

16. September 2019

HER2+ Mammakarzinom: Bedarfsgerechte Versorgung mit Trastuzumab-Biosimilars – PF-05280014: Zwei Phase-III-Studien untermauern Wirksamkeit und Sicherheit

Von der EMA (European Medicines Agency) zugelassene Biosimilars erfüllen höchste Qualitätsansprüche und leisten einen wichtigen Beitrag, die Kosten im Gesundheitswesen zu senken. Für die Behandlung des HER2+ Mammakarzinoms hat die EMA mittlerweile mehrere Trastuzumab-Biosimilars zugelassen, z.B. das in Deutschland hergestellte PF-05280014 (Trazimera®) (1, 2).

In Europa zugelassene Biosimilars haben ein von der EMA vorgegebenes Entwicklungsprogramm durchlaufen, das die Gleichwertigkeit gegenüber dem Referenzprodukt gewährleistet (3), erläuterte Prof. Dr. Marc Sütterlin, Mannheim. Die Prüfkriterien der EMA berücksichtigen, dass Biosimilars – ebenso wie das Referenzprodukt – komplexe Proteine sind, die in lebenden Zellen oder Organismen hergestellt werden (3). Trotz gleicher Aminosäuresequenz können daher geringfügige Unterschiede zwischen den Produkten nicht ausgeschlossen werden, z.B. bei der Glykosylierung. Diese Mikroheterogenität habe keine klinische Relevanz, da sie in einem vorab definierten Äquivalenzbereich liegen muss. Sie betreffe auch die verschiedenen Chargen des Referenzproduktes, so Sütterlin (4).

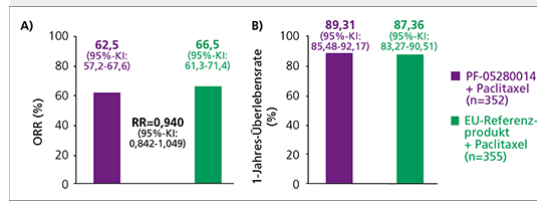
Prinzip der „totality-of-evidence“

Die Evidenz für die klinische Vergleichbarkeit eines von der EMA zugelassenen Biosimilars ergibt sich laut Sütterlin aus der Gesamtheit der strukturellen, funktionellen, pharmakokinetischen, immunogenen, präklinischen und klinischen Erkenntnisse, der sogenannten „totality-of-evidence“ (TOE-Prinzip). Rationale dahinter sei, dass es nicht darum gehe, den klinischen Nutzen nachzuweisen, das habe bereits das Referenzprodukt getan. Es gehe um den Nachweis der Bioäquivalenz, welche Grundlage der klinischen Vergleichbarkeit des Biosimilars mit dem Referenzprodukt sei (3, 4).

Die klinische Vergleichbarkeit müsse in Phase-I-Studien und in einer Phase-III-Vergleichsstudie bei einer sensitiven Patientenpopulation gezeigt werden. Der Nachweis der Bioäquivalenz ermögliche unter bestimmten Voraussetzungen die Zulassung des Biosimilars für alle Indikationen des Referenzproduktes. Diese Extrapolation basiere darauf, dass der therapeutischen Wirkung in den unterschiedlichen Indikationen der gleiche Wirkmechanismus zugrunde liegt (3).

Abb. 1: Phase-III-Studiendaten für PF-05280014 bei Patientinnen mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom. A)

objektive Ansprechraten (ORR nach RECIST 1.1), ITT-Population (Woche 25, Bestätigung in Woche 33), B) 1-Jahres-Überlebensraten (in Woche 53), ITT-Population (mod. nach (10)).



PF-05280014: Bioäquivalenz nachgewiesen

Sütterlin erläuterte das Entwicklungsprogramm exemplarisch anhand von PF-05280014 (Trazimera®), das dieses Jahr von der EMA bei bestimmten Formen des HER2+ Mamma- und Magenkarzinoms zugelassen wurde (s. Kasten) (2). Im Rahmen der analytischen Studien wurde zunächst die strukturelle und funktionelle Vergleichbarkeit von PF-05280014 sowohl gegenüber dem europäischen als auch dem US-amerikanischen Referenzprodukt (jeweils i.v. Trastuzumab, Herceptin®) gezeigt (5, 6). Die drei Substanzen zeigten in vitro jeweils eine vergleichbare 1) Inhibition des Zellwachstums, 2) Bindungsaktivität an den HER2-Rezeptor und 3) Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) (5, 6). In präklinischen Studien waren Elimination und Langzeitpharmakokinetik vergleichbar (7).

Klinische Daten zeigen Gleichwertigkeit

Das klinische Studienprogramm umfasste zwei klinische Phase-I-Studien, in denen PF-05280014 eine dem Referenzprodukt vergleichbare Pharmakokinetik und Sicherheit zeigte (8, 9). Die vergleichbare klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zwei Phase-III-Studien belegt (10, 11).

Die zulassungsrelevante zweiarmige Phase-III-Äquivalenz-Studie (10) erfolgte bei Patientinnen mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom (n=707). PF-05280014 wurde mit dem EU-Referenzprodukt verglichen – jeweils in Kombination mit der wöchentlichen Paclitaxel-Gabe über mind. 33 Wochen. Anschließend lag es im Ermessen des Prüfarztes, eine Monotherapie (alle drei Wochen) mit PF-05280014 bzw. dem Referenzprodukt anzuschließen (10). Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechraten (ORR) – definiert als komplette (CR) oder partielle Remission (PR) der Intent-to-treat (ITT)-Population. Bei der ORR zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede (10): Das 95%-Konfidenzintervall für das relative Risiko eines objektiven Ansprechens (RR=0,940; 95%-KI: 0,842-1,049) lag im vordefinierten Äquivalenzbereich von 0,80-1,25 (Abb. 1A). Nach einem Jahr lebten noch 54% (PF-05280014-Arm) vs. 51% (Referenz-Arm) der Patientinnen ohne Progression und 89,31% vs. 87,36% waren am Leben (Abb. 1B) (10). Bei insgesamt guter Verträglichkeit zeigten sich auch hinsichtlich Nebenwirkungen und Sicherheit keine klinisch relevanten Unterschiede (10).

Zusätzlich bestätigt eine neoadjuvante Phase-III-Studie die Vergleichbarkeit von PF-05280014 gegenüber dem EU-Referenzprodukt bei insgesamt 226 Patientinnen mit frühem, nicht metastasiertem HER2+ Mammakarzinom (11). Beide Substanzen wurden präoperativ (alle drei Wochen über sechs Zyklen) in Kombination mit Docetaxel/Carboplatin eingesetzt. Primärer

Studienendpunkt zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von PF-05280014 war der Prozentsatz der Patientinnen mit einem Plasmatalespiegel (Cthrough) > 20 µg/mL in Zyklus fünf (vor Dosisgabe in Zyklus sechs). Diese Konzentration definiere den therapeutischen Bereich und nach dem fünften Zyklus sei von einem „steady state“ im Plasma auszugehen, so Sütterlin. Jeweils > 90% der Patientinnen hatten den therapeutischen Wirkstoffbereich erreicht (PF-05280014: 92,1%; EU-Referenzprodukt: 93,3%; 95%-KI: -8,02 bis +6,49). Da die untere Grenze des 95%-KI über der präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12,5% lag, konnte die Nichtunterlegenheit von PF-05280014 gegenüber dem Referenzprodukt gezeigt werden (11).

Trastuzumab-Biosimilar PF-05280014 (2)

Das Trastuzumab-Biosimilar PF-05280014 (Trazimera®) wurde dieses Jahr von der EMA zugelassen. PF-05280014 ist als Pulver in einem 150 mg und 420 mg Vial zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats verfügbar. Die Zulassung umfasst alle Indikationen des Referenzproduktes (i.v. Trastuzumab, Herceptin®) - nämlich die Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- HER2+ Mammakarzinom im metastasierten Stadium.
- HER2+ Mammakarzinom im Frühstadium im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Systemtherapie.
- HER2+ metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Detailliertere Informationen zu den zugelassenen Indikationen enthält die Trazimera®Fachinformation (2).

Fazit und Kriterien zur Therapiewahl

Die Gesamtheit der Daten (TOE-Ansatz) generiere für PF-05280014 eine hohe Evidenz für eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt, so Sütterlin. Der Einsatz von PF-05280014 bringe aus therapeutischer Sicht keine Nachteile für die Patientinnen. Dies gelte für alle von der EMA zugelassenen Biosimilars, weshalb weitere Kriterien bei der Therapieentscheidung wichtig sind. Dazu gehörten z.B. das Vertrauen in den Hersteller, dessen Erfahrung mit biologischen Substanzen, die Verlässlichkeit der Produktion sowie ökonomische Aspekte. PF-05280014 beispielsweise werde in Deutschland produziert (1).

Mit freundlicher Unterstützung der Pfizer Deutschland GmbH

Birgit-Kristin Pohlmann