INTER MEDICAL REPORT

Weniger Volumen für die Applikation – weniger Schmerzen bei der Injektion

Patientenfreundliches Adalimumab-Biosimilar überzeugt mit neuer Formulierung

Der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab zur Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen wird vom Patienten subkutan appliziert, per Fertigpen oder Fertigspritze. Schmerzen bei der Injektion können die Adhärenz und damit den Therapieerfolg beeinträchtigen. Wie stark die Injektionsschmerzen sind, hängt dabei entscheidend von dem zu applizierenden Volumen ab. Nun steht das erste Adalimumab-Biosimilar in einer Konzentration von 40 mg/0,4 ml zur Verfügung, entsprechend dem Adalimumab-Originator. Eine direkte Vergleichsstudie zeigt deutlich: Adalimumab 40 mg/0,4 ml bereitet den Patienten bei der Injektion weniger Schmerzen als Adalimumab 40 mg/0,8 ml.[1]

Der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab ist in der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen seit Langem etabliert, sowohl bei rheumatoiden Krankheitsbildern wie der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondylarthritis und der Psoriasisarthritis als auch bei gastroenterologischen und dermatologischen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn oder der Acne inversa. Inzwischen stehen für eine kostengünstige Therapie zahlreiche Adalimumab-Biosimilars für die Selbstinjektion zur Verfügung, darunter auch CT-P17 (Yuflyma®). Es enthält Adalimumab, wie das von der EU zugelassene Referenz-Adalimumab, in einer Konzentration von 40 mg/0,4 ml, während bei anderen Adalimumab-Biosimilars das Füllungsvolumen doppelt so hoch ist mit 40 mg/0,8 ml. Das hat konkrete Konsequenzen für die Patienten, wie die Ergebnisse von zwei identischen, einfachblinden, randomisierten Studien im Cross-over-Design zeigten.[1]

Auf dem Prüfstand: 40 mg/0,4 ml versus 40 mg/0,8 ml

Studie 1 wurde bei 64 Patienten in Belgien und Tschechien durchgeführt, Studie 2 bei 61 Patienten in Australien, Kanada und Deutschland, jeweils mit dem Originator-Adalimumab. Die Patienten, die an einer rheumatoiden Arthritis litten, waren entweder biologikanaiv oder wurden bereits mit Adalimumab behandelt. Der mittlere injektionsbedingte Schmerz lag, gemessen anhand der VAS (visuellen Analog-Skala; 0–10 cm) bei Einschluss in die Untersuchung ≥ 3 cm. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit 40 mg/0,8 ml oder 40 mg /0,4 ml Adalimumab behandelt. Bei der zweiten Applikation, je nach Regime eine oder zwei Wochen nach der Erstinjektion, erhielten die Patienten die jeweils andere Formulierung. Primärer Endpunkt war der Schmerz direkt nach der Injektion. Das Ergebnis: In beiden Studien spürten die Patienten einen klinisch relevant und statistisch signifikant geringeren akuten Schmerz nach Injektion der 40 mg/0,4 ml-Formulierung im Vergleich zur Applikation des größeren Volumens. Die gepoolten Daten zeigen mit Blick auf die Schmerzhaftigkeit der Injektion einen Vorteil für das kleinere Volumen von 2,48 cm auf der VAS (Abb.).

Fazit der Studie: Adalimumab 40 mg/0,4 ml ist gut verträglich, die Injektion mit einem niedrigeren Schmerz assoziiert als Adalimumab 40 mg/0,8 ml.

Yuflyma® ist derzeit das einzige Biosimilar, das in der neuen, volumenreduzierten Formulierung des Originalpräparats zur Verfügung steht (40 mg in 0,4 ml statt 40 mg in 0,8 ml).

Citrat- und latexfrei

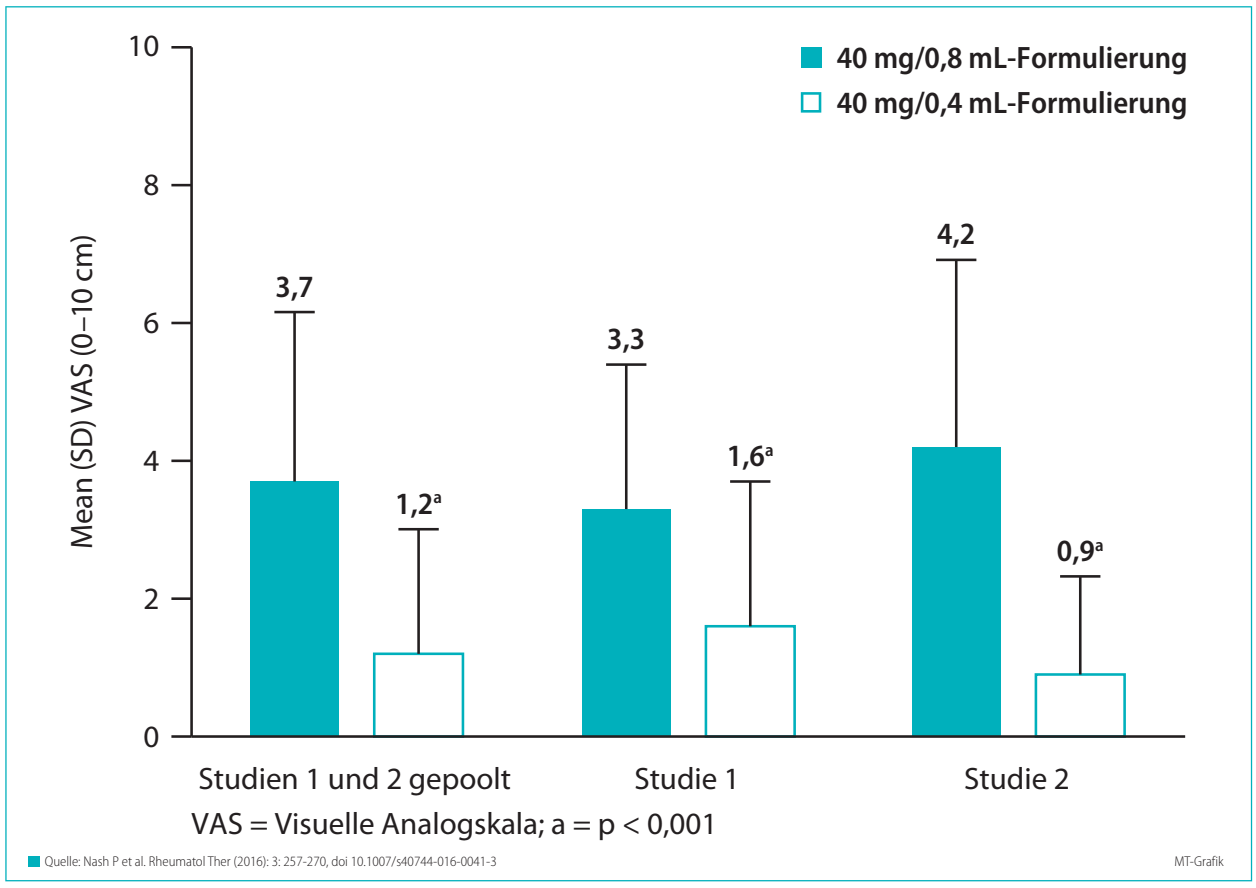
Das volumenreduzierte Adalimumab-Biosimilar (40 mg/0,4 ml) hat noch weitere Vorteile aufzuweisen. Es ist nicht nur volumenreduziert, sondern auch citratfrei. Ein wichtiges Attribut, denn auch andere Eigenschaften tragen zu einer schmerzarmeren Injektion bei: Galenik, Nadelgröße und Wahl des Puffers. Citratfreie Puffer gelten als wichtiger Faktor für verminderten Injektionsschmerz.[1] CT-P17 kann zudem besonders lange ungekühlt gelagert werden, nämlich bis zu 30 Tage bei maximal 25 °C. Und ist damit das einzige verfügbare Adalimumab mit dieser Haltbarkeit. Das ist besonders wichtig, da die Mehrzahl der Patienten ihre Biologika nicht ordnungsgemäß aufbewahrt. 93,3 % der Patienten lagern sie zumindest zeitweise außerhalb der empfohlenen Lagertemperaturen.[2] Auch das Device des Adalimumab-Biosimilars ist anwenderfreundlich. Es ist latexfrei, die Nadel ist dünn (G 29). Und die Applikation per Fertigspritze oder Pen ist einfach. Die unkomplizierte Handhabung, vor allem aber die subkutane Injektion des kleineren Volumens können die Adhärenz durchaus günstig beeinflussen.

Wirksamkeit und Sicherheitsprofil mit dem Originator vergleichbar

Unabdingbar ist bei einem Biosimilar der Vergleich mit dem Originalpräparat mit Blick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. In der Zulassungsstudie[3,4] des Adalimumab-Biosimilars CT-P17 (Adalimumab 40 mg/0,4 ml) konnte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) eine dem Referenz-Adalimumab vergleichbare Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität nach einem Jahr gezeigt werden. Die Details: In der randomisierten doppelblinden Phase-3-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von CT-P17 mit dem Referenz-Adalimumab, bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat, bei Patienten mit mittelschwerer aktiver RA verglichen. In der ersten Behandlungsphase wurden die Patienten mit dem Referenz-Adalimumab oder CT-P17 über 24 Wochen behandelt (n = jeweils 324; ITT-Population). Ab Woche 26 setzten 303 Patienten die Therapie mit CT-P17 fort. Die Patienten der Referenz-Adalimumab-Gruppe wurden erneut randomisiert: 153 behielten weiterhin Referenz-Adalimumab und 151 switchten von Referenz-Adalimumab zu CT-P17. Die Basischarakteristika waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Über 24 Wochen zeigte CT-P17 eine gleichwertige Wirksamkeit. Das ACR20-Ansprechen lag zu diesem Zeitpunkt (primärer Endpunkt) in beiden Gruppen bei 82,7 %.[3] Ein ACR20-Ansprechen zu Woche 52 erreichten 80,5 % unter kontinuierlicher CT-P17-Therapie, 77,8 % unter kontinuierlicher Therapie mit Referenz-Adalimumab und 82,2 % der Patienten, die zu CT-P17 wechselten.[4] Das Sicherheitsprofil war numerisch vergleichbar, auch die Immunogenität. Die mittleren Serumtalspiegel (C_{trough}) von CT-P17 waren mit dem Originatorpräparat vergleichbar, stellenweise etwas höher. Der Anteil der Patienten, die Anti-Drug-Antibodies (ADA) zu Woche 24 aufwiesen, war ebenfalls vergleichbar (28,7 % versus 35,8 %).

Volumenreduzierte Injektion bereitet weniger Schmerz



Weniger Schmerzen an der Injektionsstelle nach Applikation von 40 mg/0,4 ml Adalimumab als nach Applikation von 40 mg/0,8 ml Adalimumab.[1]

1. Nash P et al. Rheumatol Ther 2016; 3 (2): 257-270. doi:10.1007/s40744-016-0041-3
2. Vlieland ND et al. Rheumatology (Oxford) 2016; 55 (4): 704-709. doi:10.1093/rheumatology/kev394
3. Kay J et al. Arthritis Res Ther 2021; 23 (1): 51. Published 2021 Feb 5. doi:10.1186/s13075-020-02394-7
4. Furst DE et al. Rheumatology (Oxford) 2021; keab460. doi:10.1093/rheumatology/keab460

Anwenderfreundliche Applikation per „Klick“

Damit die Therapie zum Erfolg wird, muss der Patient das Biologikum regelmäßig im Abstand von einer oder zwei Wochen subkutan applizieren, und das möglichst fehlerfrei. Besonders einfach ist die Applikation von CT-P17 mit dem Fertigpen, der durch festen Druck auf die Haut ausgelöst wird. Gut hörbare „Klick“-Geräusche zu Beginn und Ende der Injektion leiten den Patienten durch den Injektionsvorgang und machen die Applikation besonders anwenderfreundlich. Der Blick auf ein Kontrollfenster zeigt den Injektionsstatus. Eine Nadelkappe bietet Schutz vor Verletzungen. Vor Beginn der Therapie sollten die Patienten dennoch von Fachpersonal geschult werden. Das gilt für den Fertigpen ebenso wie für die auch verfügbare Fertigspritze.

Fazit für die Praxis

- Die Wirksamkeit von CT-P17, definiert als ACR20-Ansprechrate in Woche 24, war gleichwertig zum Referenz-Adalimumab. Auch nach 52 Wochen waren Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Sicherheitsprofil und Immunogenität von CT-P17 vergleichbar mit dem Referenz-Adalimumab. Dies gilt auch für die Gruppe, die vom Referenz-Adalimumab auf CT-P17 umgestellt wurde.
- Besondere Eigenschaften von CT-P17: volumenreduziert, citratfrei, latexfrei, ungekühlte Lagerung bis zu 30 Tage, anwenderfreundliches Device, dünne Nadel, Applikation per Fertigpen oder Fertigspritze.

Impressum | Idee und Konzeption: Inter Medical Sonderpublikationen · **Redaktion:** Dr. Beate Fessler · Mit freundlicher Unterstützung der Celltrion Healthcare Deutschland GmbH · Medical Tribune Rheumatologie 3/2021 – 34865 · Der Verlag ist für die Richtigkeit der Beiträge nicht verantwortlich. Die presserechtliche Haftung liegt bei den jeweiligen Unternehmen.