

Adalimumab-Biosimilar

Erstes hochkonzentriertes und citratfreies Adalimumab-Biosimilar: Konsequenzen für den Therapiealltag

Adalimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der ursprünglich als dritter Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonist eingeführt wurde und seither zur Biologika-basierten Revolutionierung der Behandlung immunvermittelter chronisch-entzündlicher Erkrankungen beigetragen hat [1]. Mit dem Adalimumab-Biosimilar CT-P17 wurde das erste Adalimumab-Biosimilar verfügbar, das wie der Adalimumab-Originator in einer hochkonzentrierten und citratfreien Formulierung zur Verfügung steht.

Impressum

"Adalimumab-Biosimilar – Erstes hochkonzentriertes und citratfreies Adalimumab-Biosimilar: Konsequenzen für den Therapiealltag" Literaturarbeit

Bericht:

Dr. Yuri Sankawa, Stuttgart

Redaktion:

Andrea Krahner

Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in "Der Gastroenterologe" Band 17, Heft 3, Mai 2022

Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Co., Ltd., Bad Homburg v. d. Höhe

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

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

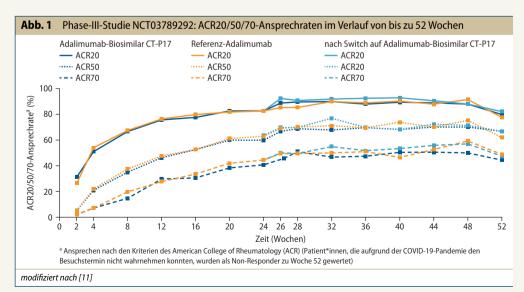
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Biosimilare Arzneimittel (Biosimilars) biologischer Originalpräparate bieten nicht nur Einsparpotenziale, sondern haben auch den Zugang zur medikamentösen Therapie mit Biologika verbessert, ohne dass die Patient*innen Einbußen bei der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung hinnehmen müssen [2]. Im Februar 2021 wurde mit CT-P17 (Yuflyma®) das erste Biosimilar von Adalimumab in der Europäischen Union (EU) zugelassen, das wie der Originator über eine hochkonzentrierte, citratfreie Formulierung verfügt und damit eine niedrigvolumige Injektion ermöglicht. Die Zulassung von CT-P17 erstreckt sich wie beim Originalpräparat auf die Behandlung von Patient*innen mit rheumatoider Arthritis (RA), polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA), Enthesitisassoziierter Arthritis (ERA), ankylosierender Spondylitis (AS), axialer

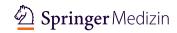
Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS (nr-axSpA), Psoriasisarthritis (PsA), Psoriasis (PsO), Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (pPsO), Hidradenitis suppurativa (HS), Morbus Crohn (CD)/CD bei Kindern und Jugendlichen (pCD), Colitis ulcerosa (UC), CU bei Kindern und Jugendlichen (pCU) sowie Uveitis (UV)/Uveitis bei Kindern und Jugendlichen (pUV) [3].

Hohe Zulassungsanforderungen für Biosimilars

Die arzneilich wirksamen Bestandteile von Biosimilars weisen strukturell Ähnlichkeiten zum Referenzbiologikum auf und üben eine identische pharmakologische Wirkung aus, d. h. ein Biosimilar darf nicht stärker vom zugelassenen Referenzarzneimittel abweichen als jede neue Charge des Referenzarzneimittels selbst [2]. Denn im Unterschied zu den chemischen

Generika erlaubt die Komplexität der biotechnologischen Wirkstoffherstellung und die natürliche Variabilität der biologischen Arzneimittel keine exakte Nachbildung der molekularen Mikroheterogenität. Folglich sind die Qualitätsund Zulassungsanforderungen für Biosimilars deutlich höher als für herkömmliche Generikaprodukte: Für die Zulassung in der EU müssen Biosimilars dieselben Standards für pharmazeutische Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erfüllen. die für alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel gelten. Die ausreichende Similarität zum Referenzbiologikum und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis müssen durch einen umfassenden direkten Head-to-Head-Vergleich bzw. Vergleichbarkeitsstudien nachgewiesen werden - hinsichtlich struktureller Ähnlichkeit, biologischer Funktion, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität [4].

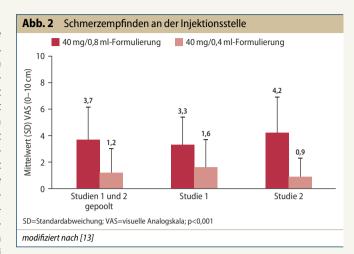




Zulassungsstudie von CT-P17

Die Zulassung von CT-P17 beruhte auf Ergebnissen der analytischen, präklinischen [1, 5] und klinischen Studien, in denen die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich der Immunogenität des Adalimumab-Biosimilars im Vergleich zum Referenzpräparat bei Patient*innen mit moderater bis schwerer RA untersucht wurde. Zu der klinischen Studie gehörten insgesamt drei Phase-I-Studien [5, 6-8] und zwei Phase-III-Studien [5, 9, 10], die die pharmakokinetische Äquivalenz von CT-P17 zum Referenzpräparat bei gesunden Proband*innen sowie die äguivalente Wirksamkeit bei Patient*innen mit RA zeigen.

In der zulassungsrelevanten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie (NCT03789292) wurde die Wirksamkeit von CT-P17 bei Patient*innen mit mäßiger bis schwerer, aktiver RA untersucht [9, 101. Die Patient*innen waren mindestens 18 Jahre alt (n=648) und wurden im Verhältnis 1:1 auf eine 24-wöchige, subkutane (s.c.) Behandlung mit CT-P17 40 mg oder das Referenzpräparat alle zwei Wochen (Q2W) randomisiert (erste Studienphase). Die Patient*innen erhielten gleichzeitig Methotrexat (MTX) in Dosen von 10-25 mg/Woche und Folsäure [9]. Im Anschluss an die erste Studienphase wurden die Patient*innen im Referenz-Arm im Verhältnis 1:1 entweder auf CT-P17 ab Woche 26 randomisiert (Switch, n=151) oder blieben im Referenz-Arm (n=153; jeweils Q2W bis Woche 48). CT-P17-behandelte Patient*innen aus der ersten Studienphase setzten die Behandlung mit CT-P17 fort (n=303). Sowohl im CT-P17als auch im Referenz-Arm erreichten 82,7 % ein ACR20-Ansprechen^a (primärer Endpunkt) zu Woche 24 [9]. Nach 52 Wochen wiesen 80,5 % der Patient*innen unter der fortgesetzten Therapie mit CT-P17 und 77,5% der Patient*innen unter fortgesetzter Referenztherapie eine ACR20-Verbesserung auf. Bei den Switch-Patient*innen betrug die ACR20-Rate zu diesem Zeit-



punkt 82,2%. Damit wurde eine vergleichbare Wirksamkeit von CT-P17 und dem Adalimumab-Referenzpräparat über ein Jahr gezeigt [10]. Zudem blieben die ACR20/50/70-Ansprechraten mit nur geringfügigen Schwankungen über alle Therapiearme hinweg bis Woche 52 erhalten (Abb. 1) [11]. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils, der Talspiegelkonzentrationen des Wirkstoffs (therapeutischer Bereich: 5-8 µg/ml) sowie der Immunogenität (Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern neutralisierenden Antikörpern) ergaben sich zwischen Woche 26 und 52 ebenfalls keine wesentlichen Abweichungen in den drei Therapiearmen. Als häufigstes therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) wurden Neutropenien beobachtet. Ähnlich hoch fiel der Anteil der Patient*innen mit mindestens einer TEAE in allen drei Therapiearmen aus (Reaktion an der Injektionsstelle, Hypersensitivitäts- oder allergische Reaktion, Infektion) [11]. Mit der Etablierung der Biosimilarität bei RA-Patient*innen darf CT-P17 - gemäß dem Verfahren der Daten-Extrapolation [4] – als therapeutisch gleichwertig auch in den übrigen Indikationsbereichen zum Referenzbiologikum verordnet werden [3].

Besondere Charakteristika von CT-P17

CT-P17 bietet die bislang einzige biosimilare Alternative zum Adalimumab-Originator, die wie das Referenzpräparat in einer volumenreduzierten Formulierung verfügbar ist. Da das Injektionsvolumen sowie inaktive Ingredienzen (z.B. Citratpuffer) neben der verwendeten Nadelstärke und Schärfe der Kanülenspitze als potenzielle Einflussfaktoren einer möglichst schmerzarmen s.c. Injektion gelten, wurde bei der Entwicklung von CT-P17 darauf geachtet, das Biosimilar in einer volumenreduzierten, citratfreien Formulierung anbieten zu können [3, 12].

Der Effekt einer volumenreduzierten Formulierung, die weniger Inhaltsstoffe enthält und ohne Citrat auskommt sowie die Verwendung einer dünneren Nadel wurde in zwei identischen, einfach verblindeten, randomisierten Studien im Cross-over-Design untersucht. Dazu wurden zwei Formulierungen des Adalimumab-Originators bei insgesamt 125 Patient*innen mit RA verglichen [13]. Für Patient*innen, welche die volumenreduzierte Formulierung (40 mg/0,4 ml) erhielten, ergab sich gegenüber der herkömmlichen Formulierung (40 mg/0,8 ml) ein signifikanter Vorteil (p<0,001) in Bezug auf Schmerzen, die unmittelbar nach der Injektion anhand der visuellen Analog-Skala (VAS) gemessen wurden (Abb. 2) [13].

Sowohl die Fertigspritze als auch der Fertigpen mit CT-P17 sind mit einer dünnen Nadel (29G) ausgestattet und frei von natürlichem Latex. Darüber hinaus ermöglicht die modifizier-

te Formulierung die Lagerung über einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen bei maximal 25°C und damit eine längere Haltbarkeit bei Raumtemperatur als alle anderen derzeit erhältlichen Adalimumab-Präparate – einschließlich des Originators [3]. Im Februar 2022 hat die European Medicines Agency (EMA) die bisherige Zulassung von CT-P17 in der Wirkstärke von 40 mg/0,4 ml auf die Wirkstärke von 80 mg/0,8 ml erweitert [14]. Damit würde auch mit CT-P17 eine patientenfreundliche Anwendung bzw. Anpassung der je nach Indikation erforderlichen Induktionsbzw. Erhaltungsdosis von 80 mg^b alle zwei Wochen möglich werden.

^a Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR)
^b CT-P17 als 80-mg-Fertigspritze/-pen ist noch nicht auf dem Arzneimittelmarkt verfügbar.

Literatu

- Viapiana O et al., Clin Drug Invest 2022, 42:103–112
- https://www.akdae.de/ Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/ (letzter Zugriff: 22.03.2022)
- Fachinformation Yuflyma® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen, Stand: Dezember 2021
- https://www.ema.europa.eu/en/ documents/leaflet/biosimilars-euinformation-guide-healthcareprofessionals_en.pdf (letzter Zugriff: 22.03.2022)
- https://www.ema.europa.eu/en/ documents/assessment-report/ yuflyma-epar-public-assessmentreport_en.pdf (letzter Zugriff: 22.03.2022)
- 6. Yu KS et al., Clin Trans Sci 2021, 14:1280–1291
- Keystone E et al., Arthritis Rheumatol 2019, 7 (Suppl10): Abstract Nr. 503
- 8. Davidson A et al., Br J Clin Pharmacol 2021, 87:4323–4333
- 9. Kay J et al., Arthritis Res Ther 2021, 23:51
- 10. Furst DE et al., Rheumatology (Oxford) 2021, keab460, doi:10.1093/ rheumatology/keab460
- 11. Furst DE et al., Ann Rheum Dis 2021, 80 (Suppl1):1123
- 12. Fusaro E et al., Immunotherapy 2022, 14:235–252
- 13. Nash P et al., Rheumatol Ther 2016, 3:257–270
- https://www.ema.europa.eu/en/ documents/procedural-steps-after/ yuflyma-epar-procedural-stepstaken-scientific-information-afterauthorisation_en.pdf (letzter Zugriff: 22.03.2022)