CADUCEUS EXPRESS
Publikationsorgan des Zentralinstituts der Walliser Spitäler ZIWS
August 2009
Band 11 Nr. 6

Biosimilars sind keine Generika

J. Beney , V. von Gunten, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Im Jahr 2007 machten biologische Arzneimittel laut Zahlen von Interpharma etwa 10% der Arzneimittelumsätze in der Schweiz aus. Heute werden über 100 Arzneimittel gentechnisch hergestellt (monoklonale Antikörper, Dornase-alpha (Pulmozym®), Erythropoetin (EPO), Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Gerinnungsfaktoren, Fibrinolytika, Wachstumshormon, Insuline, Interferone, Impfstoffe). Da die Patente für die Herstellung mancher Moleküle auslaufen bzw. bald auslaufen werden, tritt diese Domäne in eine neue Ära ein: die Ära der Biosimilars. **Biosimilars sind als biologische Arzneimittel definiert, die eine ausreichende Ähnlichkeit mit einem zugelassenen biologischen Arzneimittel haben (Referenzarzneimittel) und sich auf die Dokumentation dieses Referenzarzneimittels beziehen.** [1] Die europäischen (EMEA - September 2008) und Schweizer (Swissmedic - Dezember 2008) Zulassungsbehörden haben die Zulassung der ersten Biosimilars auf dem Schweizer Markt (G-CSF) bewilligt.

Eine komplexe dreidimensionale Struktur

Während die chemische Synthese die Herstellung von „einfachen" Molekülen ermöglicht, liegt die Besonderheit der Biotechnologie in der höheren Fähigkeit von Zellen, komplexe Moleküle wie z. B. humane Proteine herzustellen. Therapeutische Proteine haben hoch komplexe dreidimensionale Strukturen (siehe Abbildung 1 und den ersten Teil von Tabelle 1a). Nur durch eine präzise Konfiguration dieser Strukturen ist eine ausreichende Interaktion mit den Rezeptoren möglich, durch die die biologische Wirkung zustande kommt. Eine geringfügige Erhöhung der Temperatur kann z. B. einen Übergang des Proteins in einen anderen dreidimensionalen Zustand bewirken, was zu einem Verlust der biologischen Funktion und einer Erhöhung der Immunogenität führen kann [2].

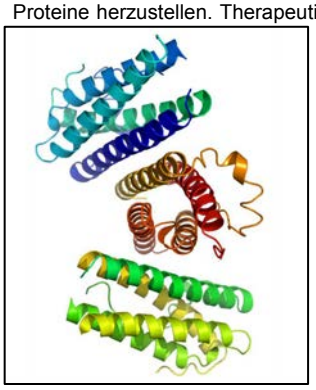

Abbildung 1: Struktur des G-CSF

Entscheidend ist der Herstellungsprozess

Die Herstellung von biologischen Arzneimitteln erfolgt im Wesentlichen in Mikroorganismen (in erster Linie E. coli) oder in Säugerzellen. Der Herstellungsprozess besteht aus mehreren Etappen, deren Parameter validiert und beherrscht werden müssen: Kultur und Zellmultiplikation, Extraktion, Separation, Reinigung und Kontrolle. Eine geringfügige Veränderung des Herstellungsprozesses oder der Formulierung kann das Endprodukt vollständig verändern. Eine Studie, in der 11 in Korea, Argentinien, China und Indien hergestellte EPO-Produkte (nicht bei der FDA, EMEA oder Swissmedic registriert) verglichen wurden, zeigte erhebliche Unterschiede in der mittels Bio-Assay bestimmten Bioaktivität (71 bis 226 %). [3] Desgleichen können Veränderungen der Formulierung die Sicherheit des Moleküls verändern. Der Wegfall von Humanalbumin in der Formulierung von Eprex® (Erythropoietin alpha) und andere Veränderungen des Prozesses gingen mit einer Erhöhung von PRCA (antibody-mediated pure red cell aplasia) einher. [4]

Ähnliche Zulassungsdaten

Damit wird verständlich, warum klinische Studien notwendig sind, um die Äquivalenz zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel unter therapeutischen Bedingungen nachzuweisen. Swissmedic wendet die Leitlinien der EMEA an, in der die allgemeinen Anforderungen auf der Ebene der Qualität und der klinischen Studien festgelegt sind. Darin werden Zulassungsdaten verlangt, die denen des Referenzarzneimittels ähneln (siehe Tabelle 1b). [1] Die Anforderungen unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Funktion des betroffenen Proteins (EPO, G-GSF, etc.); sie werden in speziellen Anhängen definiert (siehe zum Beispiel www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf für G-CSF).

Etwa ein Viertel der biologischen Referenzarzneimittel, die zwischen 1995 und 2007 auf dem Markt waren, waren Gegenstand von Warnhinweisen in Bezug auf ihre Anwendungssicherheit (Dear Doctor Letters, oder black box warnings). [5] Diesem Risiko können sich auch Biosimilars nicht entziehen, und Swissmedic verlangt einen gezielten Plan zur Überwachung für jedes Produkt. Die einfache Angabe des internationalen Freinamens (INN) des Moleküls (z. B. Filgrastim) reicht hierfür nicht aus: es ist daher wichtig, dass bei Meldungen von unerwünschten Ereignissen der Handelsname des betroffenen Produkts angegeben wird (oder der INN zusammen mit dem Herstellernamen) oder sogar auch die Chargenbezeichnung.

In der Schweiz erhältliche Biosimilars

Derzeit sind in der Schweiz zwei Biosimilars von Filgrastim (G-CSF) auf dem Markt.

Referenzarzneimittel:	Neupogen®
Biosimilars:	1. Filgrastim Mepha®
	2. Tevagrastim®

Der Ladenpreis liegt ungefähr 20 bis 25% unter demjenigen des Referenzarzneimittels. Auf europäischer Ebene sind auch weitere Biosimilars von Erythropoetin und Somatotropin zugelassen. Sandoz wird noch dieses Jahr ein Biosimilar von EPO in der Schweiz auf den Markt bringen.

Keine automatische Substitution

Biosimilars sind keine „High-Tech-Generika". Solange wir nicht über ausreichend Daten verfügen, muss die Verordnung eines Biosimilars ähnlich wie bei einem neuen Molekül erfolgen. Angesichts der Ungewissheiten im Zusammenhang mit neuen Produkten ist eine automatische Substitution, ähnlich wie sie bei Generika erfolgt, derzeit nicht anzustreben.

Eigenschaften	Chemisches Arzneimittel	Biologisches Arzneimittel
Herstellung	Chemische Synthese	Notwendigkeit einer spezifischen Zelllinie
Molekulargewicht	Niedrig (50-500 Dalton)	Hoch (>1'000 -300'000 Dalton)
Struktur	Einfach, vollständige Charakterisierung	Komplex, unvollständige Charakterisierung
Bindung	Stabil zwischen den verschiedenen Atomen	Molekül, das stabile und instabile Bindungen aufweist
Stabilität bei Raumtemperatur	Im Allgemeinen gut	Häufig problematisch
Verabreichung	Oral oder parenteral	Parenteral

Tabelle 1 a: Chemische vs. biologische Arzneimittel

	Generika	Biosimilar
Dauer der Entwicklung	ca. 3 Jahre	ca. 6 bis 9 Jahre
Für die Zulassung verlangte Studien	Bioäquivalenzstudie	Phase I (Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Bioäquivalenz) Phase III (klinische Studien) Pharmakovigilanz

Tabelle 1 b: Generika vs. Biosimilars

Literatur

[1] www.swissmedic.ch Instructions relatives à l'autorisation de médicaments biosimilaires, (dernier accès, le 16.08.2009)
[2] Möll F, Série thématique Biotechnologie : les biopharmaceutiques et les biosimilaires. Transport, stockage, préparation et utilisation, pharmaJournal 2008 ; 19 5-8.
[3] Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they?, Eur J Hosp Pharm. 2004; 3: 8-12.
[4] Bennett CL et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1403-8. Pubmed
[5] Giezen TJ et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA. 2008 Oct 22;300 (16):1887-96. Pubmed

Ansprechpartner

Dr. Johnny Beney johnny.beney@ichv.ch