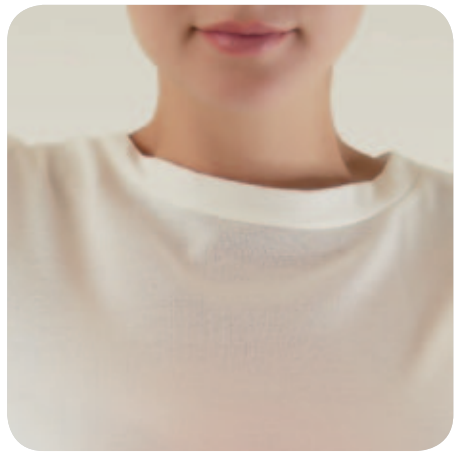
INTER MEDICAL REPORT

Medical Tribune Gastroenterologie · Hepatologie · Nr. 3 · Oktober 2020



Fotos: iStock/Milena Shehovtsova (3)

Keine erhöhte Immunogenität bei subkutaner CED-Therapie mit Biologikum

CT-P13 SC führt nicht zur vermehrten Bildung von Anti-Drug-Antikörpern

Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei s.c.- bzw. i.v.-Therapie

Mehr Zeit und Flexibilität für die Patienten

MEDICAL TRIBUNE
Sonderdruck

Keine erhöhte Immunogenität bei subkutaner CED-Therapie mit Biologikum

CT-P13 SC führt nicht zur vermehrten Bildung von Anti-Drug-Antikörpern

In der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) spielen Biologika wie der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab eine bedeutende Rolle. Eine Herausforderung bei der Therapie mit Biologika stellt die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) dar, welche die Pharmakokinetik und die Effektivität der verabreichten Substanz beeinträchtigen können. Wie steht es um die Immunogenität des Infliximab-Biosimilars CT-P13 bei intravenöser bzw. subkutaner Applikation?

Biologische Wirkstoffe wie der monoklonale Antikörper Infliximab haben das Potenzial, eine Immunantwort zu induzieren, die zur Bildung spezifischer ADA führt. ADA sind besonders relevant, wenn sie das verabreichte Medikament neutralisieren, indem sie direkt an das aktive Zentrum des monoklonalen Antikörpers binden. Diese ADA werden als neutralisierende Antikörper (NAb) bezeichnet.

Im Allgemeinen würde man bei subkutaner Verabreichung exogener Proteine (z.B. eines therapeutischen monoklonalen Antikörpers) eine ausgeprägtere Immunogenität erwarten als beispielsweise bei intravenöser Applikation, da die dendritischen Zellen in der Haut subkutan verabreichte Proteine aufgreifen und diese bestimmten T-Zellen in Lymphknoten präsentieren können, was zu einer Immunantwort führt.[1]

Eine Studie mit CED-Patienten, in der die neue subkutane Infliximab-Formulierung CT-P13 SC mit intravenösen Infliximab-Infusionen verglichen wurde, kam jedoch zu einem anderen Ergebnis: Der Anteil an Patienten mit positiven ADA bzw. NAb war unter CT-P13 SC geringer als unter intravenösem Infliximab und stieg auch nicht an, nachdem Patienten von Infliximab-Infusionen auf CT-P13 SC umgestellt worden waren (Abb. Seite 3).[2]

Weitere klinische Studien mit therapeutischen monoklonalen Antikörpern ergaben ebenfalls eine geringere Immunogenität bei subkutaner Applikation im Vergleich zu intravenösen Formulierungen. Ebenso zeigte eine Studie, in der Patienten mit rheumatoider Arthritis mit CT-P13 SC bzw. IV behandelt wurden, dass Patienten aus der SC-Gruppe seltener ADA-positiv wurden als in der IV-Gruppe.[3]

Warum führte die subkutane Gabe von CT-P13 zu einer reduzierten Immunogenität? Hierzu gibt es verschiedene Hypothesen:

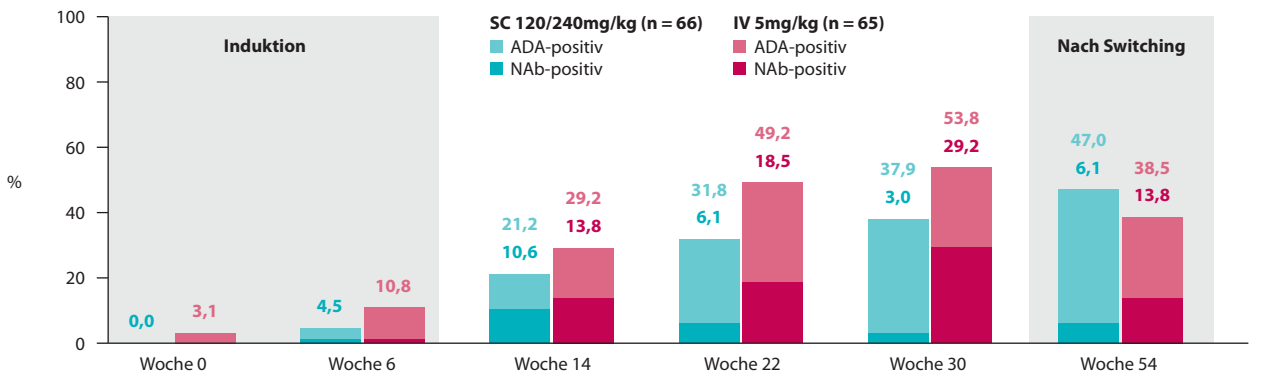
- Die Pharmakokinetik unterscheidet sich bei subkutaner bzw. intravenöser Applikation. Bei subkutaner Gabe sind die Talspiegel des Wirkstoffs höher als bei intravenöser Applikation. Dies bedingt eine geringere Bildung von Immunkomplexen und damit eine geringere Immunogenität.
- Höhere CT-P13-Serumkonzentrationen unter der subkutanen Formulierung bewirken eine komplettere TNF-alpha-Blockade, was Signale reduziert, die eine Immunantwort auf das Infliximab-Antigen fördern.

Weitere Studien sind erforderlich, um die zugrundeliegenden Mechanismen genauer zu erforschen. Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass die subkutane Formulierung von CT-P13 gegenüber der intravenösen Gabe nicht mit einer erhöhten Immunogenität behaftet ist und dass Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Applikationsformen vergleichbar sind.

Von der intravenösen zur subkutanen Applikation

- Für die Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stehen u.a. Biologika zur Verfügung, die auf TNF-alpha abzielen. Biologika kommen meist bei Patienten mit moderat bis schwer ausgeprägter CED zum Einsatz, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.[4] Biologika haben die Therapieoptionen für CED signifikant verbessert, ihre Verfügbarkeit ist jedoch aufgrund der hohen Kosten limitiert.[5]
- Der chimäre monoklonale Antikörper Infliximab war das erste Biologikum, das zur Therapie von CED zugelassen wurde. Nachdem der Patentschutz für das Originalpräparat abgelaufen war, wurden Infliximab-Biosimilars entwickelt, darunter CT-P13. CT-P13 war der erste monoklonale Antikörper der als Biosimilar von der EMA zugelassen wurde (2013). Die Zulassung von CT-P13 bei CED basierte auf Extrapolation, doch belegten nachfolgende Studien die klinische Äquivalenz von CT-P13 mit dem Infliximab-Originalpräparat.[5]
- Eine neue subkutane Formulierung von CT-P13 zeigte in den Studien vielversprechende Ergebnisse bei M. Crohn und C. ulcerosa. Wirksamkeit und Sicherheit waren vergleichbar mit denjenigen der intravenösen Formulierung. Die Infliximab-Serumspiegel waren bei subkutaner Gabe stabiler und durchweg höher als bei konventioneller intravenöser Gabe von CT-P13.[5]
- Die neue subkutane Formulierung ist praktisch und anwenderfreundlich und bedeutet, dass Patienten auf Klinikbesuche und zeitintensive Infusionen verzichten können. Dies könnte gerade im Hinblick auf die COVID-19-Pandemie attraktiv sein.
- Möglicherweise bedingt die subkutane Formulierung auch eine bessere Akzeptanz seitens der Patienten, wenn die Umstellung auf ein Biosimilar diskutiert wird.[5]

Immunogenität bei subkutaner bzw. intravenöser Applikation



Quelle: mod. nach CHMP Extension of indication variation assessment report, EMEA, 25 June 2020 (Procedure No. EMEA/H/C/002576/II/0082) MT-Grafik

Studie, in der CED-Patienten mit dem Infliximab-Biosimilar CT-P13 behandelt wurden. Unter subkutaner Gabe entwickelten weniger Patienten ADA bzw. NAb als unter intravenöser Applikation.

Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei s.c.- bzw. i.v.-Therapie

Mehr Zeit und Flexibilität für die Patienten

Seit Kurzem steht mit CT-P13 SC ein subkutan applizierbares Infliximab-Biosimilar zur Verfügung, das zu Hause angewandt werden kann und eine patientenfreundliche Therapie ermöglicht.

Im Juli 2020 hat die Europäische Kommission die Zulassungserweiterung der subkutanen Formulierung von CT-P13 um die Indikationen Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis genehmigt. Damit deckt die subkutane Formulierung des Infliximab-Biosimilars Remsima® nun alle bereits für die intravenöse Verabreichungsform zugelassenen Indikationen bei erwachsenen Patienten ab. Es handelt sich um das erste und einzige Infliximab-Präparat in subkutaner und intravenöser Applikationsform. Das subkutane Produkt kann zu Hause eingesetzt werden und verkürzt dadurch die Aufenthaltsdauer in Kliniken oder Arztpraxen gegenüber der intravenösen Anwendung bei vergleichbarem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Fixdosis von 120 mg subkutan

Die Entscheidung der Europäischen Kommission zur Erweiterung der Zulassung basiert auf Daten der i.v.- und s.c.-Formulierung bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa. Über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr wurden Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Formulierungen verglichen.[6,7] Dabei zeigte die subkutane Formulierung eine hohe Wirksamkeit und insgesamt vorteilhafte Daten, die mit dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der intravenösen Formulierung vergleichbar sind. Aufgrund der Ergebnisse der Studie wurde eine vom Körpergewicht unabhängige, festgelegte Dosis von 120 mg Infliximab subkutan in der Europäischen Union zugelassen.

Konstantere Wirkstoff-Exposition

Das subkutan zu applizierende Präparat steht als Fertigpen oder als Fertigspritze mit Nadelschutz zur Verfügung. Während die intravenöse Formulierung über einen Zeitraum von zwei Stunden infundiert und der Patient anschließend für ein bis zwei Stunden überwacht werden muss, kann das subkutane Präparat in wesentlich kürzerer Zeit verabreicht werden. Dies bedeutet für die Patienten eine Zeitersparnis und höhere Flexibilität. Die subkutane Formulierung bietet neben der bequemeren Verabreichungsart auch eine konstantere Wirkstoff-Exposition.

Fazit für die Praxis

- Für die Therapie von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa steht das Infliximab-Biosimilar CT-P13 (Remsima®) zur Verfügung.
- Es ist das erste und einzige Infliximab-Präparat in subkutaner und intravenöser Darreichungsform.
- In Studien zeigte die subkutane Formulierung eine mit der intravenösen Formulierung vergleichbare anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit.
- Die Immunogenität des Biosimilars ist bei subkutaner Gabe nicht höher als bei intravenöser Applikation.

1. Haniffa M et al. J Dermatol Sci 2015; 77: 85-92
2. CHMP Extension of indication variation assessment report, EMEA, 25 June 2020 (Procedure No. EMEA/H/C/002576/II/0082)
3. Westhovens R et al. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (10): 932-934
4. Vermeire S et al. Ther Adv Gastroenterol 2018; 11: 1-13
5. Parigi TL et al. Expert Opinion on Biological Therapy 2020; doi:10.1080/14712598.2020.1811849
6. Reinisch W et al. ECCO 2019; Abstract No. A-1103.11
7. Ben-Horin S et al. Oral Presentation im Rahmen des ECCO 2020 (OP24)

Impressum | **Idee und Konzeption:** Inter Medical Sonderpublikationen · **Redaktion:** D. Andrea Wülker · **Leitung Corporate Publishing:** Hannelore Schell · Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschand GmbH · Medical Tribune 32208 / 32395
Der Verlag ist für die Richtigkeit der Beiträge nicht verantwortlich. Die presserechtliche Haftung liegt bei den jeweiligen Unternehmen.