

## **Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 10. Oktober 2013 in Düsseldorf**

### **im Rahmen des 15. Jahreskongresses Klinische Pharmakologie**

#### **„Biosimilars und neuartige Pharmazeutika“**

**Dr. Holger Gellermann/Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG**,  
und Vorstand der Paul-Martini-Stiftung (PMS), und **PD Dr. Alexander  
Jetter/Universitätsspital Zürich** begrüßen die rund 100 Teilnehmer,  
stellen die vom vfa getragene PMS vor und führen in das Thema ein.

**Dr. Götz Baumann/Roche Pharma AG** informiert über „Therapiefortschritte durch neuartige Biopharmazeutika“. Obwohl in den letzten Jahren bei einigen Krankheiten wie Hepatitis C-Infektionen oder bestimmten Krebsarten wie Brustkrebs oder B-Zell Lymphomen bedeutende Verbesserungen bei der Behandlung erzielt werden konnten, besteht nach wie vor erheblicher Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten. Dramatische Verbesserungen bei technologischen Verfahren, wie z.B. der Genom-Sequenzierung, sowie bei der Aufklärung von Krankheitsursachen auf molekularer Ebene haben maßgeblich dazu beigetragen, dass inzwischen Patientenruppen stratifiziert behandelt werden können („Tandem aus Diagnostikum und Therapeutikum“), und insbesondere im Bereich Onkologie gezielt wirksame Medikamente zur Verfügung stehen. Heute wird in der Pharma-Forschung und -Entwicklung weltweit an mehr als 1.000 bereits identifizierten molekularen Zielstrukturen gearbeitet, die eine wesentliche Rolle jeweils in der Pathophysiologie spielen und für die intrazellulär (kleine Moleküle) und extrazellulär (z.B. Antikörper) wirksame innovative Medikamente entwickelt werden. In zunehmendem Maße unterstützen Biomarker wie z.B. HER2, BRAF, KRAS, EGFR oder ALK die Navigation über den gesamten „product life cycle“ für den therapeutischen Einsatz eines Medikaments, von der Identifizierung des Angriffspunktes über das Verständnis von Signalwegen und Mechanismen bis zur Patientenstratifizierung für eine optimierte Therapie. So konnte Trastuzumab beim HER2 positiven Brustkrebs in der Adjuvanz vielen Frauen einen Rückfall ersparen, und mit Pertuzumab und T-DM1 stehen inzwischen weiter entwickelte Antikörper zur Verfügung bzw. kurz vor der EU-Zulassung, die in Kombination mit Trastuzumab bzw. durch Koppelung mit dem Zellgift Emtansin noch besser wirksam sind. Obinutuzumab ist ein weiterer in Entwicklung befindlicher Antikörper, bei dem durch gezieltes Glykoengineering eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber Rituximab präklinisch und in

**Seite 1/4**

#### **Kontakt:**

Dr. Siegfried Throm  
Telefon 030 20604-301  
info@paul-martini-  
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
www.paul-martini-  
stiftung.de

Phase II-Studien gezeigt werden konnte. Mit Gantenerumab und Crenezumab werden derzeit zwei Antikörper in Phase II erprobt, die sich gegen sogenannte amyloide Plaques im Gehirn der Alzheimer-Patienten richten, womit ein Absterben der Nervenzellen im Gehirn verhindert werden soll.

Abschließend zieht Baumann folgendes Fazit: Die Bedeutung von Biopharmazeutika nimmt weiter zu; diese werden auch in weiteren Therapiegebieten wie Atemwegserkrankungen und ZNS-Krankheiten neue Therapieoptionen eröffnen. Innovationen erfolgen meist in kleinen Schritten. Das Konzept der Personalisierten Medizin ist essenziell für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, aber die hierfür erforderlichen Rahmenbedingungen sind noch zu schaffen.

Seite 2/4

**Prof Dr. med. Janine Reichenbach/Universitäts-Kinderspital Zürich** präsentiert „Hämatopoetische Stammzell-Gentherapie: Erfahrungen aus der Gentherapie primärer Immundefekte“. Diese erläutert sie am Beispiel der septischen Granulomatose, einer Erbkrankheit, bei der ein Mangel an NADPH-Oxidase der Phagozyten zu einem Immundefekt führt. Eine Heilung dieser Erkrankung ist zwar grundsätzlich durch eine Knochenmarktransplantation möglich, die aber z.B. wegen des schlechten Allgemeinzustands des Patienten mit schweren Infektionen oder mangels passender Knochenmarkspender nicht immer praktikierbar ist.

Auf Grund der bisher noch beschränkten Erfahrungen und von unerwarteten Nebenwirkungen in einigen klinischen Gentherapiestudien (Aktivierung von Onkogenen) wird eine Gentherapie aktuell nur bei lebensbedrohlichen Krankheitsbildern, bei denen keine andere Therapie in Frage kommt, in Erwägung gezogen. Bisher ist für den klinischen Einsatz lediglich eine Gen-Addition möglich, die eigentlich angestrebte Gen-Korrektur (Herausschneiden des defekten Gens und Ersetzen durch das intakte Gen) wird derzeit erst in vitro erprobt. Vorteilhaft bei der septischen Granulomatose ist, dass eine Korrektur von ca. 10 % Funktion der NADPH Oxidase ausreicht. Nachteilig ist, dass die genkorrigierten Zellen keinen Überlebensvorteil gegenüber den kranken Zellen des Patienten haben.

Anschließend erläutert sie das Prinzip der Gentherapie in der Klinik: Mobilisierung und Entnahme von Stammzellen des Patienten; Genkorrektur dieser Zellen im Labor; Re-Infundierung in den Patienten nach Konditionierungsbehandlung mit Busulfan und anschließende lebenslange (mindestens 10jährige) Überwachung. Dass dieser Ansatz funktioniert, zeigt sie –auch anhand von Videoaufnahmen – am Beispiel von zwei Patienten, die beide lebensbedrohliche therapierefraktäre Schimmelpilz-Infektionen aufweisen und mit diesem Therapie-Ansatz ihre Infektionen überwinden konnten. Hierzu hat vermutlich die Herstellung der vorher nicht funktionierenden Ausbildung von DNA-Netzstrukturen (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) durch die Neutrophilen beigetragen, mit Hilfe derer die Pilzfäden unschädlich gemacht werden konnten.

Allerdings trat bei dieser Art von Gentherapie unerwartet eine Aktivierung von Onkogenen mit klonaler Myeloproliferation auf, sowie ein all-

mählicher Verlust der Funktion der korrigierten Zellen. Die Patienten wurden dann in einem zweiten Schritt durch eine Knochenmarktransplantation geheilt. Diese war möglich geworden, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt keine lebensbedrohlichen Infektionen mehr hatten. Auf Grund dieser Erfahrungen werden folgende Verbesserungen der Gentherapie angestrebt:

1. Sichereres Vektordesign (Ziel: keinen viralen Enhancer mehr)
2. Zielgenaue Expression (gewebsspezifische Promotoren) und
3. Verkürzung der Kulturzeit (lentivirale Vektoren).

Gentherapien mit einem Vektor der nächsten Generation, der diese Anforderungen erfüllt, sollen ca. Anfang 2014 in Zürich zusammen mit drei anderen Zentren in der EU (Frankfurt, London, Paris) in einer klinischen Studie eingesetzt werden.

Seite 3/4

### **Dr. Hitto Kaufmann/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.**

**KG** referiert über „Die nächste Generation der Biopharmazeutika: Innovation von der Forschung bis zur Produktion“ und stellt zunächst die Fa. Boehringer Ingelheim kurz vor: ist 1983 eine strategische Partnerschaft mit Biotechfirma Genentech eingegangen und hat die erste großtechnische Anlage zur Herstellung von rekombinanten Proteinen wie t-PA aus Säugerzellkulturen in Europa in Betrieb genommen. Mit seinen Produktionsanlagen in Biberach, Wien und Fremont (USA) stellt Boehringer Marktware für 22 zugelassene Biopharmazeutika auch als Lohnhersteller her. Danach beschreibt er die Herausforderungen für die Produktion neuartiger Biopharmazeutika (Antikörper-Toxin-Konjugate (ADCs) wie Brentuximab vedotin und Trastuzumab emtansin, bispezifische, monoklonale und sonstige Antikörper, Nicht-Antikörperproteine wie Antikaline, und von monoklonalen Antikörpern abgeleitete Formen wie Nanobodies). Diese können mittels neuartiger Tools wie der Abschätzung des Verhaltens bezüglich Aggregation oder Thermostabilität bewältigt werden. Damit lassen sich zielgerichtet Kandidaten mit den erforderlichen Qualitätsattributen für die einzelnen Phasen der Produktentwicklung auswählen. ADCs, deren Zahl in klinischen Prüfungen stark zugenommen hat, kombinieren die Vorteile von zwei Wirkstoffklassen: Antikörper sind sehr zielspezifisch, haben aber nur limitierte Anti-Tumoraktivität; zytotoxische Natursubstanzen weisen dagegen potente Anti-Tumor-Aktivitäten auf, sind aber zu toxisch und pharmazeutisch wenig geeignet.

Auf Grund der Herstellung in lebenden Zellen ist ein biopharmazeutischer Wirkstoff kein exakt definiertes Molekül, sondern wegen Mikroheterogenitäten eine Mischung vieler leicht unterschiedlicher Substanzen. Daher kann es von Biopharmazeutika keine identischen Kopien (Generika), sondern nur ähnliche Wirkstoffe (Biosimilars) geben.

Kaufmann erläutert die Herausforderungen bei der Entwicklung von Biosimilars am Beispiel der Erythropoetine. Bei Biosimilars definiert ein vorgegebenes Referenzprodukt, dem man möglichst nahe kommen soll, den Herstellungsprozess („The product defines the process“) - im Gegensatz zu Originalprodukten, für die gilt: „The process is the product“. Die pharmazeutische Entwicklung von Biosimilars ist komplexer und zeitaufwendiger als die eines Originals, da zunächst eine Vielzahl

von Chargen des Originalprodukts charakterisiert, hierfür Assays entwickelt und schließlich Zielkorridore festgelegt werden müssen. Bei der Prozessentwicklung ist dann noch zusätzlicher Aufwand für das „Fine-tuning“ der Produktqualität zu leisten. Hierfür gibt es verschiedene Lösungsansätze, die er abschließend kurz vorstellt.

**Mieke Pouw/Sanquin Immunopathology/Amsterdam** informiert in ihrem englischen Vortrag über die Bedeutung von „Therapeutic monitoring of therapeutic proteins“ am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis, einer Autoimmunkrankheit, die unbehandelt infolge chronischer Entzündungen zu irreversiblen Schäden insbesondere an den Gelenken führt. Zunächst erläutert sie kurz die Symptome und die Pathophysiologie dieser recht häufigen Erkrankung, an der insbesondere der Tumornekrosefaktor alfa (TNF alfa), die Interleukine (IL) 1,6 und 17 sowie GM-CSF beteiligt sind. Als Krankheits- bzw. Wirksamkeitsparameter wird in Europa der Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS28) verwendet, wobei die Wirksamkeit je nach Reaktion der Patienten gem. der European League Against Rheumatism (EULAR) in gut (DAS28 kleiner 3,2), moderat (3,2 bis 5,1) und Non-responder (über 5,1) eingestuft wird. Das American College of Rheumatology charakterisiert den Grad der Besserung mit ACR20, 50, 70, wobei ACR20 bedeutet, dass diese Patienten eine 20%ige Verbesserung der Entzündungsaktivität in den Gelenken sowie eine 20%ige Verbesserung in mindestens drei von fünf Parametern (Sedimentationsrate; Beurteilung durch Patient; Beurteilung durch Arzt; Schmerzskala; Fragebogen zur Behinderung/Funktionalität) erreicht haben.

Anschließend stellt sie die Angriffspunkte der verschiedenen Biologika (TNF alfa-Hemmer; IL-1, IL.6, B-Zelle, T-Zelle und andere) vor und geht auf die meist in den ersten sechs Behandlungsmonaten beobachtete Antikörperbildung gegen Biologika ein, die in höherem Ausmaß die Wirksamkeit des Biologikums beeinträchtigen kann. Am Beispiel des seit 2002 verfügbaren humanen TNF-Hemmers Adalimumab zeigt sie die Bedeutung der Messung von Wirkspiegeln bei den damit behandelten Patienten auf. So konnte bereits in der Dosisfindungsstudie Armada festgestellt werden, dass Patienten auf eine bestimmte Adalimumab-Dosis sehr unterschiedlich reagieren und „One dose fits all“ (40 mg alle 2 Wochen) eigentlich nicht optimal ist. Daher wurde mittels einer prospektiven Kohortenstudie geprüft, ob es eine Korrelation zwischen den Adalimumab-Spiegeln (gemessen mittels ELISA) und dem Behandlungserfolg (DAS28) gibt. Diese Testergebnisse, die sie ausführlich vorstellt, führten zu der Schlussfolgerung, dass ab einem Wirkspiegel von 5 µg/ml ein gutes klinisches Ansprechen zu beobachten ist und ab 8 µg/ml keine wesentliche Verbesserung der Wirksamkeit mehr zu erwarten ist. Weiterhin wurde festgestellt, dass die Höhe des Methotrexat-Spiegels (Methotrexat wird meist als Kombinationspartner verabreicht) mit einer geringeren Bildung von Antikörpern gegen Adalimumab und damit mehr funktionalen Molekülen dieses TNF-Hemmers korreliert.