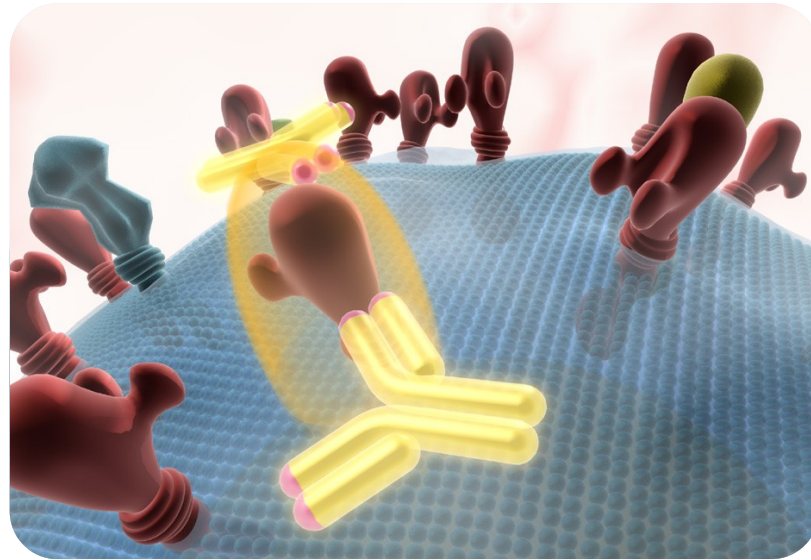


Biosimilars: Die Sicht der Ärzte (am Beispiel von Trastuzumab)



Veranstaltung für Patientenselbsthilfegruppen, Roche Diagnostics
GmbH, Penzberg, 06.11.2013

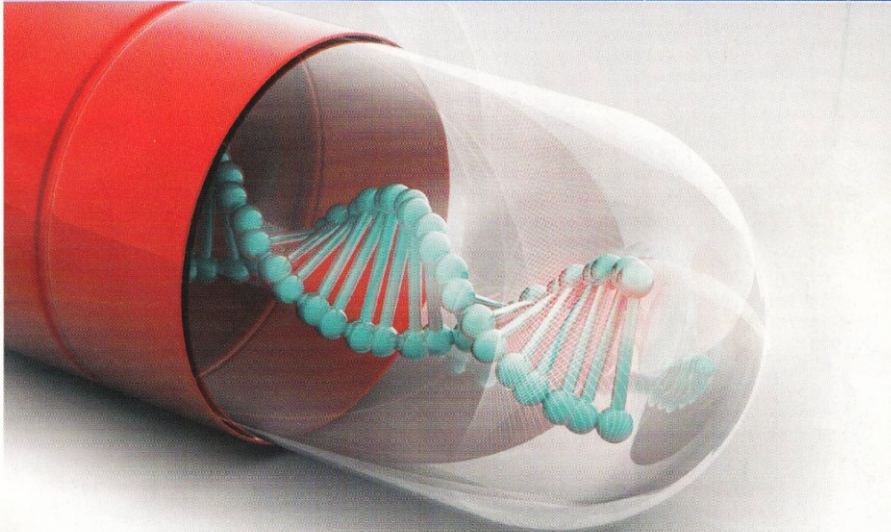
PD Dr. M. Thill

**Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Brustzentrum**

**AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS
Frankfurt am Main**



AGAPLESION
MARKUS KRANKENHAUS



Personalisierte Medizin **Fortschritt** oder **falsches Versprechen?**

Zertifizierte Fortbildung: Erbliche Herzrhythmusstörungen – Indizien erkennen Seite 623

Patientenrechtegesetz: Kodifizierung ohne Gewinn an Rechtssicherheit Seite 1614

www.aerzteblatt.de

DÄB, 16.09.2011

m a m a z o n e M A G
Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V.

Gießkannenprinzip ade? Personalisierte Medizin – Zwischen „one size fits all“ und Maßanfertigung

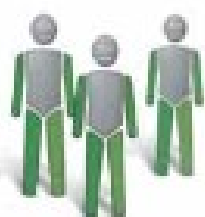
- 37 Patientenrechtegesetz
Mehr Patientenrechte – neue Ärztepfllichten?
- 41 Rückrufaktion für Brustimplantate
Gefährliches Silikon in der Brust



Krebspatienten
mit z. B.
Dickdarmkrebs



Therapie



Wirkung



keine Wirkung



unerwünschte
Nebenwirkungen

Krebspatienten
mit z. B.
Dickdarmkrebs



Blut-, DNA-, Urin- und Gewebeanalyse



Biomarkerdiagnostik



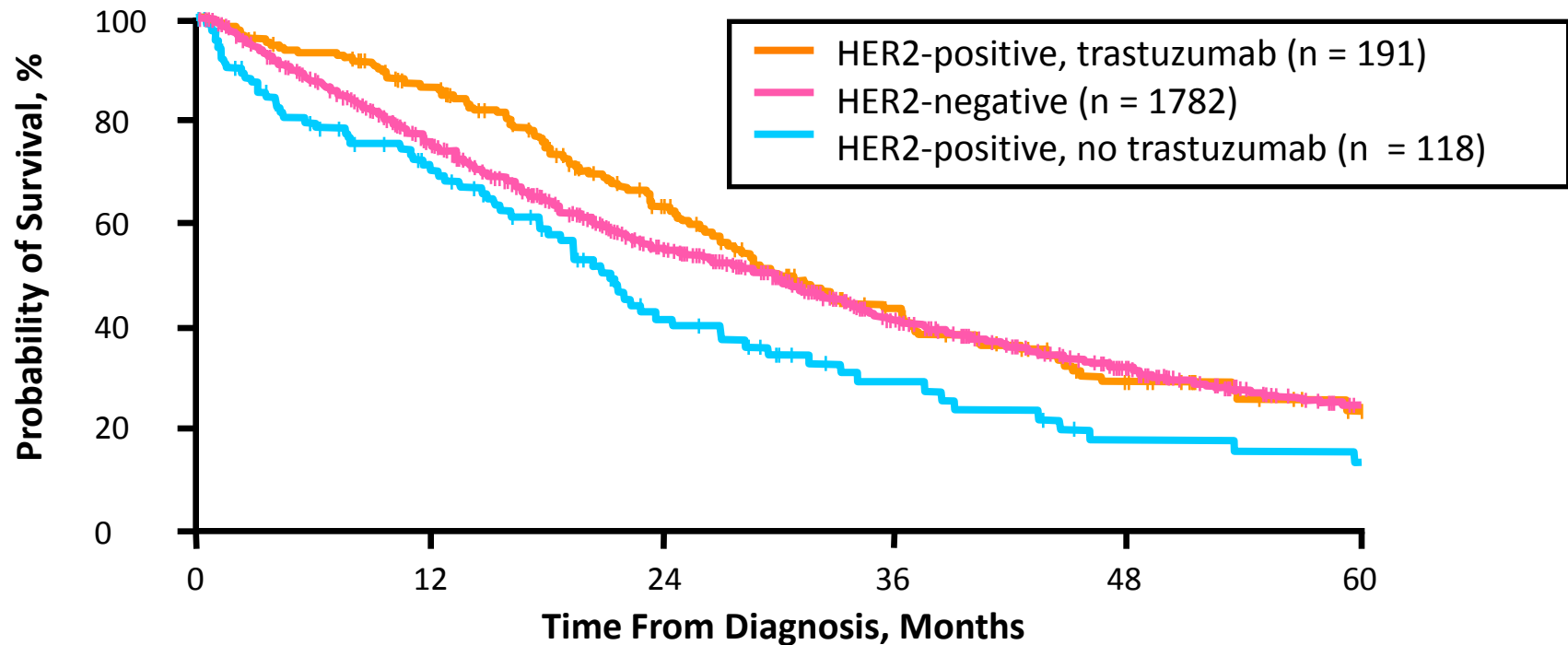
Therapie



Wirkung



Trastuzumab hat die natürlich Geschichte des HER2-positiven Tumors verändert



Trastuzumab – ein langer Weg von der Entdeckung des Targets bis zur Zulassung

HERA 2y results
at ESMO

Erste EU Zulassung von Herceptin in der metastasierten Situation im Jahre 2000

Neoadjuvant
NOAH (Gianni et al)

ToGA gastric trial
(Van Cutsem et al)

Cloning of HER-2
(Semba et al, Coussens
et al)

Adjuvant trials: NSABP B-31,
NCCTG-N9831 (Ramon et al)
HERA (Piccart et al)



Komplexität von Biologika und therapeutischen Antikörpern

und therapeutischen Antikörpern

Definitionen

Generikum

Kopie eines chemisch hergestellten Arzneimittels nach dessen Patentablauf.

Biologikum

Wirkstoff, der von lebenden Organismen produziert wird und nicht chemisch synthetisiert werden kann; biotechnologisch hergestelltes Medikament.

Biosimilar

Nachbau (ähnlich, „similar“) eines Original-Biologikums nach dessen Patentablauf. In der EU sind 13 Biosimilars mit tlw. mehreren Markennamen zugelassen.

Biosimilarer Antikörper

Nachbau (ähnlich, „similar“) eines Original-Antikörpers nach dessen Patentablauf. Der erste biosimilare Antikörper (Infliximab) wurde im September 2013 von der EMA zugelassen. Biosimilare Antikörper für onkologische Indikationen sind zu Zeit in der Entwicklung.



Generika, Biosimilars & biosimilare Antikörper

Unterschied in Größe & Komplexität

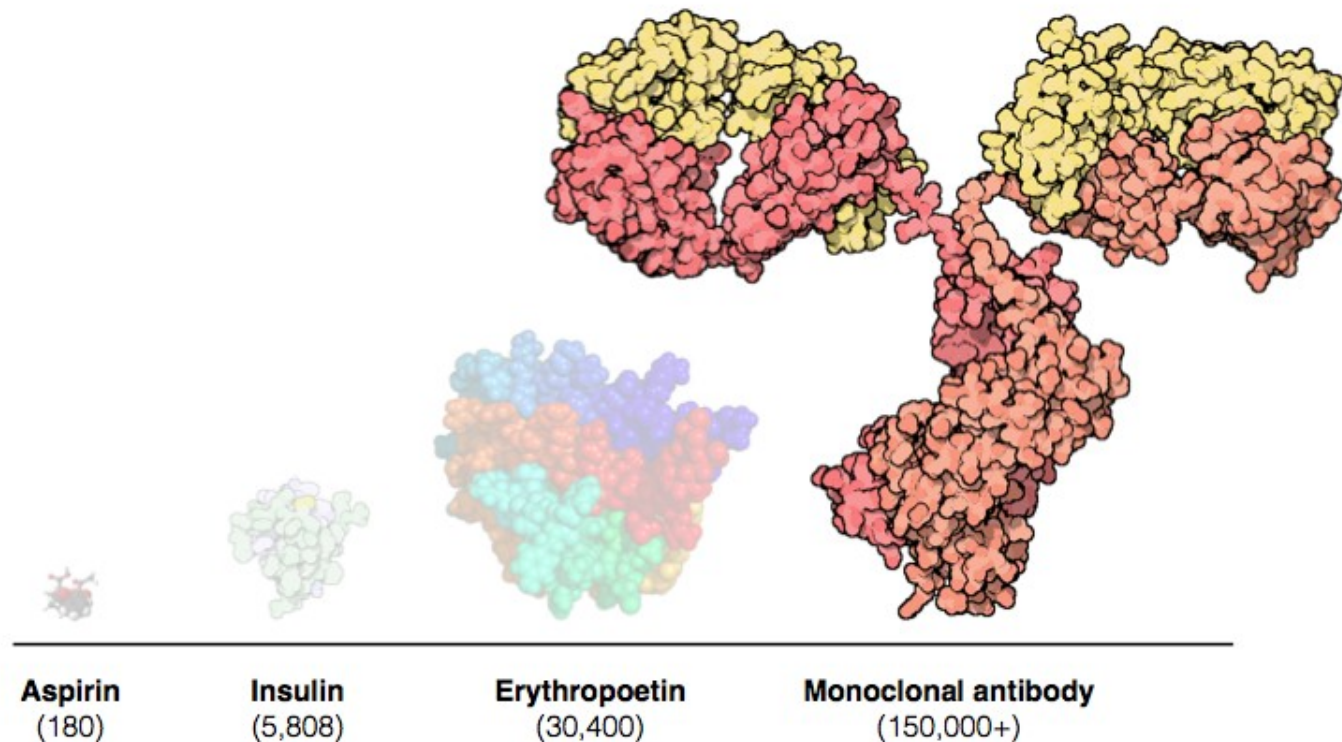
	Kleines chemisch hergestelltes Molekül (niedermolekular)	Großes biotechnologisch hergestelltes Molekül	Sehr großes biotechnologisch hergestelltes Molekül [z.B. MabThera]
Größe	z.B. Aspirin 21 Atome	z.B. Wachstumshormon, Erythropoietin ~ 3.000 Atome	Antikörper ~ 25.000 Atome
Herstellung	Synthetisch chemisch	durch lebende Organismen (Zellen)	durch lebende Organismen (Zellen)
Struktur & Funktion	• klein • einfach • homogen	• groß • komplex • heterogen	• sehr groß • hochkomplex • heterogen
Nachbau	• einfach • exakte Kopie	• aufwändig • ähnlicher Nachbau	• sehr aufwändig • ähnlicher Nachbau



Generika, Biosimilars & biosimilare Antikörper

Unterschied in Größe & Komplexität

Not all biologics are created equal

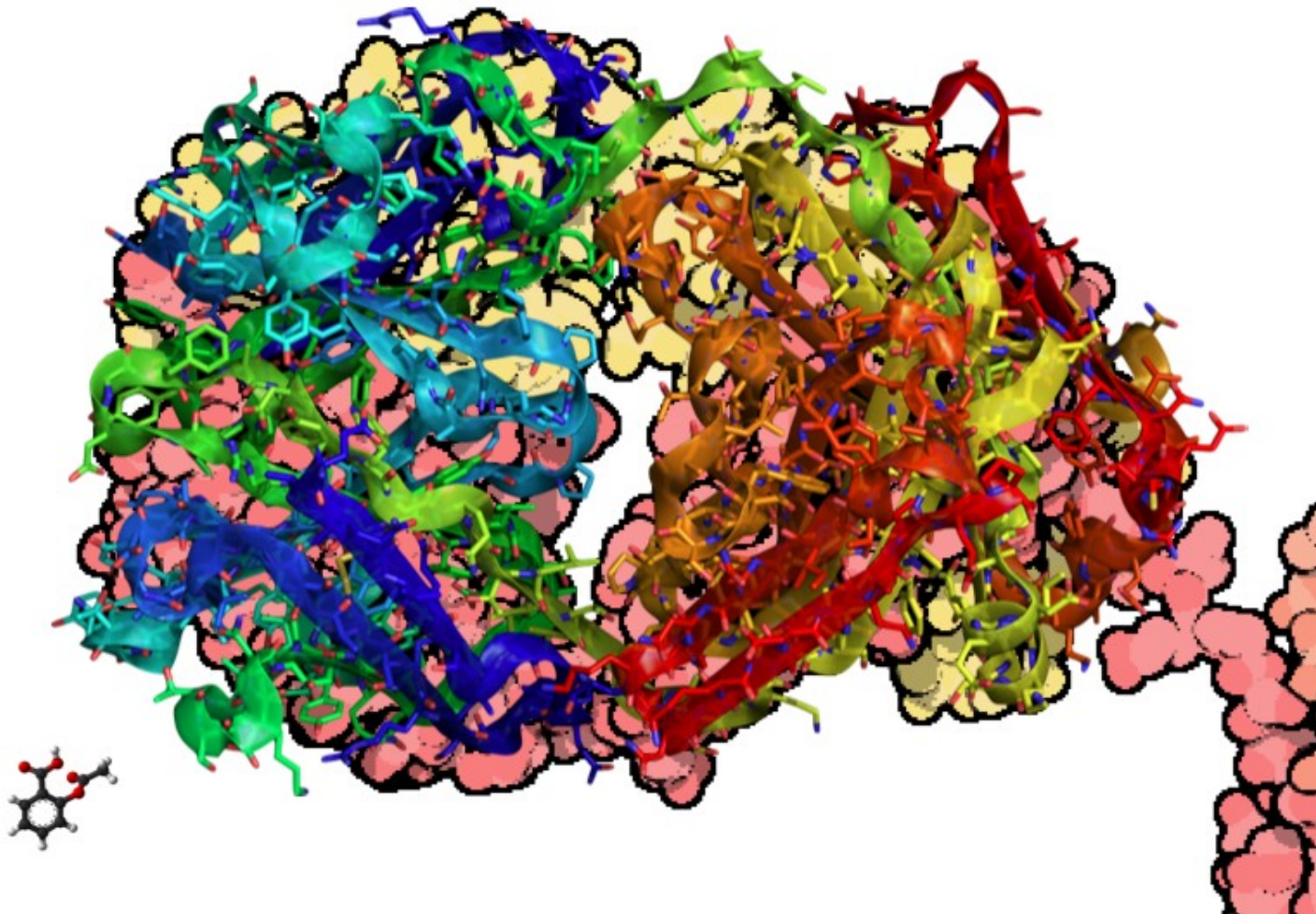


Revers, L. & Furczon, E. (2010) An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: What are they and where do they come from? *Can. Pharm. J.* **143**:134.



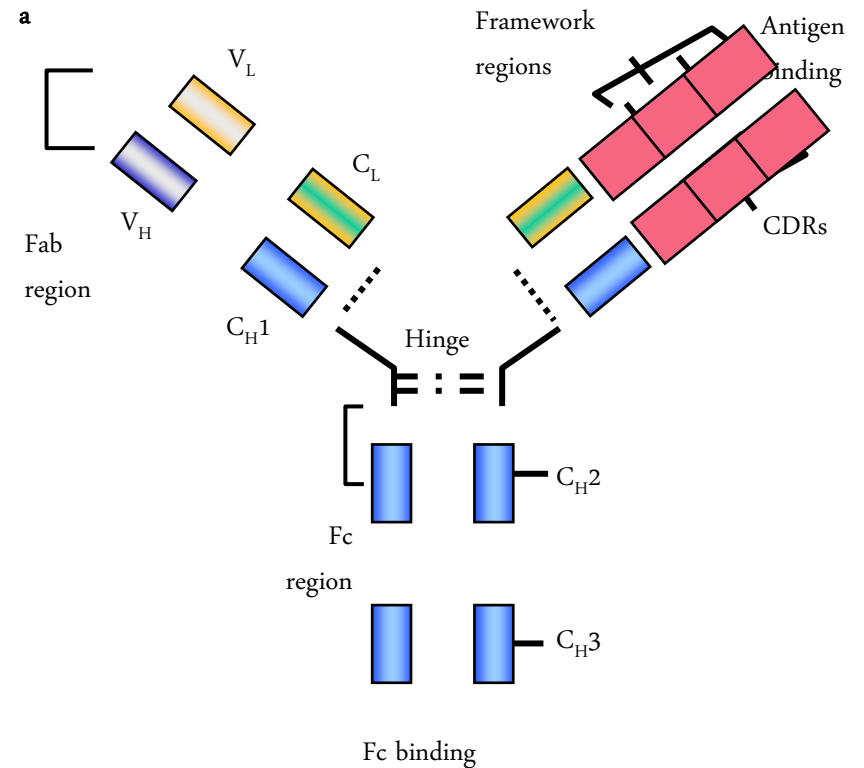
Generika, Biosimilars & biosimilare Antikörper

Unterschied in Größe & Komplexität



Monoklonale Antikörper

Struktur & Funktion



Regulatorische Rahmenbedingungen

Regulatorische
Rahmenbedingungen



Unterschiedliche regulatorische Rahmenbedingungen für Original-Antikörper und biosimilare Antikörper

	Für den Original-Antikörper gilt:	Für biosimilare Antikörper gilt:
Anforderung an Zulassungsstudien	- Nachweis von Sicherheit & Wirksamkeit - Grundlegendes Prinzip zur Zulassung eines Original-Antikörpers ist der Patientennutzen „patient benefit“	- Nachweis der Vergleichbarkeit zum Original - Anforderung in EMA-Guideline* formuliert “The guiding principle is to demonstrate similar efficacy and safety compared to the reference medicinal product, not patient benefit per se, which has already been established by the reference medicinal product.” - Wirksamkeit & Sicherheit werden erst nach Zulassung empirisch erhoben (durch NW-Meldungen von Ärzten)
Studienumfang	- umfangreiche Wirksamkeits-, präklinische und klinische Prüfungen - große Patientenzahl	- von Fall zu Fall individuell je näher präklinische Daten (Pharmakodynamik & Pharmakokinetik) dem Original, desto weniger Nachweis an klinischen Daten notwendig - kleinere Patientenzahl
Studienendpunkte	Relevante klinische Endpunkte [z.B. Onkologie: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben]	Surrogat-Marker [z.B. Onkologie: Ansprechrate]
Extrapolation	nicht möglich für jede Indikationserweiterung (weiteres/r Krankheitsgebiet, -stadium oder -bereich) und jede Linie (z.B. First Line) ist eine eigene Zulassungsstudie erforderlich	möglich Eine Biosimilar-Zulassung in einem bestimmten Krankheitsgebiet könnte automatisch für alle zugelassenen Indikationen, Linien etc. des Originals gelten (keine zusätzlichen Studien erforderlich).

European Medicines Agency (EMA):

Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf

M.Thill



Regulatorische Rahmenbedingungen

Verkürzte Zulassungswege für biosimilare AK

**Klassischer
Zulassungsweg für
Originalsubstanzen**

Nachweis von
„patient benefit“

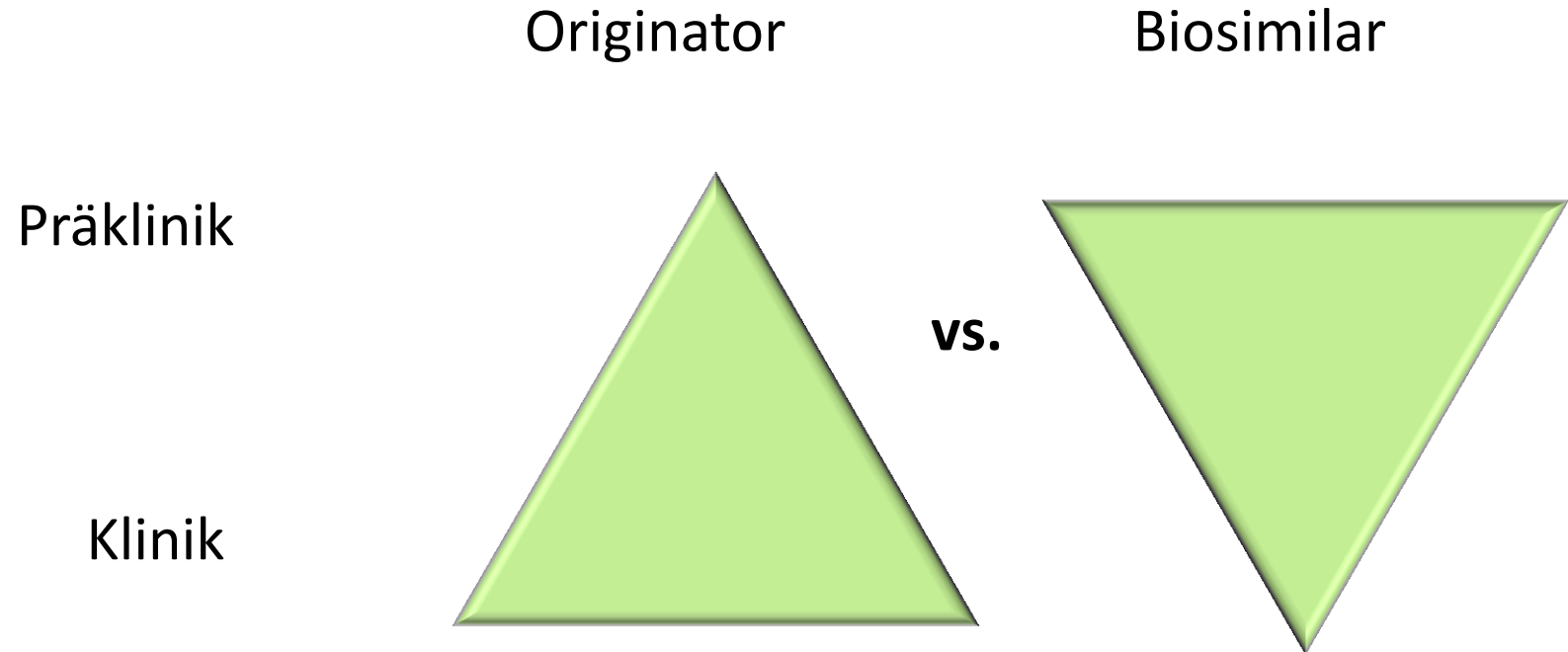
**Verkürzter
Zulassungsweg für
biosimilare
Antikörper**

Nachweis von
„Similarität“



Regulatorische Rahmenbedingungen

Studienumfang



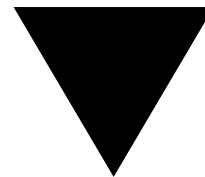
Pharmakovigilanz – Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln

von Arzneimitteln

Patientensicherheit

zusätzliche Überwachung biosimilarer AK

- Die Zulassung des biosimilaren Antikörpers beruht auf der Vergleichbarkeit zum Original (**verkürzter** Zulassungsweg)
- Um angesichts einer deutlich eingeschränkten Datenlage sicherstellen zu können, dass das Nutzen-Risiko-Profil eines biosimilaren Antikörpers richtig beurteilt wird, ist ein **Risikomanagement-Plan** erforderlich.
- Die Erhebung des Sicherheitsprofils erfolgt somit größtenteils **NACH** der Zulassung.
- Zusätzlich wird die Packung/Packungsbeilage biosimilarer Antikörper eine neue Pharmakovigilanz Kennzeichnung enthalten
 - Schwarzes Symbol für
„**Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung**“



Regulatorische und rechtliche Vorgaben - *Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln*

WHO-Richtlinie

Biosimilare Antikörper erhalten den **gleichen INN** wie die entsprechenden Originator-Substanzen

EU-Verordnung 1235/2010

Pharmakovigilanzvorschriften zum Schutz der öffentlichen Gesundheit

- Verknüpfung zwischen Nebenwirkungen und Arzneimittel muss **eindeutig** sein
- Im Sinne der Patientensicherheit muß die **eindeutige** Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln gewährleistet sein



Nur möglich, wenn der INN den pharmazeutischen Wirkstoff **eindeutig** benennt
Bei niedermolekularen Wirkstoffen und deren pharmako-chemisch **identischen** Nachahmern (Generika) i.d.R. möglich
Bei biosimilaren Wirkstoffen garantiert nur der Handelsname die **eindeutige** Identifizierbarkeit

Konsequente Verwendung der Handelsnamen

- Differenzierung zwischen dem Originatorpräparat **Herceptin**[®] und den biosimilaren Nachahmerprodukten
 - eindeutige Zuordnung von medizinisch-wissenschaftlichen Daten in Publikationen und Leitlinien (evidenzbasierte Medizin)
 - eindeutige Zuordnung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der klinischen Anwendung (Pharmakovigilanz)
 - eindeutige Rückverfolgbarkeit im Sinne der Patientensicherheit
- nur durch klare und eindeutige Benennung des Originatorpräparates **Herceptin**[®] mit Handelsnamen möglich



Konsequenz der EMA für die Pharmakovigilanz

Nur der Handelsname ermöglicht eindeutige Rückverfolgbarkeit

FACHINFORMATION

MabThera[®]



4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

(Erweiterung der Herceptin Fachinformation um diesen Passus in Q4/ 2013)



Extrapolation

Beispiel einer Extrapolation

Erster zugelassener biosimilarer mAb: Infliximab

- Originator: Remicade® (Infliximab), Patentablauf EU Februar 2015
- EMA erteilte im September 2013 die volle Zulassung für ein biosimilares Infliximab (CT-P13 von Celltrion)
 1. Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew): Phase I Daten (Pharmakokinetik)
 2. Rheumatoide Arthritis: Phase III Daten (Äquivalenz in Wirksamkeit)
 3. Morbus Crohn
 4. Colitis ulcerosa
 5. Psoriasis
 6. Psoriasisarthritis

keine klinischen Daten mit biosimilarem Infliximab generiert, Zulassung erfolgt aber über **Extrapolation**
- identischer INN für Originator und Biosimilar: Infliximab
- identische Fachinformationen für Originator und biosimilares Infliximab
 - Originator Remicade® (Hersteller/Vertrieb: MSD)
 - biosimilare Marke Inflectra® (Vertrieb: Hospira)
 - biosimilare Marke Remsima® (Hersteller/Vertrieb: Celltrion)



Was bedeutet Extrapolation?

Anzahl Patienten in Herceptin Phase III Studien

Frühes Mammakarzinom		Metastasiertes Mammakarzinom		Metastasiertes Magenkarzinom / GEJ
Neoadjuvant	Adjuvant	Firstline	furtherline	Firstline
235	13585*	539**	172	594

*=5102+3222+3160+2101

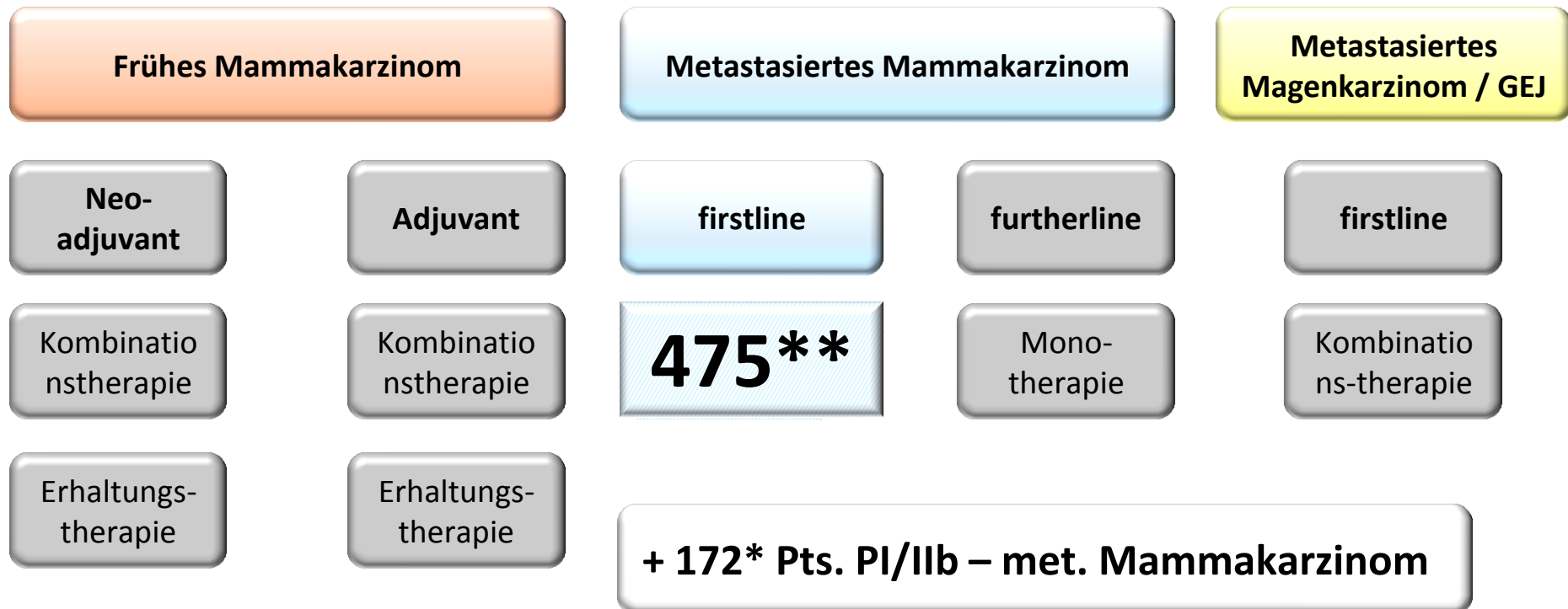
**=145+186+208

Patienten in Zulassungsstudien Herceptin (Phase III) [Stand: Juni 2013]



Was bedeutet Extrapolation?

Studienprogramm Celltrion CT-P6 (biosimilares Trastuzumab) / Phase III-Studie



**Zulassung von CT-P6 durch Extrapolation auf alle Herceptin-Indikationen möglich
(analog zum regulatorischen Vorgehen bei Infliximab)**



Nachweis der Ähnlichkeit („Similarität“)

Beispiel: Biosimilares Trastuzumab (CT-P6)

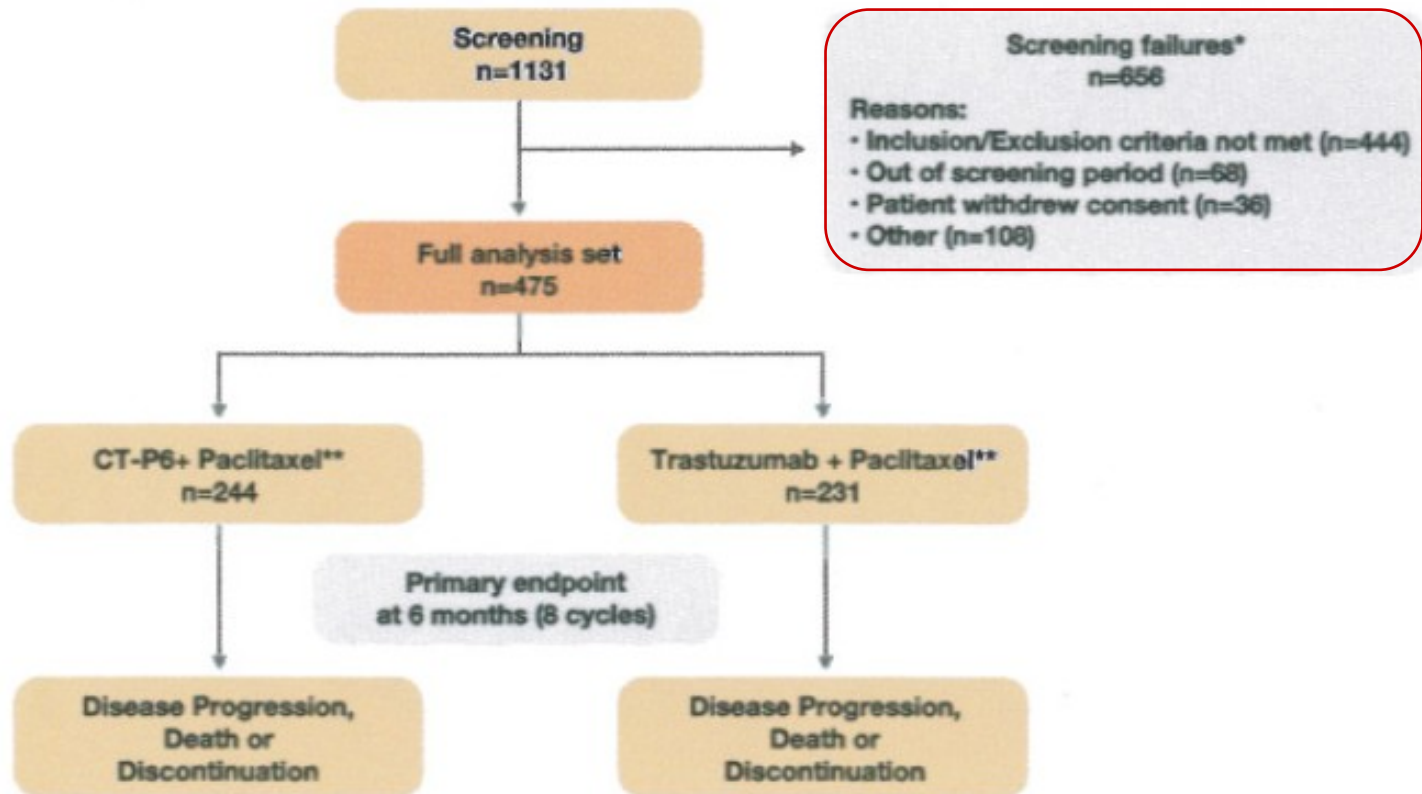
- Phase 3 Zulassungsstudie: Äquivalenzstudie (**Äquivalenzkorridor $\pm 15\%$**)
- Ziel: Nachweis der Ähnlichkeit
 - es soll kein Patientennutzen gezeigt werden, sondern „Similarität“ im Vergleich zum Originator (Herceptin)
- N= 475 Patientinnen (davon n= 174 aus Phase I Studie)
 - Länder: Südkorea, Ukraine, Rumänien, Russland, Weißrussland, Georgien, Indien, Philippinen
- Wirksamkeit:
 - **Primärer Endpunkt: ORR (innerhalb 6 Monate)**
 - Sek. Endpunkt: TTP
- Sicherheit:
 - Sek. Endpunkt: Kardiotoxizität
 - Tert. Endpunkt: AE und SAE Häufigkeit



CT-P6 (biosimilares Trastuzumab) Phase III Studie – COMPARE

Double-blind, randomized, parallel group, phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer (MBC) as first-line treatment.

Figure 1. Study design



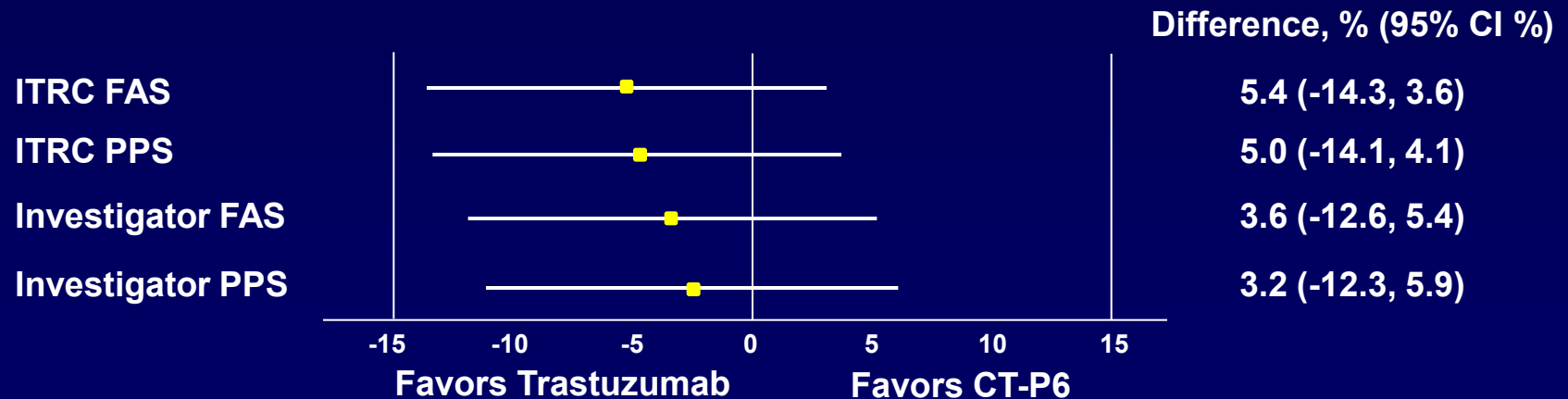
* Potentially ineligible 82 patients were excluded from analyses.

** CT-P6/trastuzumab: 8 mg/kg IV loading (day 1), followed by 6 mg/kg every 3 weeks, Paclitaxel : 175 mg/m² IV every 3 weeks



Compare: Overall Response Rate

	ITRC		Investigator	
	CT-P6 + Paclitaxel (n = 244)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 231)	CT-P6 + Paclitaxel (n = 244)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 231)
Complete response	9 (3.7%)	4 (1.7%)	12 (4.9%)	6 (2.6%)
Partial response	129 (52.9%)	139 (60.2%)	146 (59.8%)	152 (65.8%)
Stable disease	49 (20.1%)	38 (16.5%)	61 (25.0%)	56 (24.2%)



FAS, Full analysis set; PPS, per protocol patients set

Difference in proportion of complete response or partial response. Confidence interval estimated using the exact method.

Fazit

- **Zur Studie:**

- Primärer Endpunkt erreicht (aber bis zu 15% weniger Ansprechen)
- Sekundäre Endpunkte wenig aussagekräftig dargestellt: TTP in der Responder Gruppe, Kardiotoxizität
- Keine Immunogenitätsdaten präsentiert

- **Unsere Bewertung der Studie:**

- ORR gilt als sensitiver Endpunkt, erlaubt aber keine Aussage über PFS oder OS der Patientinnen -> zeigt keinen **Patienten Benefit**
- Es wurde nicht die sensitive Patientenpopulation untersucht, die eine **Extrapolation** (z.B. in die Adjuvanz) erlauben würde.



Immunogenität

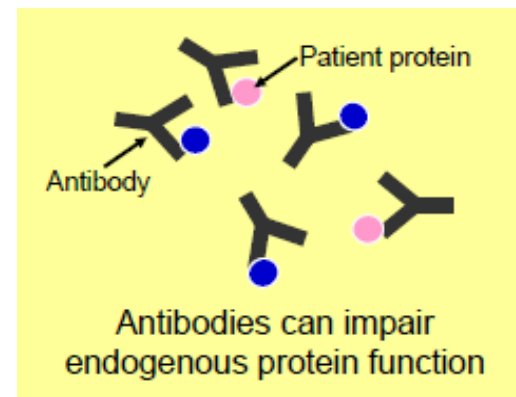
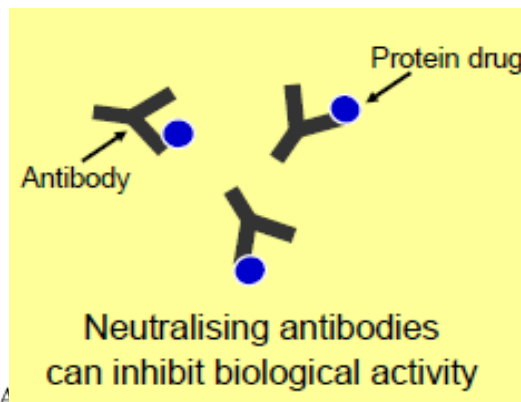
**Bedeutung klinischer Studien
zur Bewertung der Sicherheit**

zur Bewertung der Sicherheit

Immunogenität

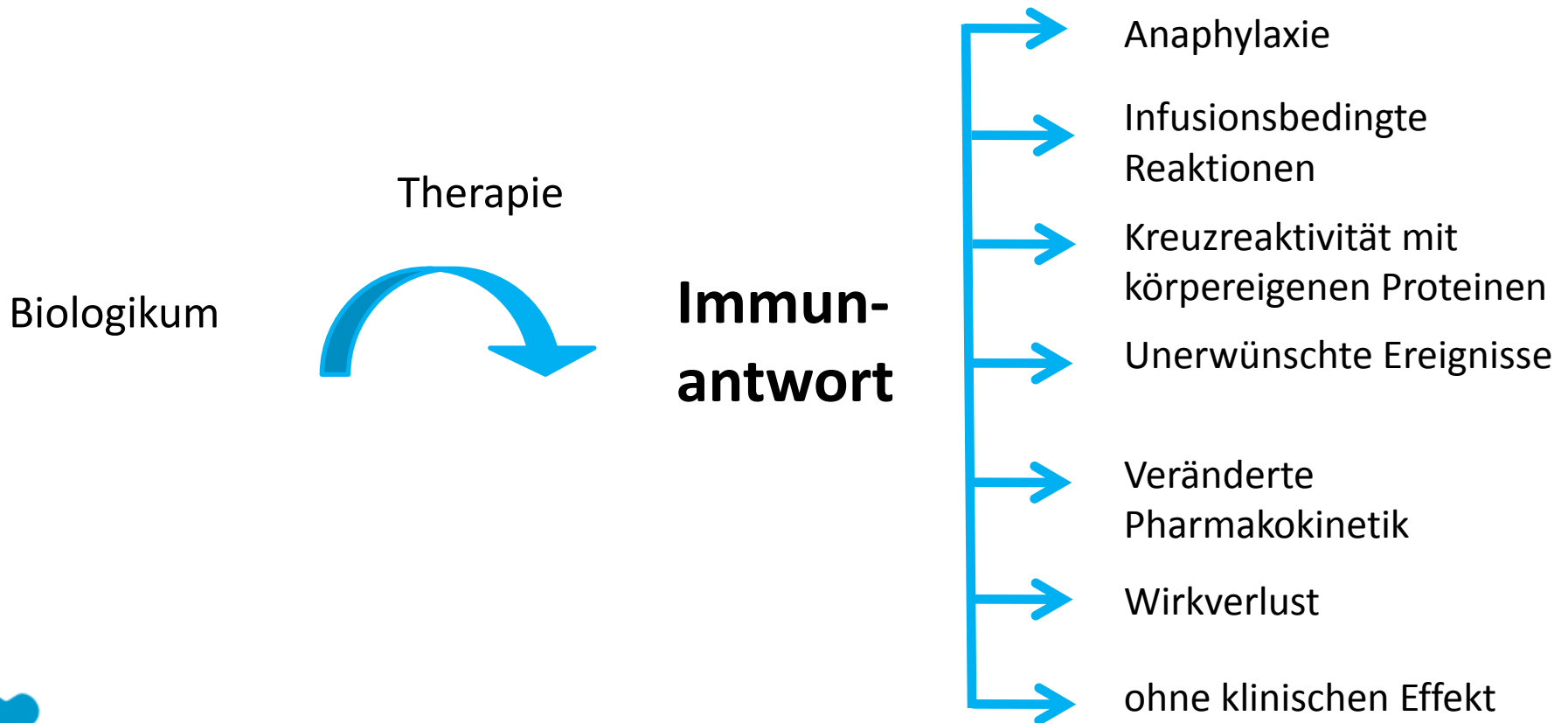
wesentlicher Teil des Sicherheitsprofils eines AK

- Biopharmazeutische Substanzen (z.B. monoklonale Antikörper) können als Fremdprotein eine Immunantwort auslösen, bei der körpereigene Antikörper gegen die biopharmazeutische Substanz gebildet werden (anti drug antibody = ADA)
- mögliche Effekte körpereigener ADAs:
 - ADAs können die Wirksamkeit therapeutischer Antikörper vermindern bzw. neutralisieren
 - ADAs können mit körpereigenen Strukturen kreuzreagieren und dadurch Autoimmunerkrankungen auslösen
 - Beispiele: Pure red cell aplasia (PRCA), autoimmune Thrombozytopenie (ITP)
- bereits kleine Abweichungen bei der Herstellung können gravierende Auswirkung auf die Immunogenität eines Medikamentes haben
- Immunogenität kann nur in klinischen Studien ausreichend charakterisiert werden



Immunogenität

Immunreaktionen auf Biologika können die Wirksamkeit beeinflussen und/oder ernsthafte Nebenwirkungen hervorrufen



Klinische Überlegungen

- Das zu applizierende Medikament muss klar identifizierbar sein (Pharmakovigilanz, Nachverfolgbarkeit, Messung der Kausalzusammenhänge)
- Verwendung des Produktnamens Herceptin und nicht Trastuzumab
- Unterstützung seitens der herstellenden Industrie notwendig:
 - Vermeidung von Produktwechseln, um die Produktsicherheit auf lange Sicht zu gewährleisten und die Produktsicherheit verfolgen zu können (Bsp. Paclitaxel)
 - Kein Automatismus seitens der Klinikapotheke

Klinische Überlegungen

- Die genaue Identifikation der Produkte ist essentiell für den Patienten
- “...um das Monitoring hinsichtlich der Pharmakovigilanz zu unterstützen
- Der Arzt ist gut beraten, exakt zu dokumentieren, welches Produkt für welchen Patienten verwendet wurde
- ...bei einem Adverse Event, ...Produktname, Hersteller, LOT Nummer, Herstellungsland...

Klinische Überlegungen

- Es muss eine Nachbeobachtungsphase für biosimilare AK eingeführt werden
- ...um immunogene Aktivität und Adverse Events zu dokumentieren
- Zusammenarbeit zwischen Arzt und Pharmazeuten

Fazit

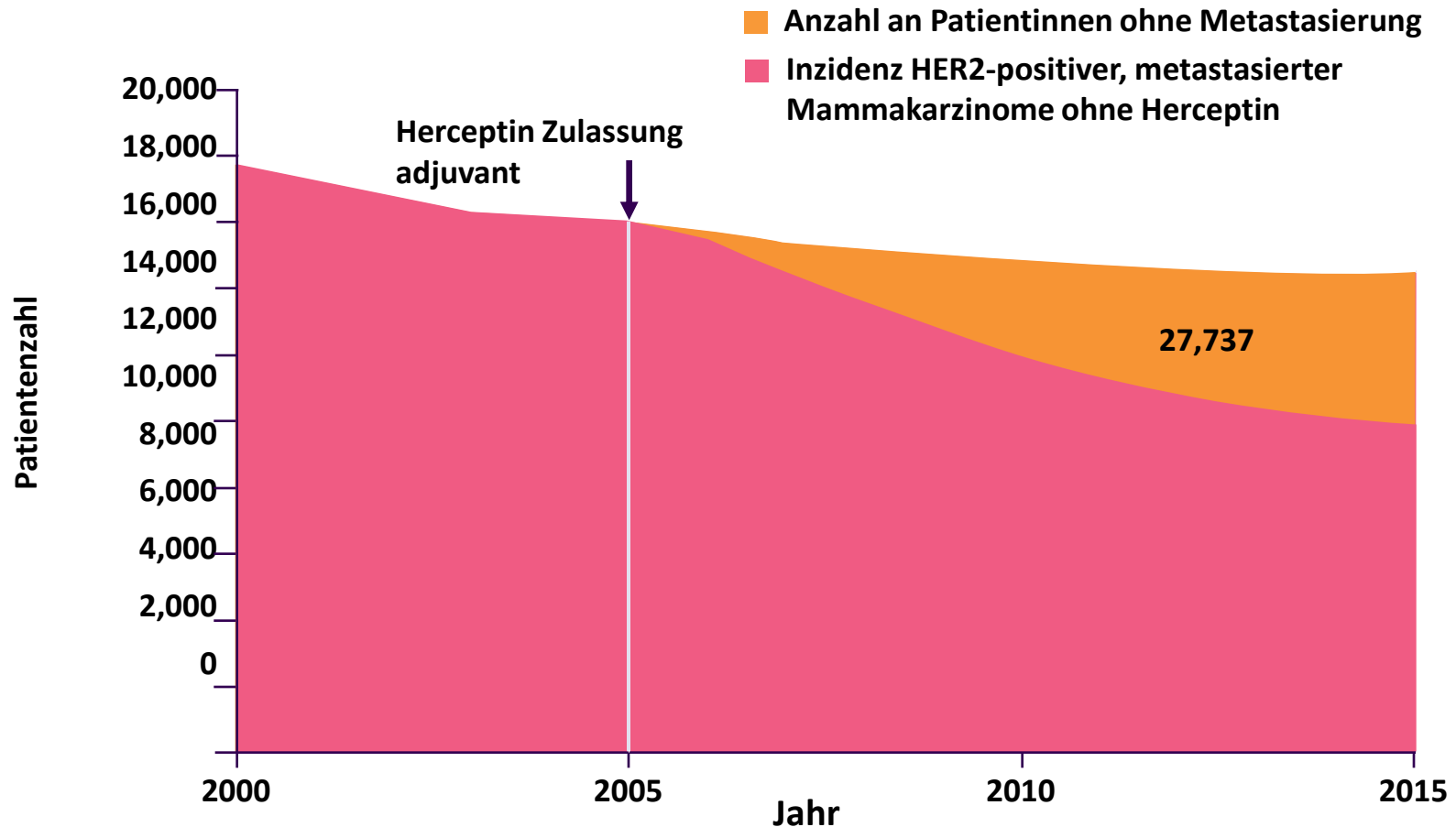
- Biosimilares Trastuzumab ist in der Entwicklung
- Ziel der klinischen Forschung mit biosimilarem Trastuzumab ist es die Similarität und nicht den Benefit für den Patienten zu zeigen, wie es bei Herceptin durchgeführt wurde
- Die neoadjuvante/adjuvante Patientenpopulation dürfte eine homogene und sensitive Population sein, um Similarität zwischen Trastuzumab und simliarem Trastuzumab zu zeigen
- Im Fall der Zulassung von biosimilarem Trastuzumab müssen verschiedene Dinge geklärt sein, wie Erhalt einer adäquaten Pharmakovigilanz, Extrapolieren über die verschiedenen Indikationen, automatische Substitution und Wechsel



Monoklonaler Antikörper

Bsp.: Herceptin

Die adjuvante Therapie mit Herceptin kann innerhalb von 10 Jahren das Rezidiv bei 28.000 Patientinnen der 5 größten Länder der EU vermeiden





Vielen Dank

