KOMPENDIUM 2021

Rheumatologie

August 2021
Seite 14–15

Sonderdruck

TNF-α-Antikörper – Neues Adalimumab-Biosimilar zur Unterstützung der Therapieadhärenz

Susan Saber-Hamischagi

Copyright & Ownership
© 2021. Thieme.
All rights reserved.
Die Zeitschrift *Kompendium Rheumatologie* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart,
Germany
ISSN 1861-0250

Thieme

TNF-α-Antikörper

Neues Adalimumab-Biosimilar zur Unterstützung der Therapieadhärenz

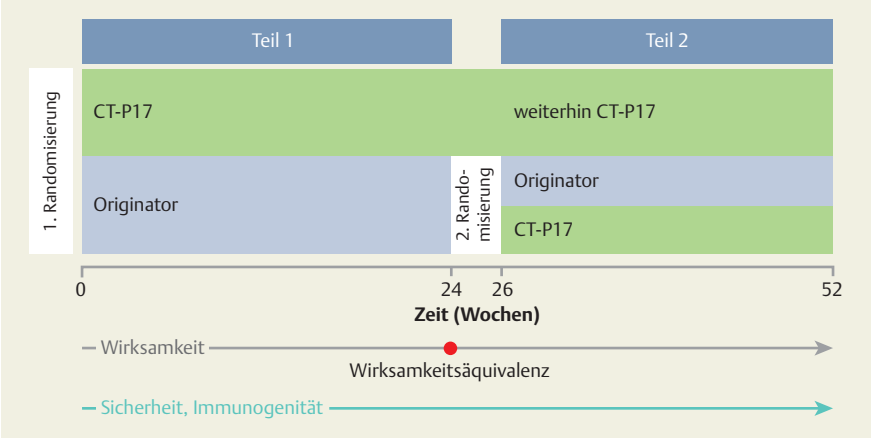
Seit Juni 2021 steht mit CT-P17 ein neues Adalimumab-Biosimilar auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Der TNF-α-Antagonist wurde als volumenreduzierte und citratfreie Formulierung mit längerer Haltbarkeit bei Raumtemperatur entwickelt, um die Therapieadhärenz durch die Möglichkeit verringerter Injektionsschmerzen und einfacherer Lagerung zu unterstützen.

Welche Herausforderungen die gekühlte Lagerung von Wirkstoffen mit sich bringt, wurde unlängst in der globalen Impfkampagne gegen die COVID-19-Pandemie wieder deutlich. Auch TNF-α-Antikörper sind bei Raumtemperatur nur begrenzt haltbar und daher gekühlt zu lagern, um Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie vollumfänglich zu gewährleisten.

Die subkutanen Biologika bieten den Vorteil der Selbstbehandlung, womit die Verantwortung der korrekten Lagerung beim Patienten liegt. Eine niederländische Beobachtungsstudie zeigte allerdings, dass die Mehrheit der Patienten (93,3 %) ihr Biologikum zu kalt oder zu warm aufbewahrt, teils sogar unter 0 °C oder über 25 °C [1]. Durch solche Temperaturschwankungen können sich Proteinaggregate formieren [2] – mit unabsehbaren Folgen für Patientensicherheit und Therapieerfolg. Solche Proteinaggregationen können mit einer erhöhten Immunogenität, abnehmender Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert sein [3–5].

Längere Lagerung ohne Kühlung

Mit dem neu zugelassenen CT-P17 (Yuflyma®) kommt nun ein Adalimumab-Biosimilar auf den deutschen Markt, das im Vergleich zu anderen Adalimumab-Präparaten mit bis zu 30 Tagen (Originator: 14 Tage) deutlich länger bei Raumtemperaturen bis max. 25 °C gelagert werden kann [6].



▶ **Abb. 1** Design der Zulassungsstudie für CT-P17 mit Umstellung vom Originator auf das Biosimilar in der 26. Woche [8]. CT-P17 = Adalimumab-Biosimilar; Originator = Adalimumab-Originalpräparat.

Injektionsschmerzen verringern

Eine Cross-over-Studie mit subkutanem Adalimumab hatte gezeigt, dass Schmerzen an der Injektionsstelle durch Reduktion des Injektionsvolumens und Verzicht auf Citratpuffer verringert werden können [7]. Entsprechend wurde CT-P17 als citratfreie sowie volumenreduzierte und dennoch hochkonzentrierte Formulierung entwickelt. Jede Fertigspritze bzw. -pen enthält 40 mg Wirkstoff in nur 0,4 ml (andere Adalimumab-Biosimilars: 0,8 ml) Trägerlösung. Zur Minimierung allergischer Risiken wurde bei den Applikationsgeräten außerdem auf eine latexfreie Ausführung geachtet.

Zulassungsstudie CT-P17

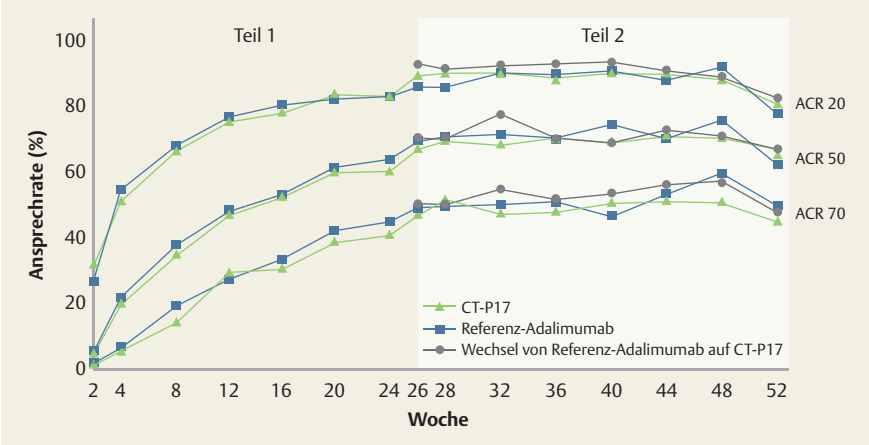
In der randomisierten doppelblinden und multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von CT-P17 mit dem Adalimumab-Originator über insgesamt 52 Wochen verglichen [8, 9]. Nach Randomisierung erhielten 648 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) eines der beiden subkutanen Präparate in einer Dosierung von 40 mg alle 2 Wochen (Teil 1). Primärer Endpunkt war eine mindestens 20 %ige Verbesserung gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20-Ansprechen) nach 24 Wochen.

Für den 2. Teil der Studie wurde in der Originator-Gruppe nach 24 Wochen eine erneute Randomisierung durchgeführt: 153 Patienten nahmen weiterhin das Originalpräparat ein, während 151 Teilnehmer auf das Biosimilar wechselten. Im CT-P17-Arm setzten 303 Patienten die Behandlung mit dem Biosimilar fort. Bis zur 52. Woche wurden dann Wirksam-

FAZIT

- CT-P17 ist ein neues, hochkonzentriertes Adalimumab-Biosimilar mit spezieller Formulierung
- Durch reduziertes Injektionsvolumen und Verzicht auf Citrat sollen Injektionsschmerzen verringert werden
- längere ungekühlte Lagerungsmöglichkeit bis 30 Tage bei max. 25 °C
- erhöhter Patientenkomfort zur Unterstützung der Therapieadhärenz
- gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit von CT-P17 und Originator
- für alle Indikationen des Originators zugelassen

Kompendium Rheumatologie 2021; 14–15 | © 2021. Thieme. All rights reserved.



▶ **Abb. 2** ACR20/50/70-Ansprechraten über 1 Jahr (Intention-to-treat-Population). Aufgrund der COVID-19-Pandemie konnten einige Patienten in der 52. Woche nicht zum Studienzentrum kommen und wurden als Nonresponder gewertet [9]. ACR20/50/70, Verbesserung um 20 %/50 %/70 % nach den Kriterien des American College of Rheumatology.

keit, Pharmakokinetik, Sicherheit und Immunogenität überprüft (▶ **Abb. 1**).

Vergleichbare Wirksamkeit

Mit einer ACR20-Ansprechrate von jeweils 82,7 % und einem 95 %igen Konfidenzintervall (– 5,94–5,94) innerhalb der vordefinierten Äquivalenzgrenzen war die Wirksamkeit nach 24-wöchiger Behandlung in beiden Studienarmen identisch. Die Ansprechraten der verschiedenen Gruppen blieben über 1 Jahr hinweg vergleichbar, auch nach erfolgter Umstellung vom Originator auf das Biosimilar (▶ **Abb. 2**). In Bezug auf weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wie DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 mit C-reaktivem Protein) oder CDAI (Clinical Disease Activity Index) schnitt CT-P17 ähnlich gut ab wie der Originator.

Vergleichbare Sicherheit und Immunogenität

Über die gesamte 1-jährige Studiendauer hinweg wurde die Therapie in allen Gruppen ähnlich gut vertragen, unabhängig davon, ob die Patienten durchgängig mit CT-P17 bzw. dem Originator behandelt oder auf CT-P17 umgestellt wurden. Die meisten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse entsprachen in ihrer Ausprägung Grad 1 oder 2.

Unter der Biosimilartherapie fiel anfangs eine Tendenz für eine geringere Immunogenität auf: In der 24. Woche wurden 28,7 % der Patienten unter CT-P17 positiv auf Arzneimittelantikörper (ADA) getestet gegenüber 35,8 % der Patienten unter dem Originator (p = 0,0643). 25,6 % der Teilnehmer im Biosimilar-Arm hatten zu diesem Zeitpunkt neutralisierende Antikörper (NAb) entwickelt im Vergleich zu 31,8 % der Patienten, die das Originalpräparat erhielten. Die Umstellung vom Originator auf das Biosimilar zeigte keine Auswirkungen auf die Immunogenität: Bei Studienende waren in allen 3 Gruppen vergleichbar viele Patienten ADA- bzw. NAb-positiv.

Erweitertes Indikationsspektrum für Kinder

CT-P17 ist für sämtliche rheumatologischen, dermatologischen und gastroenterologischen Indikationen des Originators zugelassen [6]. Entsprechend darf das neue Adalimumab-Biosimilar wie der Originator nicht nur bei minderjährigen Crohn-Patienten, sondern auch bei über 6-jährigen Kindern mit Colitis ulcerosa verabreicht werden.

Dr. Susan Saber-Hamischagi, Köln

Literatur

[1] Vlieland ND et al. Rheumatology 2016; 55: 704–709. doi:10.1093/rheumatology/kev394

[2] Carpenter JF et al. J Pharm Sci 2009; 98: 1201–1205. doi:10.1002/jps.21530

[3] van Schouwenburg PA et al. Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 164–172. doi:10.1038/nrrheum.2013.4

[4] Garces S et al. Ann Rheum Dis 2012; 72: 1947–1955. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202220

[5] Rosenberg AS. AAPS Journal 2006; 8: E501–507. doi:10.1208/aapsj080359

[6] Fachinformation Yuflyma 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen, Stand: Mai 2021

[7] Nash P et al. Rheumatol Ther 2016; 3: 257–270. doi:10.1007/s40744-016-0041-3

[8] Kay J et al. Arthritis Res Ther 2021; 23: 51. doi:10.1186/s13075-020-02394-7

[9] Furst D et al. Ann Rheum Dis 2021, 80: 1123–1124, AB0198

Publikationshinweis

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Bad Homburg.

Quelle: Informationen der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Bad Homburg.

Dr. Susan Saber-Hamischagi ist Medical Consultant und Medical Writer.