

Infliximab-Biosimilar mit Zukunftspotenzial Zwei Applikationsformen eröffnen neue Therapiemöglichkeiten



Celltrion Healthcare

Das biopharmazeutische Unternehmen ist auf die Erforschung und Entwicklung von monoklonalen Antikörpern und Biosimilars hoher Qualität spezialisiert, mit dem Ziel, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Lösungen für zukunftsweisende Therapien anzubieten. Qualität, biologische Aktivität, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Biosimilars stehen dabei im Fokus. Auf diese Weise will Celltrion zur stabilen Versorgung des globalen Gesundheitswesens beitragen. Celltrion ist weltweit in der Vermarktung, dem Verkauf und dem Vertrieb der selbst entwickelten Biopharmazeutika tätig. Die erste Zulassung des Infliximab-Biosimilars (IV-Formulierung) in Europa erfolgte bereits im Jahr 2013, wobei Celltrion als Pionier mit der Entwicklung des ersten biosimilaren monoklonalen Antikörpers 2015 auch in den Weltmarkt eintrat. Darüber hinaus entwickelte das Unternehmen das weltweit erste und bisher einzige Infliximab-Biosimilar zur subkutanen (s.c.) Injektion.



Biosimilars erweitern als kostengünstige Alternative zum Originator die Behandlungsoptionen und ermöglichen eine zielgerichtete Therapie der unterschiedlichsten Krankheitsbilder, darunter Autoimmunerkrankungen und onkologische Erkrankungen. Das Infliximab-Biosimilar CT-P13 erhielt 2013 die Zulassung in der Europäischen Union (EU) im Bereich Rheumatologie für die intravenöse Applikation (IV) und seither gab es weitere Zulassungserweiterungen in Indikationen der Gastroenterologie und Dermatologie sowie innovative Entwicklungen: So kam 2020 das erste und einzige subkutane Infliximab in Deutschland auf den Markt, das ebenso sicher und wirksam ist wie die IV-Formulierung und zudem eine verbesserte Pharmakokinetik aufweist [1, 2].

Infliximab war vor fast 25 Jahren der erste zugelassene Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Inhibitor und hat die Therapiemöglichkeiten in vielen Bereichen revolutioniert. Das Infliximab-Biosimilar CT-P13 (Remsima®) kann heute eingesetzt werden bei rheumatoider Arthritis (RA), ankylosierender Spondylitis (AS), Psoriasis-Arthritis (PsA), Plaque-Psoriasis (Pso), Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Das Produkt steht seit 2020 nicht nur in Form von Durchstechflaschen zur IV-Applikation, sondern auch als subkutane Formulierung als Fertigpen bzw. Fertigspritze zur Verfügung [3]. Dies ermöglicht eine patientenfreundliche Therapie, denn durch die selbstständige häusliche Anwendung kann auf Klinikbesuche und zeitintensive Infusionen verzichtet werden.

Infliximab-Biosimilar: Meilensteine der Produktentwicklung

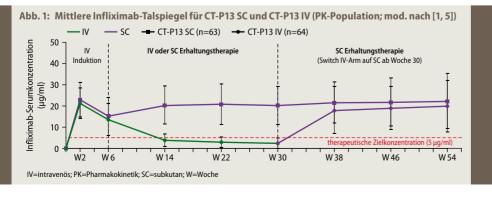
Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Infliximab-Biosimilars wurden in einem langjährigen Entwicklungsprogramm untersucht [4]. So begann die Entwicklung bereits im Jahr 2006 und im Juni 2012 wurde die Phase-Ill-Studie des weltweit ersten Biosimilar-Äquivalents von einem monoklonalen Antikörper fertiggestellt. Einen Monat später erfolgte die Zulassung im Bereich Rheumatologie in Südkorea durch das Ministerium für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit

(MFDS). Knapp ein Jahr später, im Juni 2013, erhielt das Infliximab-Biosimilar die europäische Zulassung für die Rheumatologie durch die EMA (European Medicines Agency). Im Februar 2015 kam Remsima® IV in Deutschland auf den Markt und im April 2016 bekam das Produkt die FDA (Food and Drug Association)-Zulassung in den USA als Inflectra®. Weitere Stationen der Produktentwicklung waren die Patentanmeldung für die subkutane Formulierung des Infliximab-Biosimilars im Januar 2019 sowie dessen EMA-Zulassung. Mit der Markteinführung des ersten und einzigen subkutanen Infliximab-Biosimilars (Remsima® SC) in Deutschland im November 2019 zur Behandlung von Erwachsenen mit RA erreichte Celltrion einen weiteren Meilenstein. Im Juni 2020 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA eine Zulassungserweiterung für die subkutan zu verabreichende Infliximab-Version um fünf weitere Indikationen in den Bereichen Gastroenterologie und Dermatologie empfohlen. Diese Empfehlung (positive opinion) gilt in der EU für die Anwendung bei Erwachsenen mit ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis.

SC-Formulierung zeigt verbesserte Pharmakokinetik

In den Zulassungsstudien erwies sich das Infliximab-Biosimilar für die sub-kutane Anwendung CT-P13 SC als ebenso sicher und wirksam wie die intravenöse Formulierung (CT-P13 IV) bei gleichzeitig verbesserter Pharmakokinetik [1, 2]. Mit Infliximab SC, das unabhängig vom Körpergewicht in fixer Dosis gegeben wird, werden gleichmäßigere Serumkonzentrationen und höhere Wirkstoffspiegel erreicht als bei intravenöser Gabe [3, 5].

Grundlage der Zulassungserweiterung von Infliximab SC waren Nichtunterlegenheitsstudien, in denen Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan verabreichtem Infliximab mit der IV-Formulierung bei Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder RA verglichen wurden [1, 2, 6].



Unternehmensprofil

- __ gegründet: 1999
- Hauptsitz in Südkorea.
- globales Netzwerk, das mehr
- weltweit erstes und bisher einziges Infliximab-Biosimilar zur subkutanen Injektion
- Infliximab-Markt: >65 % Marktanteil in Deutschland
- seit 2019 Vertriebsniederlassung in Bad Homburg

In den CFD-Studien wurden die Teilnehmenden nach der IV-Induktion randomisiert, um CT-P13 SC alle zwei Wochen von Woche 6-54 (n=66, SC-Arm) oder CT-P13 IV alle acht Wochen von Woche 6-22 (n=65, IV-Arm) zu erhalten. Die IV-Gruppe wurde nach 30 Wochen bis Woche 54 ebenfalls auf die subkutane Formulierung umgestellt. Der pharmakokinetische primäre Endpunkt war definiert als die Nichtunterlegenheit der gemessenen Serum-Wirkstoffkonzentrationen (C_{trough}) in Woche 22 der SC-Formulierung im Vergleich zur IV-Formulierung. Unter CT-P13 SC wurden höhere Wirkstoffspiegel erzielt als unter Infliximab IV, der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht (Abb. 1) [1, 6].

Zusammenfassend konnte gezeigt werden: Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von SC-Infliximab sind vergleichbar mit der IV-Formulierung und werden durch Umstellung des Applikationsweges nicht beeinträchtigt. Die Serumkonzentration unter SC-Gabe blieb auf einem konstanten Niveau über der therapeutischen Zielkonzentration, unabhängig davon, ob die Behandelten CT-P13 SC unmittelbar nach der IV-Induktion erhalten hatten oder erst ab Woche 30 auf CT-P13 SC umgestellt worden waren [1, 6].

Höhere Wirkstoffspiegel und niedrigere Immunogenität

Eine aktuelle Post-hoc-Analyse der randomisierten Phase-I-Studie zu CT-P13 SC bei CED untersuchte Zusammenhänge zwischen Prädiktoren für Wirkstoffspiegel und Immunogenität [7].

Dabei wurde der Schwellenwert für den Wirkstoffspiegel zur Vorhersage der Arzneimittelantikörper (anti-drug antibody; ADA)-Positivität mittels ROC (receiver operating characteristic)-Analyse der Daten aus Woche 22 geschätzt. Als optimaler C_{trough}-Schwellenwert wurden 4,695 µg/ml ermittelt (Sensitivität 66,2%, Spezifität 77,3%); Wirkstoffspiegel <4,695 µg/ml korrelierten mit der ADA-Bildung. Die lineare Regression zeigte, dass Wirkstoffspiegel ≥4,695 µg/ml in Woche 22 deutlich mit niedrigeren ADA-Titern in Woche 30 assoziiert waren. Vergleichbare Korrelationen (hohe Wirkstoffspiegel - niedrige Immunogenität) wurden bereits für die ADA-Titer in Woche 22 beobachtet. Ebenso waren Wirkstoffspiegel ≥4,695 µg/ml in Woche 22 deutlich mit niedrigeren Titern an neutralisierenden Antikörpern (NAb) in Woche 30 assoziiert. Die Korrelation von hohem Wirkstoffspiegel und niedriger Immunogenität zeigte sich auch bereits für die NAb-Titer in Woche 22. Für diese Analysen wurde

ein negativer ADA-Nachweis als negativer NAb-Nachweis angesehen.

Es konnte ein deutlicher Unterschied bei den Wirkstoffspiegeln und bei der Immunogenität in Woche 22 beobachtet werden: Im SC-Therapiearm hatten signifikant mehr Patientinnen und Patienten den C_{trough}-Schwellenwert ≥4,695 µg/ml erreicht als im IV-Arm (p<0,001). Der SC-Arm zeichnete sich durch eine signifikant geringere Immunogenität aus im Vergleich zum IV-Arm (p<0,05) [7].

Das Fazit der Autorinnen und Autoren: Das Immunogenitätsrisiko war unter CT-P13 SC geringer als unter CT-P13 IV. Ein möglicher Prädiktor für die Immunogenität ist der C_{trough}-Schwellenwert ≥4,695 µg/ml. Unter CT-P13 SC wurden höhere Wirkstoffspiegel erzielt als unter Infliximab IV.

Umstellung auf Infliximab SC

Die Nichtunterlegenheit der subkutanen Infliximab-Gabe alle zwei Wochen versus Infliximab IV alle acht Wochen wurde auch in einer Vergleichsstudie bei Patientinnen und Patienten mit RA belegt [2]. Bei RA subkutan erfolgen. Bei den anderen Indikationen (AS, PsA, MC, CU, Pso) sollte eine zweimalige intravenöse Induktionstherapie in Woche 0 und 2 vor der Umstellung auf die subkutane Gabe durchgeführt werden (Abb. 2) [3]. Die Verabreichung von Infliximab SC erfolgt unabhängig vom Körpergewicht mit einer Dosierung von 120 mg alle zwei Wochen in der Erhaltungstherapie [3].

Die Umstellung von einer intravenösen Infliximab-Dauertherapie auf Infliximab SC 120 mg ist einfach: so kann die subkutane Gabe acht Wochen nach der letzten Infliximab-Infusion verabreicht werden.

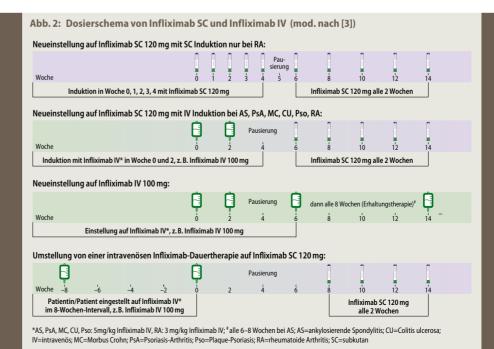
^a IQVIA Pharmascope Mai 2023, basierend auf Marktanteil (in €) im Infliximab-Markt für Remsima® als Brand (Remsima® 100 mg und Remsima® 120 mg).

Literatur

- Schreiber S et al., Gastroenterology 2021, 160.2340-2353
- Westhovens R et al., Rheumatology 2021, 60:2277-2287
- Fachinformation Remsima®, aktueller Stand https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/
- aboutus/history/ (letzter Zugriff: 07.09.2023) Schreiber S et al., Gastroenterology 2018, 154·S1371
- Ben-Horin S et al., ECCO 2020, Vortrag OP24
- Schreiber S et al., J Crohns Colitis 2023, 7(S1):651-652

ist sicher und effektiv

kann auch die Induktionstherapie





© Jens Braune del Angel

Ryan (Min Hyuk) Yoo Geschäftsführer der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

"Celltrion ist ein Pionier der Biosimilarindustrie. Wir haben unser Geschäft mit Biosimilars früher als andere Unternehmen begonnen und haben den weltweit ersten biosimilaren monoklonalen Antikörper, ein Infliximab-Biosimilar, auf den Markt gebracht."

Was sind Biosimilars?

Yoo: Ein Biosimilar ist ein biologisches Produkt, das mit dem Originalpräparat nahezu identisch ist. Biologische Produkte werden aus lebenden Organismen gewonnen. Es ist also nicht möglich, sie zu 100% identisch herzustellen. Deshalb werden Biosimilars auch so genannt: similar [engl.: ähnlich]. Das Interessante daran ist, dass selbst Originalpräparate nicht identisch sind. Das Originalprodukt von heute unterscheidet sich von dem Produkt, das gestern hergestellt wurde. Wir nennen das eine Batch-to-Batch-Variation.

Warum entwickelt Celltrion Biosimilars?

Yoo: Als Unternehmen sind wir davon überzeugt, dass Biosimilars nicht nur die Patientenversorgung verbessern, sondern auch das Gesundheitssystem finanziell entlasten können. Daher nutzen wir unsere Erfahrung in der Entwicklung von Biosimilars, um weitere Medikamente zu erforschen, die Bereitstellung von Medikamenten zu verbessern und die Grenzen der Biosimilar-Innovationen zu erweitern – immer mit dem Ziel, den ungedeckten Bedarf der Patientinnen und Patienten zu decken und Alternativen zu bestehenden Behandlungen anzubieten.

Was sind die Vorteile der Biosimilars von Celltrion?

Yoo: Wir sind immer auf der Suche, wie wir mit unseren Produkten einen Mehrwert gegenüber Mitbewerbern schaffen und einen größeren Beitrag für die Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen leisten können. Einige Beispiele aus dem Bereich der Immunologie: Ursprünglich gab es Infliximab nur in der IV-Formulierung. Wir haben in die Entwicklung einer subkutanen Formulierung von Infliximab investiert und vor drei Jahren waren wir die ersten, die ein solch innovatives Produkt auf den Markt brachten. Der Originalher-

steller hat dagegen immer noch keine subkutane Variante. Wir nennen es hier bei Celltrion "Biobetter". Wir haben auch Yuflyma®, ein Adalimumab-Biosimilar. Als wir unser Adalimumab-Biosimilar auf den Markt brachten, waren wir Nachzügler im Vergleich zu den Mitbewerbern. Im Gegensatz zu anderen Biosimilar-Herstellern waren wir die ersten, die, wie der Originalhersteller, eine hochkonzentrierte Form mit 80 mg im Pen anbieten konnten.

Was macht CT-P13 besonders?

Yoo: CT-P13 ist für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Psoriasis zugelassen. Die Entwicklung von CT-P13 begann im Jahr 2006 und die erste Zulassung erfolgte 2012 in Korea. Jahr für Jahr folgten weitere Zulassungen, u.a. durch die Europäische Kommission im September 2013 in Deutschland. Mittlerweile ist CT-P13 in 110 Ländern zugelassen. Bereits im Jahr 2017 war es in Europa das am häufigsten verschriebene Infliximab und übertrifft damit das Original Remicade. Besonders ist auch unsere subkutane Formulierung. CT-P13 SC ist das erste und einzige subkutane Infliximab und ist seit 2019 in Deutschland in allen zuvor genehmigten Indikationen für die IV-Formulierung zugelassen.

Welche Vorteile bietet die subkutane Präsentation von Infliximab?

Yoo: Während bei IV-Präparaten die Infliximab-Konzentration gewichtsabhängig verabreicht wird, gibt es bei CT-P13 SC eine fixe Dosis von 120 mg, unabhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Die SC-Formulierung hat das Potenzial, die Behandlungsoptionen für Infliximab-Biosimilars zu optimieren, indem die subkutane Applikation den

Wirkstoffspiegel dauerhaft anhebt und dadurch einem möglichen sekundären Wirkverlust entgegenwirken kann. Die flexible Therapieoption wird gerne von den Behandelten angenommen und scheint die bevorzugte Applikationsform zu sein. CT-P13 SC bietet zwei Möglichkeiten der Verbreichung – über einen vorgefüllten Pen (Autoinjektor), oder einer vorgefüllten Spritze mit Nadelsicherung.

Nun gibt es CT-P13 seit zehn Jahren. Wird es sich noch weiterentwickeln?

Yoo: Wir werden uns auch weiterhin gezielt engagieren, unsere Produkte weiterzuentwickeln, um Therapiemöglichkeiten auszuweiten und die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten abzudecken. Erst kürzlich wurden die Zulassungsstudien zu CT-P13 SC in der USA beendet. Auch das deutsche Präparat erhält dadurch einen Boost. Die erzielten Ergebnisse zu CT-P13 SC sollen auch im nächsten Jahr die Zulassung des deutschen Präparates erweitern und somit eine individuellere Therapie für Patientinnen und Patienten ermöglichen, indem es alternative Induktions- und Erhaltungsschemata gibt, wie z.B. eine Dosisintensivierung oder die Monotherapie, bei der es keiner Zugabe eines Immunmodulators bedarf.

Was können wir von Celltrion in den nächsten Jahren erwarten?

Yoo: Jeder kennt uns als Biosimilar-Unternehmen – unser Fokus liegt aber auch auf der Entwicklung von bioinnovativen Produkten. Unsere Anstrengung – auch finanziell – gilt daher dem Ausbau als biopharmazeutisches Unternehmen, z. B. streben wir 18 Markteinführungen bis 2030 an. Um innovative Therapien zu entwickeln, kooperieren wir auch mit anderen globalen Pharmaunternehmen.

Impressum

Unternehmensporträt "Infliximab-Biosimilar mit Zukunftspotenzial: Zwei Applikationsformen eröffnen neue Therapiemöglichkeiten" Bericht: Susanne Pickl, Berlin Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Bad Homburg Redaktion: Andrea Krahnert Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich)

Beilage in "GASTRONEWS" 5/2023 "Zeitschrift für Rheumatologie" 10/2023 "Deutsche Dermatologie" 11/2023

Springer Medizin Verlag GmbH Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pugge Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature © Springer Medizin Verlag GmbH Druck: Druckpress GmbH, Leimen