ustekinumab-Biosimilar-Gruppe und einer der Originator-Erhaltungsgruppe).

### Das neue Biosimilar: Auf einen Blick

Das Ustekinumab-Biosimilar wird als intravenöse Darreichungsform (130 mg; 5 mg/ml) sowie in zwei verschiedenen Konzentrationen zur subkutanen Injektion (45 mg/0,5 ml und 90 mg/1 ml) verfügbar sein [3]. Es stellt eine Alternative für die Therapie von verschiedenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen dar, denn die Therapie mit dem Ustekinumab-Biosimilar kommt ohne Präparatwechsel aus und eignet sich ab Therapiebeginn. Ustekinumab kann auch bei pädiatrischer Psoriasis eingesetzt werden. Gerade bei Kindern ab sechs Jahren erweist sich das lange Therapie-Intervall von zwölf Wochen als vorteilhaft. Das gute Sicherheitsprofil ist bei Kindern und Jugendlichen besonders zu berücksichtigen. Um Irritationen an der Einstichstelle oder allergische Reaktionen zu vermeiden, ist das Ustekinumab-Biosimilar citrat- und latexfrei. Die Kosten liegen

circa 40% unter denen des Originators, wodurch die gesetzlichen Krankenkassen weniger belastet werden.

### Relevanz von Biosimilars

Für Patientinnen und Patienten haben Biosimilars vor allem zwei Vorteile: Der Zugang zu wirksamen Biologika hat sich mit ihrer Einführung deutlich verbessert – je nach Wirksubstanz um  $\geq 29\%$  [4]. Damit können mehr Menschen mit einer adäquaten Therapie versorgt werden. Das zeigte sich beispielsweise bei Rheumapatientinnen und -patienten: Der Anteil an Betroffenen mit einer Biologika-Therapie erhöhte sich von 12,3% auf 20,4% [5]. Gleichzeitig ging die Verordnung von Glukokortikoiden zurück, von 39,3% in 2019 auf 34,3% in 2024. Ein weiterer Vorteil ist, dass sich die Wartezeit auf den Therapiebeginn mit einem Biologikum deutlich verringert hat: von 3,15 Jahre auf 2,17 Jahre [5]. Trotz eines verbesserten Zugangs und des rascheren Therapiebeginns, haben sich die realen Kosten für die gesetzlichen Krankenkassen nach Einführung der Biosimilars im rheumatologischen Bereich verringert [4].

### Fazit

Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Ustekinumab-Originator und Ustekinumab-Biosimilar waren über 52 Wochen vergleichbar [1, 2]. Die Äquivalenz war nicht nur bei den Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu beobachten, die über die gesamte Zeit Ustekinumab-Biosimilar oder Ustekinumab-Originator erhielten, sondern auch bei der Gruppe, die vom Originator auf Biosimilar wechselte. Unter Ustekinumab-Biosimilar zeigte sich ein numerischer Vorteil beim Auftreten von ADA und NAb [1, 2]. Das Biosimilar war gut verträglich und das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem des Originators. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf [1, 2].



Der Pflichttext ist über den QR-Code zu finden.

### Literatur

1. Papp KA et al., BioDrugs 2024, 38:121–131
2. Papp KA et al., European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Berlin 2023, Poster # 0792
3. Fachinformation SteQeyma®, aktueller Stand
4. MundiCare Life Science strategies, Arbeitsgemeinschaft probiosimilars, Stand: Oktober 2022 [https://probiosimilars.de/app/uploads/2021/04/MundiCare\\_Biosimilar-Studie\\_22.3.2021.pdf](https://probiosimilars.de/app/uploads/2021/04/MundiCare_Biosimilar-Studie_22.3.2021.pdf) (letzter Zugriff 09.09.2024)
5. Hörbrand F et al., Z Rheumatol 2023, 82:787–797

### Impressum

„Alternative bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen: Neues Ustekinumab-Biosimilar: therapeutisch gleichwertig, weniger immunogen“, Literaturarbeit • Medizin Report aktuell Nr. 534766 in: hautnah dermatologie, 6/2024 • Bericht: Dr. Hofmann-Aßmus, Fürstenfeldbruck • Redaktion: Dr. Claudia Meyer • Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich) • Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin • Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge • Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature • © Springer Medizin Verlag GmbH

Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Bad Homburg vor der Höhe

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