DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 53; Ausgabe 07 / 2017

Infliximab versus Biosimilar CT-P13

Infliximab (Remicade®) ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen lösliche und transmembrane Formen des Tumor-Nekrose-Faktors alpha (TNF-α). Er ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Spondylarthritis (M. Bechterew), Rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und chronischer Plaque-Psoriasis (1, 2). Insgesamt bedeutet die Behandlung dieser Erkrankungen mit einem TNF-α-Hemmer einen deutlichen Fortschritt (1). Aber der Zugang zu diesen teuren Biologika ist nicht überall gegeben. Er hängt vom sozioökonomischen Status des Patienten und vom Land ab, in dem er lebt (3, 4). Die Preise der Biosimilars sind teilweise deutlich niedriger als die der Referenzarzneimittel. CT-P13 (Remsima®, Inflectra®), ein Biosimilar zu Infliximab (Remicade®), wurde in Europa 2013 und in den USA 2016 zugelassen. Für die Zulassung wurden Studienergebnisse bei vorbehandelten Patienten mit Spondylarthritis (5) sowie Rheumatoider Arthritis (6) vorgelegt. Die Zulassung erfolgte jedoch – im Rahmen des von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bei Biosimilars angewendeten Verfahrens der Extrapolation – nicht nur für die Behandlung dieser zwei, sondern für alle sechs oben erwähnten Indikationen. Wenn bei Biosimilars eine mit dem Referenzarzneimittel vergleichbare klinische Ähnlichkeit und Wirksamkeit in einer der zugelassenen Indikationen nachgewiesen wurde und keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen, verzichtet die EMA für andere Indikationen des Referenzarzneimittels auf zusätzliche Studien, wenn der relevante Wirkmechanismus und/oder der/die an der extrapolierten Indikationen beteiligte(n) Rezeptor(en) die gleichen sind (7). Dieses Vorgehen der Extrapolation hat vor allem bei Gastroenterologen zu kontroversen Diskussionen geführt (7-9).

Die Kosteneinsparungen der Gesundheitssysteme durch den Ersatz von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars sind erheblich (vgl. 10). Der Frage, ob diese Umstellung ohne negative Konsequenzen für Wirksamkeit und Sicherheit möglich ist, wurde bereits bei vielen Referenzarzneimitteln mit verfügbaren Biosimilars untersucht. Jetzt wurde auch in einer vom norwegischen Gesundheitsministerium finanzierten Studie (NOR-SWITCH) geprüft, ob ein „Switch“ von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar CT-P13 in mehreren Indikationen, für die dieser TNF-α-Hemmer zugelassen ist, Nachteile für die Patienten hat (11).

Die Studie wurde als randomisierte, doppelblinde Phase-IV-Studie mit Parallelgruppen-Design durchgeführt und als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert. Die Patienten wurden über 52 Wochen nachverfolgt. Erwachsene Patienten mit stabiler Erkrankung, die seit mindestens sechs Monaten mit Remicade® behandelt wurden, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Entweder wurde das Referenzarzneimittel weitergeben oder auf CT-P13 umgestellt, ohne die Dosierung zu verändern. Die Daten wurden in 40 norwegischen Behandlungszentren gesammelt. Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte bei den Visiten zur Infusion. Die Zahl der Visiten betrug je

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

nach Indikation pro Patient zwischen 14 (alle 4 Wochen Infusion) und 5 (alle 12 Wochen Infusion). Die Daten wurden von trainierten Studienschwestern oder Ärzten erhoben nach vorgegebenen Fragebögen, die die festgelegten Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien erfassten. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Verschlechterung der Erkrankung. Die statistischen Vorberechnungen ergaben, dass mindestens 394 Patienten per Protokoll in der Studie behandelt werden mussten, um einen 15%igen Toleranzbereich als Hinweis für die Nicht-Unterlegenheit zu belegen, bei einer geschätzten 30%igen Krankheitsverschlechterung in jeder Gruppe.

Ergebnisse: Zwischen Oktober 2014 und Juli 2015 wurden 482 Patienten in die Studie eingeschlossen (241 in jede Gruppe). In die Per-Protokoll-Analyse gingen schließlich 202 Patienten mit Infliximab und 206 mit CT-P13 ein. Von diesen hatten 155 (32%) Morbus Crohn, 93 (19%) Colitis ulcerosa, 91 (19%) Spondylarthritis, 77 (16%) Rheumatoide Arthritis und 65 (13%) Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis. Bei 53 (26%) der Patienten, die mit Infliximab weiterbehandelt wurden, und bei 60 (30%) der Patienten, die nach der Therapie mit dem Referenzarzneimittel das Biosimilar CT-P13 erhielten, kam es zu einer Verschlechterung der zuvor genannten Erkrankungen (angepasste Differenz: -4,4%; 95%-Konfidenzintervall = CI: -12,7-3,9). Die Analyse der Subgruppen ergab bei keiner der Erkrankungen eine Unterlegenheit des Biosimilars. Eine vollständige Remission wurde bei 123 (61%) der Patienten in der Infliximab-Gruppe und bei 126 (61%) in der CT-P13-Gruppe erreicht. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich: Schwere Nebenwirkungen traten bei 24 (10%) Patienten unter dem Referenzarzneimittel auf und bei 21 (9%) unter dem Biosimilar. Auch die Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren in beiden Gruppen gleich (4% vs. 3%).

Es gibt inzwischen mehr als 30 randomisierte Switch-Studien mit Crossover-Design bei unterschiedlichen Biosimilars. In keiner dieser klinischen Studien, die den Switch einer laufenden Therapie mit einem biologischen Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar untersucht haben, ist ein (signifikanter) Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar festgestellt worden, so auch nicht bei einer weiteren Studie, die den Switch von Infliximab auf ein Biosimilar untersucht hat (CT-P13 bei Rheumatoider Arthritis; 12). Auch die Ergebnisse der NOR-SWITCH-Studie unterstützen die Annahme, dass ein Switch bei bereits mit dem Referenzarzneimittel therapierten Patienten möglich ist, ohne die Wirksamkeit und die Sicherheit der Therapie mit Biologika zu beeinträchtigen.

Fazit: Eine norwegische Studie zeigt, dass Patienten, die im Rahmen zugelassener Indikationen mit dem TNF-α-Hemmer Infliximab behandelt wurden, bei der Umstellung auf das preisgünstigere Biosimilar CT-P13 hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen keine Nachteile hatten.

Literatur

1. Kuek, A., etal.: Postgrad. Med. J.2007, **83**, 251. Link zur Quelle
2. https://www.fachinfo.de/suche/fi/007371 Link zur Quelle
3. Anonymus:Lancet 2017, **389**, 1860. Link zur Quelle
4. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/ pilot-prequalification-biosimilars/en/ Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

5. Park, W., et al.:(PLANETAS = **P**rogrammeeva**L**uating the **A**utoimmune disease i**N**v**E** stigationaldrug c**T**-p13 in **AS** patients): Ann. Rheum. Dis. 2013, **72**, 1605. Link zur Quelle
6. Yoo, D.H., et al.:(PLANETRA = **P**rogrammeeva**L**uating the **A**utoimmune disease i**N**v**E** stigationaldrug c**T**-p13 in **RA** patients). Ann. Rheum. Dis. 2013, **72**, 1613. Link zur Quelle
7. Weise, M., etal.: Blood 2014, **124**, 3191. Link zur Quelle
8. Danese,S., et al.: J. Crohns Colitis 2013, **7**, 586. Link zur Quelle
9. Ben-Horin,S., et al.: Clin.Gastroenterol. Hepatol. 2016, **14**, 1685. Link zur Quelle
10. AMB2014, **48**, 79. Link zur Quelle
11. Jørgensen, K.K.,et al. (NOR-SWITCH):Lancet 2017, **389**, 2304. Link zur Quelle
12. Yoo,D.H., et al. (PLANETRA = **P**rogram eva**L**uating the **A**utoimmune disease i**N**v**E** stigationalDrug c**T**-p13 in **RA**): Ann. Rheum. Dis.2017, **76**, 355. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.