

Der Weg zur Zulassung

In einer umfassenden Prüfung wurde festgestellt, dass Amgevita® Biosimilarität zum RP in Bezug auf physikochemische und biologische Eigenschaften aufweist.⁷

In der Folge fanden Phase-3-Studien in zwei Indikationen statt: rheumatoide Arthritis (RA) und chronische Plaque-Psoriasis.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Vergleichsstudie wurde über 26 Wochen das RP von Adalimumab mit Amgevita® verglichen. Teilnehmer waren PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer RA, die trotz Methotrexat weiterhin aktiv waren. Der primäre Endpunkt war das ACR-20-Ansprechen zu Woche 24.⁸ 526 PatientInnen wurden randomisiert, 494 beendeten die Studie. Das ACR-20-Ansprechen zu Woche 24 wurden von 74,6% unter Amgevita® und von 72,4% unter dem Originator erreicht. Damit war die Biosimilarität anhand der vordefinierten Kriterien erfüllt. Auch die Veränderungen im DAS28-CRP-Score sowie im ACR-50- und ACR-70-Ansprechen waren zwischen den Gruppen vergleichbar.⁸

In einer bis Woche 72 laufenden offenen Verlängerungsstudie zeigte Amgevita® anhaltende Wirksamkeit ohne neue Sicherheitssignale.⁸ Die Phase-3-Studie zur Psoriasis (PsO) randomisierte PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-PsO und lief über 52 Wochen. Der primäre Endpunkt war das Ansprechen im „Psoriasis Area and Severity Index“-Score (PASI) zu Woche 16. Hier zeigte sich unter Amgevita® eine Verbesserung um 80,9%, unter dem Adalimumab-Referenzprodukt um 83,1%, womit die Biosimilarität nachgewiesen war.¹⁰



Jene 308 PatientInnen, die zu Woche 16 eine PASI-Verbesserung $\geq 50\%$ erreicht hatten, konnten an der zweiten Studienphase bis Woche 52 teilnehmen. Jene PatientInnen, die von Anfang an Amgevita® erhalten hatten, setzten diese Therapie fort. Die PatientInnen, die von Anfang an das Adalimumab-RP bekommen hatten, wurden rerandomisiert, sodass drei Gruppen entstanden: Amgevita®/Amgevita® (n=152), Adalimumab-RP/Amgevita® (n=77) und Adalimumab-RP/Adalimumab-RP (n=79).¹¹

Die Prozentsätze der PASI-Verbesserung zu Woche 16, 32 und 50 waren zwischen den drei Gruppen vergleichbar und lagen zwischen 85,8 und 88,2%. Auch zwischen den Raten der PASI-50-, -75-, -90- und -100-Responder fanden sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Gleiches galt auch für die Flächenveränderung der betroffenen Körperareale. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Amgevita® im Sinne der Extrapolation für alle Indikationen, die auch das Adalimumab-RP besitzt, zugelassen.¹²

LITERATUR:

1. Markus, R et al.: Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs* 2017;31(3):175-187. doi:10.1007/s40259-017-0218-5
2. European Medicines Agency (EMA): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMP/42832/2005 Rev. 1. 30.11.2013
3. Ventola, CL: Biosimilars: part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P* 2013;38(5):270-87
4. Rojas-Chavarro, L-F und De Mora, F: Extrapolation: Experience gained from original biologics. *Drug Discovery Today* 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.006
5. Amgevita®: das Adalimumab-Biosimilar von Amgen. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* 2018;(Spezial, Dezember)
6. European Medicines Agency (EMA): Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare providers. Zuletzt aufgerufen: 2021/06/25
7. Liu, J et al.: Assessing Analytical Similarity of Proposed Amgen Biosimilar ABP 501 to Adalimumab. *BioDrugs* 2016;30(4):321-38. doi:10.1007/s40259-016-0184-3
8. Cohen, S et al.: Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1679-1687. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210459
9. Cohen, S et al.: ABP 501 biosimilar to adalimumab: final safety, immunogenicity, and efficacy results from an open-label extension study. *EULAR* 2017. Abstract #SAT0171.
10. Papp, K et al.: Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1093-1102. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.014
11. Papp, K et al.: Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177(6):1562-1574. doi:10.1111/bjd.15857
12. Amgevita® Injektionslösung 40mg. Fachinformation, aktuelle Version

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

FACHKURZINFORMATION:

AMGEVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / AMGEVITA 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. AMGEVITA 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 20/40 mg Adalimumab in 0,4 ml (50 mg/ml)/0,8 ml (50 mg/ml) Lösung. Jeder Einzeldosis-Fertipen enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml (50 mg/ml) Lösung. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Saccharose, Polysorbit 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis; AMGEVITA wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben; Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. AMGEVITA kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. AMGEVITA reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Juvenile idiopathische Arthritis:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; AMGEVITA wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. AMGEVITA kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht. **Enthesitis-assoziierte Arthritis:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. **Axiale Spondyloarthritis:** Ankylosierende Spondylitis (AS); AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS; AMGEVITA ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. **Psoriasis-Arthritis:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. AMGEVITA reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa):** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen. **Morbus Crohn:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Uveitis:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroiden angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist. **Uveitis bei Kindern und Jugendlichen:** AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor- α -blockierende Antikörper, ATC-Code: L04AD4. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe BV, 4817 Zix, Greda, NL. Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Informationen:** Juli 2021. **Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

AT-AMB-0721-00009

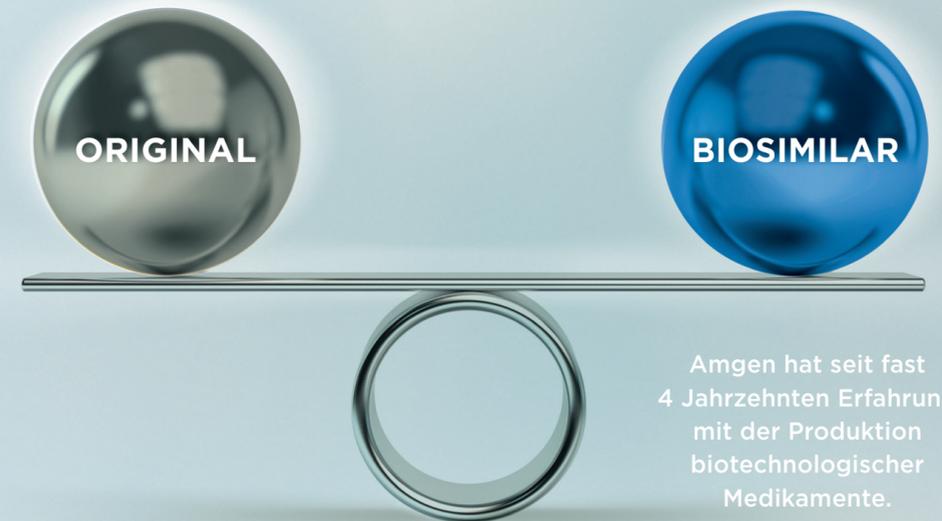
AMGEN GmbH

Franz-Josefs-Kai 47
1010 Wien
Austria

Telefon: +43 (0)1 50217
Internet: amgen.at



AMGEVITA® das Adalimumab- Biosimilar



Amgen hat seit fast
4 Jahrzehnten Erfahrung
mit der Produktion
biotechnologischer
Medikamente.



Mit der Einführung der sogenannten Biologika begann, mit entsprechender Verzögerung, auch die Ära der Biosimilars.

Biologika sind in der Regel monoklonale Antikörper, die sich gegen ein wichtiges Target, wie z.B. TNF- α , richten und gezielt nur gegen dieses Target wirken. Mit dem Ablauf der ersten Biologika-Patente eröffnete sich, analog zu anderen Medikamenten, die Möglichkeit der Zulassung von Nachahmerprodukten.



Biosimilars sind keine Generika

Die Nachahmerprodukte für *small molecules*, also Medikamente mit relativ geringer Molekülgröße und bis ins Detail bekannter Molekularstruktur, sind als Generika bekannt und stellen identische Reproduktionen des jeweiligen Wirkmoleküls dar.

Eine solche identische Nachahmung ist jedoch bei Biologika nicht möglich, weil es sich hier um sehr große, komplexe Proteine handelt, deren Struktur durch den Produktionsprozess (dessen Details in der Regel Firmengeheimnis bleiben) entscheidend mitbestimmt wird.

Die vollkommene molekulare Identität eines Biologika-Nachahmerprodukts kann also nicht erreicht werden und wird auch gar nicht angestrebt. Was vielmehr angestrebt wird, ist *Biosimilarität*, d.h. ausreichende Ähnlichkeit mit dem Originatorprodukt (das zumeist als *Referenzprodukt*, kurz RP, bezeichnet wird).¹ Die zuständigen Behörden wie die EMA oder die FDA in den USA haben schon vor Jahren entsprechende Leitlinien zur Definition, Herstellung und Zulassung von Biosimilars herausgegeben, denn auch der Zulassungsprozess für ein Biosimilar unterscheidet sich von jenem für ein neues Medikament, aber auch von jenem für ein Generikum – er wird als *comparability exercise* bezeichnet und umfasst sowohl nicht-klinische als auch klinische Studien. Dabei muss sich laut EMA die Ähnlichkeit auf die Qualitätscharakteristika, die biologische Aktivität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Produkts erstrecken.²

Einer der Gründe für die Einführung von Biosimilars sind die Kosten. Zwar ist die Herstellung eines Biosimilars erheblich teurer als jene eines Generikums; dennoch kann aufgrund des gegenüber der Entwicklung des Originatorprodukts verringerten Aufwands das Biosimilar letztlich zu einem günstigeren Preis angeboten werden als das Referenzprodukt und entlastet somit das Gesundheitssystem.³

Extrapolationsprinzip inzwischen akzeptiert

Unter *Extrapolation* versteht man die Zulassung eines in irgendeiner wesentlichen Weise (*major change*) veränderten Biologikums in Indikationen, in denen die neue Version nicht explizit klinisch getestet wurde. Dies kann in zwei Situationen auftreten: einerseits bei Veränderungen in Formulierung und Produktionsprozess eines Originatorprodukts, andererseits bei der Einführung eines Biosimilars zum RP.⁴

Wenn *major changes* an einem Originatorprodukt vorgenommen werden, können sich daraus pharmakokinetische und auch pharmakodynamische Veränderungen ergeben, was unter Umständen klinische Vergleichsstudien zwischen dem alten und dem neuen, veränderten Produkt erforderlich macht.

„Dabei muss sich laut EMA die Ähnlichkeit auf die Qualitätscharakteristika, die biologische Aktivität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Produkts erstrecken.“²

Allerdings müssen in einem solchen Fall nicht alle für den Originator zugelassenen Indikationen überprüft werden. Vielmehr sucht man in solchen Fällen eine möglichst sensitive und homogene Population aus, um bestimmte Schlüsselindikationen zu überprüfen.

Zeigen sich keine relevanten klinischen Unterschiede, so wird die Zulassung des veränderten Biologikums auf alle bestehenden Indikationen ausgedehnt – man spricht von Extrapolation.⁴



Die Vorstellung, dass dieses Extrapolationsprinzip in analoger Weise auch bei der Einführung von Biosimilars zur Anwendung kommen kann, wurde anfangs in der medizinischen Fachwelt eher abgelehnt. Inzwischen scheint es jedoch bei den Zulassungsbehörden ebenso wie in der klinischen Fachwelt durchaus akzeptiert zu sein.⁵

Dies erscheint deshalb gerechtfertigt, weil die Methoden zum Beweis der Biosimilarität genau die gleichen sind wie jene, die eine alte mit einer neuen, veränderten Version eines Originatorprodukts vergleichen. In beiden Fällen findet eine *comparability exercise* statt, deren genaue Schritte ohnehin in jedem Einzelfall von der zuständigen Behörde festgelegt werden müssen.⁴ Die EMA betont, dass es sich bei der Extrapolation nicht um eine neue Vorgangsweise handelt, sondern um ein gut fundiertes wissenschaftliches Prinzip, wann immer es um Veränderungen von Biologika geht.⁶

Natürlich gibt es Grenzen, die einer Extrapolation gesetzt sind. So kann z.B. die Immunogenität eines Biologikums nicht ohne weiteres extrapoliert werden, weil sie nicht nur vom Produkt, sondern auch von einer Reihe weiterer Faktoren abhängt.⁶

Amgen – Erfahrung mit Biosimilars

Die Firma Amgen hat seit fast vier Jahrzehnten Erfahrung mit der Produktion biotechnologischer Medikamente gesammelt. Diese Erfahrung kam auch dem Biosimilar-Programm von Amgen zugute. Dieses Programm umfasst zehn Biosimilars, von denen drei – Biosimilars zu Adalimumab, Bevacizumab und Trastuzumab – von der EMA bereits zugelassen sind.

„Seit 1. März 2019 befindet sich Amgevita® mit einem IND-Vermerk im grünen Bereich des Erstattungskodex“

Neben dem entsprechenden Know-How muss ein Biosimilarproduzent auch über eine weitere Eigenschaft verfügen: Zuverlässigkeit im Bezug auf die Lieferfähigkeit. Amgen verfügt über ein großes Netzwerk an Produktionsanlagen in Europa und den USA, wodurch jederzeit eine zuverlässige Versorgung sichergestellt ist.

Amgevita® – nachgewiesene Biosimilarität

Seit März 2017 ist das Adalimumab-Biosimilar von Amgen unter dem Handelsnamen Amgevita® in der EU zugelassen. Seit November 2018 ist das Medikament in Österreich verfügbar und seit 1. März 2019 befindet es sich mit einem IND-Vermerk im grünen Bereich des Erstattungskodex des Hauptverbands der Österreichischen Sozialversicherungsträger.



Der Indikationstext gibt vor, dass die Erstverordnung durch den entsprechenden Facharzt (je nachdem ob Rheumatologie, Dermatologie, Gastroenterologie oder Ophthalmologie) unter Angabe der jeweiligen Indikation zu erfolgen hat. Dieser Text ist identisch mit jenem, der auch in der Vergangenheit bei der Verordnung von Biologika dieser Klasse gegolten hat.

