Subkutanes Infliximab – mehr Bioinnovation als Biosimilar

Mit der Entwicklung von CT-P13 SC steht in der Europäischen Union (EU) seit November 2019 erstmals eine subkutane Darreichungsform von Infliximab zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis zur Verfügung. Im Juli 2020 erweiterte die Europäische Kommission die Zulassung um Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und weitere Indikationen. Zwar erfolgte die EU-Zulassung des Tumornekrosefaktor(TNF)α-Antagonisten offiziell als Biosimilar, einige Aspekte – insbesondere die vorteilhafte Pharmakokinetik – legen jedoch die Einstufung von CT-P13 SC als Bioinnovation nahe.

Auf einen Blick

- Unterschiedliche Zulassungen von CT-P13 SC: in der EU als Biosimilar, in den USA als neues Biologikum (noch laufend)
- Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit der SC- und IV-Formulierungen
- Konstant höhere Talspiegel unter CT-P13 SC im Vergleich zur intravenösen Formulierung
- CT-P13 SC als Value Added Medicine: gleichmäßigere Wirkstoffexposition, Option zur Selbstbehandlung durch subkutane Applikation

Zulassungsstudie für CED

Ausschlaggebend für die Zulassungserweiterung in den Indikationen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa waren die Ergebnisse einer offenen, randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie[1], die auf eine Dosisfindungsstudie folgte. Über einen Beobachtungszeitraum von 54 Wochen wurden Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von subkutanem (SC) versus intravenösem (IV) CT-P13 bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) beurteilt. Nach IV-Induktion wurden 131 Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa auf 2 Studienarme randomisiert: Im SC-Arm erhielten die Patienten je nach Körpergewicht (KG) alle 2 Wochen entweder 120 mg CT-P13 SC (KG < 80 kg) oder 240 mg CT-P13 SC (KG ≥ 80 kg). Im IV-Arm wurde die Erhaltungstherapie mit CT-P13 IV in einer Dosierung von 5 mg/kg KG alle 8 Wochen fortgeführt. In Woche 30 wurden auch die Patienten aus dem IV-Arm auf die SC-Gabe umgestellt. Primärer Endpunkt der Phase-I-Studie war der Talspiegel in Woche 22.

Konstant höhere Talspiegel

Die subkutane Formulierung des TNFα-Antagonisten erwies sich als vergleichbar wirksam und sicher wie die IV Darreichungsform und ermöglichte darüber hinaus eine konstantere Wirkstoffexposition. Unter der subkutanen Erhaltungstherapie lagen die mittleren Talspiegel (C_{trough}) sowohl in der höher dosierten Kohorte mit 240 mg CT-P13 SC (C_{trough} Woche 22: 26,19 µg/ml) als auch in der niedriger dosierten Kohorte mit 120 mg CT-P13 SC (C_{trough} Woche 22: 19,83 µg/ml) deutlich oberhalb der Talspiegel im IV-Arm (C_{trough} Woche 22: 2,93 µg/ml). Die Talspiegel unter der SC-Therapie hielten sich bis Woche 54 auf konstant hohem Niveau, weit oberhalb der therapeutischen Zielkonzentration von 5 µg/ml. Nach Switch auf die subkutane Applikation stiegen die mittleren Talspiegel auch im IV-Arm auf ein vergleichbar hohes Niveau an (s. Abb.).

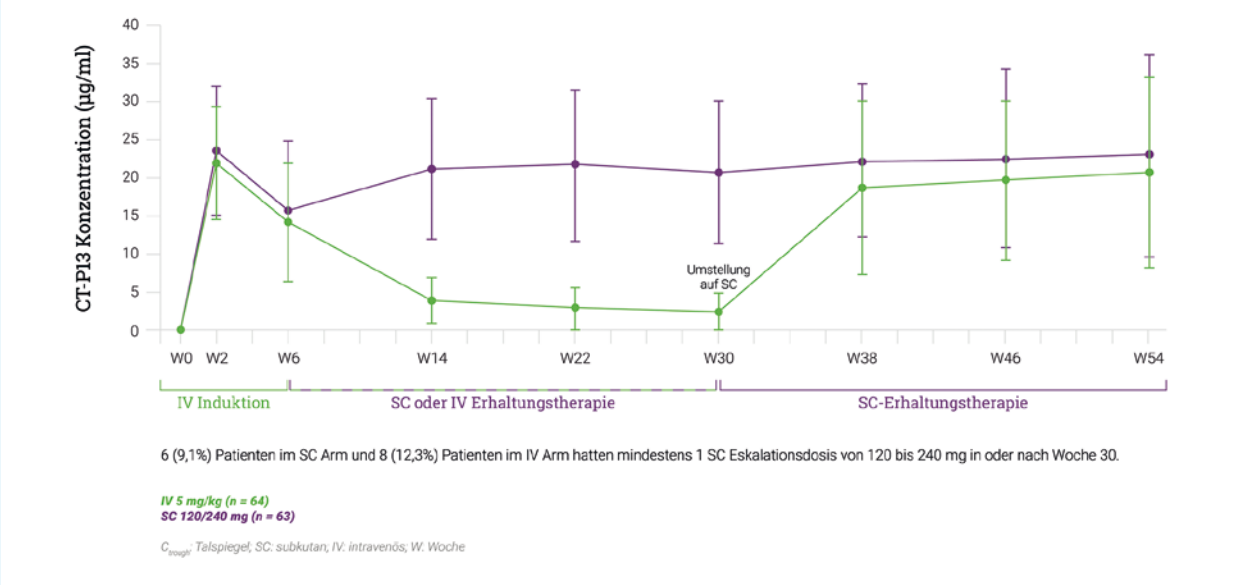

Abb. 1: Mittlere Talspiegel von CT-P13 SC vs. CT-P13 IV, vor und nach Switch (mod. nach [1]).

Bessere Immunogenität?

Entgegen der verbreiteten Annahme, dass die subkutane Gabe mit einer erhöhten Immunogenität behaftet sei, ergab sich zwischen IV- und SC-Arm bis Woche 54 kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit nachweisbaren Arzneimittelantikörpern (ADA) (CT-P13 SC: 69,7 %; CT-P13 IV: 63,5 %). Dabei hatten im SC-Arm weniger Patienten neutralisierende Antikörper entwickelt als im IV-Arm (18,2 % vs. 36,9 %; p = 0,0194). Mögliche Erklärungen hierfür sind die Induktion einer High-zone-Toleranz durch hohe Wirkstoffspiegel sowie ein günstiges Verhältnis von Wirkstoff zu TNFα, das zu einer geringeren Formation von Immunkomplexen und ADA führt.[2] Diese Beobachtungen spiegeln allerdings nur Tendenzen wider, da die Studie nicht auf die Beurteilung der Immunogenität ausgelegt war.

Biosimilar, neues Biologikum oder Bioinnovation?

Einige Aspekte sprechen dafür, dass SC Infliximab nicht nur als Biosimilar angesehen werden kann, sondern vielmehr als Bioinnovation bzw. Value Added Medicine (VAM). Zurzeit mangelt es allerdings noch an einem standardisierten Zulassungsverfahren für Bioinnovationen. So wurde in der EU für CT-P13 SC eine Biosimilar-Zulassung beantragt, auch wenn keine subkutane Formulierung des Originators existiert. Daher wurde in der Zulassungsstudie die SC mit der IV Darreichungsform von CT-P13 verglichen. Dagegen laufen in den USA derzeit 2 randomisierte, Placebo-kontrollierte CED-Studien[3,4], um die Zulassung als neues Biologikum zu beantragen.

Während Biosimilars im Vergleich zu ihrem Referenzprodukt keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen, bieten Bioinnovationen wie Value Added Medicines einen Mehrwert gegenüber dem Originator. VAMs basieren auf bekannten Molekülen und zeichnen sich durch relevante Verbesserungen für Patienten, Angehörige der Gesundheitsberufe oder Kostenträger aus. Der Zusatznutzen kann z. B. in einer Verbesserung der Wirksamkeit, der Verträglichkeit oder des Verabreichungswegs mit erleichterter Handhabung bestehen.[5]

Subkutanes Infliximab als Value Added Medicine

Im Vergleich zur IV-Darreichungsform bietet SC Infliximab eine konstantere Wirkstoffexposition mit höheren Talspiegeln weit über der therapeutischen Zielkonzentration. Der Talspiegel gilt als der wichtigste pharmakokinetische Parameter, der die Wirksamkeit vorhersagt. Das SC Behandlungsregime mit einer einheitlichen Dosierung alle 2 Wochen erzielte vergleichbare klinische Remissionsraten wie die körpergewichtsadaptierte Infusionstherapie alle 8 Wochen.

Die SC Darreichungsform von Infliximab eröffnet dem Patienten die Möglichkeit einer flexiblen Selbstbehandlung und schont Ressourcen im Gesundheitssystem. Der bevorzugte Einsatz von SC Substanzen wird für CED-Patienten auch mit Blick auf die COVID-19-Pandemie empfohlen, um die Zahl von Krankenhausaufenthalten zu minimieren.[6] Die Selbstbehandlung mit CT-P13 SC stellt in Zeiten von Social Distancing eine kontaktreduzierte Fortsetzung der Therapie sicher.

Weitere Ergebnisse werden die beiden US-amerikanischen Zulassungsstudien für CT-P13 SC liefern. Im Rahmen der virtuellen United European Gastroenterology Week im Oktober 2021 werden zudem 2 Post-hoc Analysen zu CT-P13 SC vorgestellt, die seine Wirksamkeit als Monotherapie oder in Kombination mit Immunmodulatoren sowie die klinischen Auswirkungen einer Umstellung von der IV- auf die SC-Gabe untersuchen.

Literatur:

1. Schreiber S et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous versus Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease, Gastroenterology 2021, doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.068
2. Kim H et al. nnovative approaches to biologic development on the trail of CT-P13: biosimilars, value-added medicines, and biobetters, mAbs 2021;13:1, doi: 10.1080/19420862.2020.1868078
3. ClinicalTrials.gov. CT-P13 3.7 study (NCT04205643). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04205643
4. ClinicalTrials.gov. CT-P13 SC 3.8 study (NCT03945019). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03945019
5. Medicines for Europe. What is a value added medicine? [Zugriff 19.05.2021]. www.medicinesforeurope.com/value-added-medicines/did-you-know/
6. Magro F et al. Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. J Crohns Colitis 2020;14(Suppl. 3):S798–S806.

Mit freundlicher Unterstützung von Celltrion Healthcare Co., Ltd.