

Die Alternative in der Onkologie

Sind Biosimilars ähnlich genug?

WIEN – Nachdem bereits etliche generische Produkte am Pharmamarkt zugelassen und erhältlich sind, werden in den nächsten Jahren zusätzlich „nachgemachte“, qualitativ gleichwertige Biopharmazeutika – so genannte „Biosimilars“ – zur Verfügung stehen. Angesichts der finanziellen Engpässe des Gesundheitssystems, der hohen Medikamentenpreise und daraus resultierend einer drohenden Zwei-Klassen-Gesellschaft hinsichtlich der medizinischen Behandlung könnten solche Biosimilars, zum Beispiel in der Onkologie, eine echte Alternative darstellen.

Am Markt befindliche Medikamente sind durch Patente für 20 Jahre und mehr gegen das Nachahmen geschützt. In dieser Zeit verdienen die Pharmafirmen in der ersten Zeit die Kosten der Entwicklung und machen danach satte Gewinne. Nach Ablauf des Patentschutzes können „Kopien“ erzeugt werden, die natürlich dasselbe Sicherheitsprofil und die gleiche Wirksamkeit aufweisen, aber zu erheblich günstigeren Preisen verkauft werden. Bei Substanzen, die chemisch synthetisiert werden (z.B. Aspirin), spricht man von Generika-Produkten (z.B. Aspro). Da diese Substanzen durch die chemische Synthese eindeutig definiert sind und auch ihre Struktur mit modernen analytischen Verfahren exakt zu bestimmen ist, besteht zwischen dem Original und dem nachgemachten Produkt kein Unterschied.

Im Gegensatz dazu stehen die Biopharmazeutika: Produkte, die in (vor allem) tierischen Zellen erzeugt und danach durch komplexe Prozesse isoliert und aufgereinigt werden (z.B. Wachstumsfaktoren oder monoklonale Antikörper). Bedingt durch den komplexen Herstellungsprozess ist es nicht möglich, solche Eiweißmoleküle völlig identisch nachzumachen; das bedeutet, es bestehen minimale Unterschiede im Produkt, die im Zuge einer eingehenden und aufwändigen bioanalytischen Charakterisierung untersucht werden. Zusätzlich wird das „Nachbauen“ dadurch erschwert, dass der Hersteller des Originals (natürlich) keine Produktionsdaten und analytische Ergebnisse

offenlegt (außer gegenüber der Zulassungsbehörde). Für Biosimilars gilt daher: Der Produktionsprozess beeinflusst massiv die Qualität des Produkts. Das nachgemachte Produkt ist daher nicht identisch, sondern nur „biologisch ähnlich“ (eben „biosimilar“). Die regulatorischen Richtlinien im EU-Raum^{1,2} sind für Biosimilars daher sehr streng, da garantiert werden muss, dass der Patient ein äquivalentes Produkt hinsichtlich therapeutischer Wirksamkeit (efficacy) und Sicherheit (safety) erhält³.

EU-Freigaben werden streng gehandhabt

Biogenerika/Biosimilars, die außerhalb des EU-Raums (z.B. in Indien) erzeugt werden, müssen vor ihrer Zulassung durch ein zertifiziertes Labor eingehend getestet und danach freigegeben werden. Damit soll verhindert werden, dass Produkte ungenügender Qualität auf den Markt kommen. Diese Qualitätsäquivalenz ist nicht selbstverständlich gegeben, da Produkte, die z.B. in Brasilien oder China bereits zugelassen sind, nicht notwendigerweise eine Zulassung in Europa bekommen würden. Der Grund hierfür ist, dass diese durch nationale Behörden zugelassen werden – allerdings auf Basis von Qualitätsstandards, die oft weit entfernt sind von dem, was die großen Zulassungsbehörden fordern. Aufgabe des Zulassungslabors in Europa ist es daher, erstens die analytischen Ergebnisse und Teile der klinischen Daten des Nicht-EU-Herstellers zu reproduzieren und zu



Biosimilars sind wie Zwillinge nicht identisch, sondern einander nur ähnlich – eben „similar“.

verifizieren und zweitens die behördenkonforme Dokumentation zu überprüfen. In der Tabelle links unten sind einige der Parameter aufgelistet, die getestet werden müssen. Vor allem Restverunreinigungen sind ein Grund für den intensiven Testbedarf, da diese bei Probanden/Patienten zu unerwünschten – und teilweise gefährlichen – Immunogenitätsreaktionen führen können. Biosimilars werden daher in der EU nur auf vergleichender Basis zu einem Referenzprodukt zugelassen, das seinerseits eine europäische Zulassung innegehabt hat.

Filgrastim (rekombinant hergestellter G-CSF)

Als Beispiel für ein aktuelles Biosimilar sei hier der ‚Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF)‘ genannt, der von der Firma Amgen unter dem Namen Neupogen vermarktet wird und dessen Patent im Jahre 2006 abgelaufen ist – weitere zugelassene Biosimilars sind Omintropo/Valtropine (Somatotropin-Produkte) und Biosimilars für Epoetin alfa. G-CSF wird in der Onkologie verwendet, um neutrophile Blutzellen nach erfolgter Chemotherapie wieder zum Wachstum anzuregen, um so das Immunsystem schneller zu regenerieren⁴. G-CSF wird in E.-coli-Bakterien produziert und ist nicht glykosyliert, da Bakterien nicht im Stande sind, Zuckerreste and Proteine anzufügen. Mehrere Firmen (siehe Tabelle rechts) haben für dieses Produkt eine Zulassung erhalten und somit eine Vorreiterrolle in Europa übernommen. Ebenfalls ersichtlich aus der Tabelle ist, dass mehrere Präparate den gleichen Wirkstoffhersteller haben. Für G-CSF existieren auch Biosimilars aus Kuba, Indien und Russland – inwieweit diese den Qualitätsstandards für eine Zulassung in Europa erhalten würden, ist unklar.

Von entscheidender Bedeutung im Zuge der Charakterisierung eines Biosimilars ist die Bestimmung der biologischen Aktivität – hierzu wird

ein biologischer Test verwendet, der die Wachstumssteigerung einer Indikatorzelle in Abhängigkeit von der zugesetzten G-CSF-Menge zeigt – als Referenz wird käuflich erworbenes Neupogen verwendet. Das getestete G-CSF-Biosimilar unterscheidet sich nicht signifikant von der Referenzsubstanz und erfüllt somit diesen Testparameter. In den nächsten Jahren werden Biosimilars auch von therapeutischen Antikörpern

wie Herceptin (Brustkrebs) oder Mabthera (Non-Hodgkin-Lymphom) die Zulassung erhalten, und somit werden anerkannte Therapien günstiger verfügbar sein.

Andreas Nechansky

Referenzen:

1. European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu/
2. European Generics medicines Association (EGA): www.egagenerics.com/
3. Schellekens, 2009. NDT Plus Suppl; 1:i27–i36
4. Sung et al., 2007. Front Biosci; 12: 1988–2002

Testparameter für Biosimilars

Parameter Produkt-Analytik	Methode
Farbe der Lösung	optische Beurteilung
pH-Wert	Potentiometrie
Identität	Immunoblot
Ladung	isoelektrische Fokussierung
Molekulargewicht (Größe)	Gel-Elektrophorese
Konzentration	Absorptionsmessung
Aminosäuremodifikationen	Chromatographie
Probenpuffer Zusammensetzung	Chromatographie
biologische Aktivität	Bioassay
Verunreinigungen	Chromatographie
Aggregate	Chromatographie
Glykosylierung*	Chromatographie
Sterilität	mikrobiologische Testung
Parameter Klinik	
Immunogenität	ELISA
Pharmakokinetik	ELISA

*nicht für bakteriell hergestellte Produkte

Zugelassene G-CSF-Biosimilars (Wirkstoff Filgrastim)

Präparat	Vertreiber	Wirkstoffhersteller	Zulassung
Filgrastim Hexal	Hexal	Sandoz	Feb. 2009
Zarzio	Sandoz	Sandoz	Feb. 2009
Biograstim	ct Arzneimittel	SICOR Biotech	Sept. 2008
Filgrastim ratiopharm	ratiopharm	SICOR Biotech	Sept. 2008
Ratiograstim	ratiopharm	SICOR Biotech	Sept. 2008
Tevagrastim	Teva	SICOR Biotech	Sept. 2008
Nivestim	Hospira	Hospira	Juni 2010

Effektivste Anti-Aging Pflege für trockene Haut

Je trockener die Haut ist, desto anfälliger ist sie für Falten. Mit der neuen Eucerin Hyal-Urea Anti-Falten Serie pflegen Sie Ihre trockene Gesichtshaut dank der bewährten Wirkstoffe Hyaluron und Urea zweifach effektiv: Sogar sehr trockene Haut wird spürbar glatter und zarter und selbst ausgeprägte Falten werden nachweisbar gemildert. Die Tages- und Augencreme schützen zusätzlich vor UVA-bedingter Hautalterung. Auch zur täglichen Pflege bei Neurodermitis und Psoriasis geeignet.



Exklusiv in Apotheken.
www.Eucerin.at