

Rationale Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms

Chemisch ähnlich – klinisch gleich: das neue Trastuzumab-Biosimilar

Biosimilars haben in die rationale – also kosteneffektive – Therapie zahlreicher Erkrankungen Einzug gehalten, auch in der Onkologie. Aber was genau macht ein Biosimilar im Vergleich zum Biologikum aus? Wie wird ein Biosimilar zugelassen und wie wirkt es? Am Beispiel des neuen Trastuzumab-Biosimilars Ogivri® in der Indikation „HER2-positives Mamma- und Magenkarzinom“ erläutert der folgende Artikel alle wichtigen Details dazu.

Acetylsalicylsäure hat als konventioneller chemischer Wirkstoff eine Molekülmasse von 50 Dalton (Da). Ein monoklonaler Antikörper hingegen kann aus 1.300 Aminosäuren bestehen und 150.000 Da Molekülmasse aufweisen. Daraus lässt sich leicht ableiten, dass ein konventioneller chemischer Wirkstoff leicht „nachzubauen“ ist, so wie es bei Generika seit vielen Jahrzehnten der Fall ist. Biosimilars, Nachfolgepräparate der Originatoren-Biologika, sind aufgrund des komplexen Produktionsprozesses aber nicht 1:1 „kopierbar“: Die Herstellung von Biologika und Biosimilars ist ein vielstufiger biologischer Prozess, der immer einer gewissen Mikroheterogenität (Mikrovariabilität) unterliegt. Interessant dabei ist, dass es auch bei der Produktion eines Biologikums eines Herstellers zu Unterschieden zwischen den Chargen kommt (Batch-to-batch-Variabilität).

Ähnlich, aber nicht identisch

Biosimilars sind deshalb dem Originator-Biologikum chemisch ähnlich, aber nicht identisch. Aber welche Auswirkungen hat das auf die klinische Wirksamkeit und Sicherheit? Diese Frage wird stets in einem aufwändigen Zulassungsprozess der Biosimilars untersucht. Dabei nehmen Biosimilars den umgekehrten Weg des Referenzwirkstoffs: Im Vordergrund steht bei ihnen die Analytik und die exakte biochemische Charakterisierung (z.B. Aminosäuresequenz, Proteinfaltung, biologische Aktivität). Klinische Studien, die beim Referenzarzneimittel den Schwerpunkt der Entwicklung darstellen, erfolgen beim Biosimilar in geringerem Umfang. Dabei muss das Biosimilar die Ähnlichkeit und Gleichwertigkeit zum Referenzarzneimittel in

Bezug auf alle klinischen Parameter wie Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und Immunogenität unter Beweis stellen. Dieser Nachweis erfolgt in einer Indikation, wobei die klinischen Daten dann auf alle Indikationen des Referenzarzneimittels nach wissenschaftlich etablierten Prinzipien extrapoliert werden. Dies bezieht sich auch auf Kombinationstherapien, z.B. mit Pertuzumab.⁴

Klinische Studien zum Trastuzumab-Biosimilar erfolgreich

In zwei klinischen Studien wurde das Trastuzumab-Biosimilar MYL-14010 (Ogivri®) evaluiert. In der pharmakokinetischen Phase-I-Bioäquivalenzstudie wurde Ogivri® randomisiert mit den Originator-Trastuzumabs aus den USA und der EU bei 132 gesunden männlichen Probanden verglichen.¹ Das Ergebnis: MYL-14010 bewies sich als gut verträglich und zeigte eine Pharmakokinetik und ein Sicherheitsprofil, das mit dem US- und EU-Trastuzumab vergleichbar war.

In der Phase-III-Äquivalenzstudie HERITAGE wurde das Biosimilar randomisiert bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom untersucht.² 230 Patientinnen erhielten MYL-14010 und 228 den Wirkstoff des Originators (jeweils zusammen mit einem Taxan). Die objektive Ansprechrage lag nach 24 Wochen mit Ogivri® bei 69,6% und mit dem Originator-Trastuzumab bei 64,0% (95% KI 57,81%-70,26%). Der Unterschied lag somit innerhalb der zuvor festgelegten Äquivalenzgrenze. In Woche 48 zeigten sich auch in allen anderen untersuchten klinischen sekundären Endpunkten keine signifikanten Unterschiede (Zeit bis zur Progression, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben).

Biocon: Biosimilar-Expertise

Das Trastuzumab-Biosimilar Ogivri® wird von Biocon in Indien produziert. Biocon ist u.a. auf die Herstellung von Biosimilars spezialisiert. Neben Ogivri® werden auch Biosimilars für die Indikationen Diabetes und Immunologie produziert. Die Herstellung ist von zahlreichen Ländern zertifiziert, u.a. von den USA, Australien, Japan und der EU.

Biosimilar im Früh- und metastasierten Stadium?

In die o.g. Studie wurden ausschließlich Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (MBC: metastatic breast cancer) eingeschlossen. Zahlreiche andere Biosimilar-Studien erfolgten jedoch an Patientinnen im Frühstadium (EBC: early breast cancer). Daher untersuchte eine Risikoverhältnis-Wirksamkeitsstudie, die auf dem ESMO 2018 präsentiert wurde, ob sich die Behandlungseffektivität zwischen diesen beiden Patientengruppen unterscheidet.³ Man fand, dass die pathologische Komplettremissionsrate bei EBC-Patientinnen unter Chemotherapie plus Trastuzumab höher war gegenüber einer Monotherapie (Risikoverhältnis von 2,07); ein vergleichbares Risikoverhältnis konnte bei der objektiven Ansprechrage bei MBC-Patientinnen mit 1,92 gezeigt werden. Unabhängig vom Setting weist Trastuzumab also eine vergleichbare Wirksamkeit auf. Insgesamt werteten die Autoren dies als weiteren Hinweis, dass das Prinzip der Extrapolation klinisch valide ist und auch auf Patientinnen mit frühem bzw. metastasiertem Brustkrebs anwendbar ist.

Literatur

[1] Waller CF et al., Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 2336-43; [2] Rugo HS et al., JAMA 2017; 317: 37-47; [3] Rugo HS et al., Poster 324P, ESMO 2018 (European Society for Medical Oncology); [4] EMA assessment report Perjeta. 2012

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Berichterstattung: Dr. med. Christian Bruer
Druck: Vogel Druck, Höchberg; © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der
Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung
Bad Homburg