

# Biosimilare Antikörper – Evidenz und praktischer Einsatz

G. Heinrich, J. Schilling, C. Kurbacher, S. Wagner.

**Monoklonale Antikörper sind für die Therapie von Mamma-, Ovarial- und Zervixkarzinomen bereits seit dem Jahr 2000 in der EU zugelassen. Beginnend mit Trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®) haben sich mittlerweile Pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®), Bevacizumab (anti-VEGF, Avastin®) und Denosumab (anti-RANK-Ligand, XGeva®, Prolia®) in der Behandlung etabliert und sind in Deutschland zugelassen. Die Patente laufen nun – beginnend mit Herceptin® – ab.**

Herzuma®, Ontruzant® und Kanjinti® sind biosimilare Antikörper des Originalpräparats Herceptin®. Alle 4 Präparate sind in Europa für die Behandlung des HER2-überexprimierten oder -genamplifizierten frühen und metastasierten Mammakarzinoms und metastasierten Magenkarzinoms zugelassen. Ein weiteres Biosimilar von Trastuzumab – PF-05280 – ist zur Zulassung bei der EMA eingereicht. Aufgrund des komplexen Herstellungsvorganges und der Molekülstruktur sind die biosimilaren Antikörper zwar nicht mit den Originalpräparaten identisch, aber innerhalb der vordefinierten Grenzen für Wirksamkeit und Sicherheit ähnlich. Dies führte teilweise zu Verunsicherungen in der Neu- und Weiterverordnung dieser Präparate. Der folgende Artikel soll die Begrifflichkeit verdeutlichen, die aktuelle Studienlage darstellen sowie konkrete Empfehlungen für die Praxis bieten.

Biosimilare Antikörper werden wie Biosimilars aus lebenden Organismen gewonnen. Aufgrund des noch komplexeren Moleküls (Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur) und des aufwendigen, diversifizierten Produktionsprozesses der verschiedenen Antikörper ergeben sich hinsichtlich der Proteinexpression und der biochemischen Eigenschaften leichte Änderungen. Selbst innerhalb eines Originalproduktes kann es bei gleichen Herstellungsabläufen zu minimalen Modifikationen in der endgültigen chemischen Struktur kommen. Die Entwicklung neuer Nachweisverfahren ermöglicht die detaillierte Molekülanalyse, z.B. der Aminosäuresequenzen oder Glykolysierungen im Antikörper. Dies ermöglicht eine genaue Beschreibung der Antikörper und ihrer Biosimilare.

Innerhalb der EU existiert seit 2005 eine Richtlinie, welche die Zulassung biosimilarer Medikamente reguliert. 2012 erfolgte die Ergänzung um die Richtlinie zur Entwicklung und Zulassung biosimilarer Antikörper.

Die nach dieser Richtlinie durchgeführten Zulassungsstudien werden von den Herstellern bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA eingereicht. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (CHMP) bewertet die Studienergebnisse und gibt die Empfehlung zur Zulassung oder notwendigen Zusatzuntersuchungen des zuzulassenden Medikamentes. Drei der Trastuzumab-Biosimilars haben mit Stand vom 06.06.2018 den Zulassungsprozess vollständig durchlaufen.

58

## Begriffserklärung und gesetzliche Regelungen

Generika sind Arzneistoffe, die durch ihre Molekülstruktur definiert sind und sich vollkommen gleichen (z.B. Nolvadex® und generisches Tamoxifen).

Biosimilars sind Nachahmerprodukte biotechnologisch hergestellter Pharmazeutika. Aufgrund ihrer komplexeren Molekülstruktur und des biologischen Herstellungsvorganges, z.B. unterschiedlicher Organismen bei der Proteinexpression, sind Biosimilars mit dem Originalpräparat nicht vollständig identisch und unterscheiden sich in definierter Weise (z.B. Neulasta® und Lonquex®).

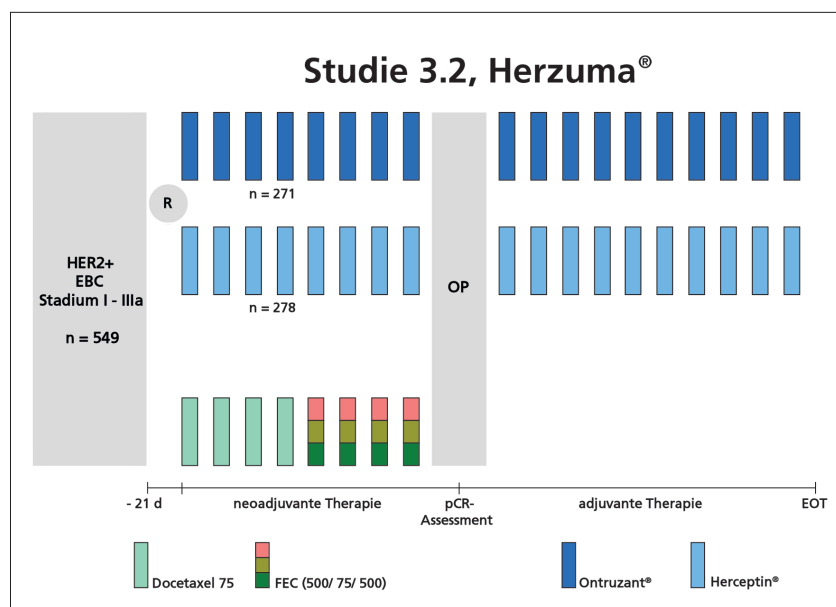


Abb. 1: Studiendesign.

## Evidenz

### Herzuma® von Mundipharma/Celltrion

Die doppelblinde, prospektiv 1:1 randomisierte Multicenter-Studie 3.2 untersuchte an 549 Patientinnen Herzuma® (Prüfsubstanzname CT-P6, n=271) gegen Herceptin® (n=278) im neoadjuvanten (8 Zyklen q3w) und adjuvanten (10 Zyklen q3w) Setting (Abb. 1). Die neoadjuvante Therapie bestand aus 4 Zyklen Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von 4 Zyklen FEC (5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>/Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup>/Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen.

Primäres Studienziel war die Ermittlung der Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) im neoadjuvanten Setting, sekundäre Kriterien Gesamtansprechrate (ORR), krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) sowie Sicherheit von CT-P6, insbesondere kardial. Außerdem wurde die Pharmakokinetik beider Substanzen im Studienverlauf untersucht. Die Follow-up-Periode ist für 3 Jahre festgelegt.

Die pCR-Rate war mit 46,8% (Herzuma®) und 50,4% (Herceptin®) äquivalent, ebenso das sekundäre Zielkriterium ORR mit 87,1% (Herzuma®) und 86,3% (Herceptin®). Die Rate an schweren Protokollverletzungen war mit 3,8% niedrig.

### Ontruzant® von Samsung Bioepis

Die doppelblinde, prospektiv 1:1 randomisierte Multicenter-Studie SB3-G31-BC untersuchte an 875 Patientinnen Ontruzant® (Prüfsubstanzname SB3, n=437) gegen Herceptin® (n=438) im neoadjuvanten (8 Zyklen q3w) und adjuvanten (10 Zyklen q3w) Setting. Die neoadjuvante Chemotherapie bestand aus 4 Zyklen Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen FEC (500/75/500 mg/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen.

Primäres Studienziel war die Ermittlung der pCR-Rate im neoadjuvanten Setting, sekundäre Zielkriterien die klinische Ansprechrate (CRR), das ereignisfreie Überleben (EFS) und OS von Ontruzant® im Vergleich zu Herceptin®. Außerdem wurde die vergleichbare Sicherheit, insbesondere kardial, die

Pharmakokinetik und Immunogenität untersucht.

Es wurden in der SB3-G31-BC-Studie eine vergleichbare Wirkstoffkonzentration von Ontruzant® und Herceptin® im Körper erzeugt. Nach 14 Monaten war das EFS mit 94% (Ontruzant®) und 93% (Herceptin®) vergleichbar. Damit wird der Unterschied der pCR-Rate (keine invasiven Tumorzellen in Tumor und lokalen Lymphknoten) von 52% (Ontruzant®) und 42% (Herceptin®) relativiert.

Kritisch muss die hohe Zahl von mind. einer schwerwiegenden Protokollverletzung in insgesamt 50,6% der Patientinnen genannt werden.

### Kanjinti® von AMGEN

Die doppelblinde, prospektiv 1:1 randomisierte Multicenter-Studie LILAC untersuchte an 725 Patientinnen Kanjinti® (Prüfsubstanzname ABP 980, n=364) gegen Herceptin® (n=361) im neoadjuvanten (4 Zyklen q3w) und adjuvanten (1 Jahr ab 1. Antikörpergabe q3w) Setting. Die neoadjuvante Therapie musste mind. 4 Zyklen einer Anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (EC) enthalten haben, gefolgt von Paclitaxel (4 Zyklen 175 mg/m<sup>2</sup> q3w oder 12 Zyklen 80 mg/m<sup>2</sup> q1w).

Primäres Studienziel war die Ermittlung der pCR-Rate im neoadjuvanten Setting, sekundäre Kriterien EFS, OS sowie Sicherheit, insbesondere kardial. Außerdem wurde die Pharmakokinetik beider Substanzen und die Häufigkeit der Anti-Drug-Antibodies (ADA) und neutralisierende Antikörper im Studienverlauf untersucht. Eine Besonderheit war der Single-Switch-Vergleich von Trastuzumab neoadjuvant auf ABP 980 adjuvant (n=171) mit dem Trastuzumab-Arm (n=171). Die Follow-up-Periode ist für 16 Monate festgelegt.

Die pCR-Rate war mit 47,8% (ABP 980) und 41,8% (Herceptin®) äquivalent, ebenso die sekundären Zielkriterien EFS mit 94,2% (ABP 980) und 96,5% (Herceptin®). Hinsichtlich der Nebenwirkungen (alle AEs und AEs 3/4) waren beide Substanzen im Studienverlauf vergleichbar.

ADA lagen im Single-Switch-Vergleich mit 2,3% (Trastuzumab → ABP 980) und 1,2% (Trastuzumab) sehr niedrig, neutralisierende Antikörper

wurden in keinem der beiden Arme nachgewiesen. Am 30.05.2018 erhielt ABP 980 von der EMA die Zulassung.

### PF-05280014 von PFIZER

Die doppelblinde, prospektiv 1:1 randomisierte Multicenter-Studie REFLECTIONS B327-02 untersuchte an 707 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in der Firstline-Therapie mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für mind. 18 Wochen das biosimilare Trastuzumab PF-05280014 gegen Herceptin®.

Primäres Studienziel war die Ermittlung der ORR, sekundäre Zielkriterien das PFS (1 Jahr), die Ansprechdauer (DoR), OS (1 Jahr) von PF-05280014 im Vergleich zu Herceptin®. Außerdem wurde die Pharmakokinetik und Immunogenität (ADA und neutralisierende Antikörper) untersucht.

Die sekundären Zielkriterien waren äquivalent: PFS 56% (PF-05280014) vs. 52% (Herceptin®), 1-Jahres-OS 88,8% (PF-05280014) vs. 88,0% (Herceptin®).

Die neoadjuvante, doppelblinde, prospektiv randomisierte REFLECTIONS B327-04-Studie verglich an 226 Probandinnen mit 6 Zyklen Carboplatin AUC 6 und Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> q3w PF-05280014 vs. Herceptin®. Primäres Zielkriterium ist die Ermittlung der konstanten Wirkspiegelkonzentration im 5. Zyklus, sekundäre Studienziele sind die Wirkstoffkonzentrationen in allen Zyklen, die pCR-Rate, die OR sowie Inzidenz von ADA und neutralisierenden Antikörpern. In der neoadjuvanten REFLECTIONS B327-04 wurden zwischen dem biosimilarem Trastuzumab und dem Original Herceptin® keine signifikanten Unterschiede in Effektivität, Sicherheit, Immunogenität und Pharmakogenetik ermittelt. PF-05280014 ist momentan bei der EMA zur Zulassung eingereicht.

### Praktische Erwägungen

Auf der Basis der vorliegenden Studien und der extrapolierten Indikationsstellung und Zulassung können die zugelassenen Antikörper analog zu Herceptin® eingesetzt werden. Die EMA argumentiert bei der Zulassung von Ontruzant® und Herzuma®, dass aufgrund des Status als Biosimilar Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der biosimilaren Antikörper nicht

allesamt wiederholt werden müssen, da diese bereits für Herceptin® durchgeführt wurden. Deshalb wurden Daten aus einzelnen Indikationsbereichen der Zulassungsstudien auf die (neo)adjuvante und metastasierte Situation übertragen. Ähnlich wurde bei vielen anderen onkologischen Präparaten verfahren.

Allerdings erlaubt die Diversität der biosimilaren Antikörper – bedingt durch verwendete Organismen und verschiedene Aufbereitungsschritte – keine unkritische Übertragung der Eigenschaften zwischen Original-Trastuzumab und deren Nachahmerprodukten. Weiterhin stehen Studien, welche die Kombinationen aus Herceptin® und Perjeta® mit biosimilaren Analogprodukten durchführten, bisher aus. Die EMA erlaubt den Einsatz von Ontruzant® und Herzuma® auch lediglich in Kombination mit Chemotherapie bei frühem und mit Chemotherapie und Aromatasehemmern bei metastasiertem Brustkrebs. Für eine Kombination Trastuzumab-Pertuzumab mit biosimilaren Antikörpern besteht bisher keine Evidenz oder konkrete Empfehlung. Ob die bisher zugelassene

Antikörperkombination mit den Originalpräparaten Herceptin® und Perjeta® oder eine Kombination von biosimilarem Trastuzumab mit Perjeta® verwendet wird, liegt momentan in der Entscheidung des Behandlers.

### Zusammenfassung

Die neue Vielfalt der Antikörper und ihrer biosimilaren Abkömmlinge fordert vom Behandler neue Sorgfalt in der Indikationsstellung und im Einsatz. Inzwischen liegen für 4 biosimilare Trastuzumab-Präparate evidente Phase-III-Studiendaten für den (neo)adjuvanten und metastasierten Einsatz vor. Gemäß europäischer Richtlinie wurden die Daten für den Einsatz in der

(neo)adjuvanten und metastasierten Situation extrapoliert. Für einen Wechsel zwischen originalem und biosimilarem Trastuzumab unter laufender anti-HER2-Therapie liegen bisher nur Daten aus der LILAC-Studie (Herceptin® neoadjuvant → Kanjinti® adjuvant) vor. Im Rahmen von Phase-IIIb-/IV- und Registerstudien müssen zukünftig Nebenwirkungen der biosimilaren Antikörper in den zugelassenen Therapsiesituationen erfasst und kommuniziert werden.

Literatur beim Autor.

### AUTOR

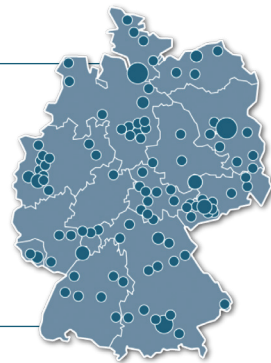
**Dr. med. Georg Heinrich**  
Vorstand BNGO e.V.,  
Schriftführer

Gynäkologisch-Onkologische  
SP-Praxis, Brustzentren HELIOS  
Bad Saarow und Frankfurt (Oder)  
Domgasse 1, 15517 Fürstenwalde  
E-Mail: g.heinrich@bngo.de



### BNGO e.V.

Geschäftsstelle  
Friedenstraße 58  
15366 Neuenhagen  
Tel.: 03342/42689 -70  
Fax: 03342/42689 -80  
E-Mail: info@bngo.de  
Internet: www.bngo.de



Lesen Sie den ausführlichen Text mit den zugelassenen Indikationen unter [www.med4u.org/13468](http://www.med4u.org/13468) oder durch Scannen des QR-Codes.