

Offener Markt nach Ablauf der ersten Patente für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel

Biosimilars – die kommende Arzneimittelgeneration?

Peter Kleist^a, Annette Mollet^b,
Kurt Pfister^a, Fritz R. Bühler^b

a PFC Pharma Focus AG, Volketswil

b European Center of Pharmaceutical Medicine, Basel

Interessenverbindungen: keine

Hintergrund dieses Beitrags sind zwei von PFC Pharma Focus AG und vom European Center of Pharmaceutical Medicine gemeinsam organisierte Veranstaltungen: das am 8. September 2005 in Zürich veranstaltete Regulatory Forum zu «Biosimilars» und ein am 23. Februar 2006 in Basel durchgeführter Workshop mit dem Titel «The Latest on Biologicals and Biosimilars» (Vorträge und Proceedings in [11]).

Spannende Entwicklungen

In den 80er Jahren wurden erstmals biotechnologisch hergestellte therapeutische Proteine auf den Markt gebracht. Heute ist der Einsatz von rekombinantem Insulin, Erythropoietin (EPO), Interferonen, verschiedenen Gerinnungsfaktoren und einer Vielzahl monoklonaler Antikörper eine Selbstverständlichkeit. Der Anteil biopharmazeutischer Produkte am gesamten Arzneimittelumsatz liegt momentan bei etwa 10% – Tendenz: stark steigend. Schätzungen zur Folge wird im Jahr 2010 jedes zweite neu zugelassene und jedes dritte in der Praxis eingesetzte Arzneimittel biotechnologischen Ursprungs sein [1].

Inzwischen ist der Patentschutz einiger von über hundert momentan zugelassenen Biopharmazeutika abgelaufen, was den Markt für Nachfolgeprodukte öffnet – z.B. solchen für Wachstumshormon, EPO, t-PA sowie Interferon alpha und beta. Eine Vielzahl weiterer Patente läuft in den kommenden Jahren ab. In Südamerika und im asiatisch-pazifischen Raum sind bereits seit längerem verschiedene EPO-Nachfolger verfügbar. Die von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA im Januar dieses Jahres ausgesprochene Empfehlung zur Zulassung eines generischen Wachstumshormons [2] wurde am 18. April 2006 von der Europäischen Kommission bestätigt [3]. Somit ist nun auch in der Europäischen Union die erste Zulassung für ein Biotechnologieprodukt erteilt worden, während die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA noch zurückhaltend agiert. Zulassungsanträge für weitere Produkte liegen den beiden Behörden in Europa und in den USA vor.

Grosse Generikahersteller und spezialisierte Biotechnologieunternehmen haben ein nachvollziehbares Interesse, sich ihr Stück an «einem wachsenden Kuchen» durch den Vertrieb von «Biotechkopien» zu sichern. Aber auch Krankenkassen und Spitäler erhoffen sich einiges: sie rechnen mit markanten Kosteneinsparungen durch die vermeintlich preisgünstigeren Nachfolger, gehören doch Biopharmazeutika zu den teuersten Arzneimitteln überhaupt [4]. Doch ob dies tatsächlich der Fall sein wird, ist längst nicht

Les biosimilaires: une nouvelle génération de médicaments?

Le marché pharmaceutique s'est ouvert depuis peu aux produits biosimilaires, parce que les premiers brevets accordés à des médicaments biotechnologiques sont parvenus à expiration. Au contraire des génériques classiques, les biosimilaires ne sont pas de simples copies. De ce fait, il n'est pas possible de les utiliser directement en lieu et place de leurs modèles. On ne sait pas encore précisément à combien devront s'élever les coûts de développement et d'investissement pour qu'un nouveau produit biopharmaceutique puisse obtenir une autorisation de vente de la part de l'autorité de surveillance des médicaments (Swissmedic). Néanmoins, l'industrie des biotechs et des génériques ne sera disposée à développer des biosimilaires qu'en connaissance de ce chiffre. On ne sait pas non plus si les économies attendues pour la santé publique seront élevées.

gesagt, da gegenwärtig die Frage nach dem im Einzelfall – zum Überspringen der Zulassungshürde – tatsächlich zu erbringenden Entwicklungsaufwand noch weitgehend unbeantwortet ist.

Biosimilars: Generika oder nicht?

«Follow-on-Biologika», «Biosimilars» oder «Biogenerika»? Zur Bezeichnung dieser Nachfolgeprodukte biotechnologisch hergestellter Arzneimittel hat sich inzwischen der Begriff Biosimilars durchgesetzt, handelt es sich bei diesen Produkten nämlich nicht um Generika im klassischen Sinn. Traditionell verwendete, chemisch synthetisierte Arzneistoffe sind in der Regel kleine Moleküle mit definierten und stabilen chemischen Strukturen, die reproduzierbar hergestellt werden können. Die behördliche Vertriebslaub-

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist
PFC Pharma Focus AG
Chriesbaumstrasse 2
CH-8604 Volketswil
Tel. 044 908 66 66

peter.kleist@pfc.ch

nis von chemisch identischen Generika beruht auf einem einfachen Bioäquivalenznachweis, mit dem ein Rückschluss auf die mit dem Original vergleichbare klinische Wirksamkeit und Sicherheit gezogen wird. Biosimilars jedoch sind, wie der Name bereits sagt, keine identischen Kopien ihrer Vorgänger, wie es bei kleinen chemischen Molekülen der Fall ist. Warum nicht?

Bei Biopharmazeutika handelt es sich um grosse Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 5000 (Insulin) und 145 000 (Rituximab) [1], in Einzelfällen bis zu 500 000 Dalton (zum Vergleich: das Molekulargewicht von Aspirin beträgt gerade einmal 180 Dalton). Diese Proteine bilden hochkomplexe dreidimensionale Strukturen, und die Präzision der Ausbildung dieser Strukturen bestimmt das Ausmass ihrer Bindung an Rezeptoren oder ihre Wechselwirkung mit anderen Proteinen im Organismus, d.h. letztlich ihre biologischen Wirkungen [5]. Bereits ihrer Herstellung liegt ein viele Monate beanspruchender Prozess zugrunde, wobei lebende Zellen, die diese Proteine in Kulturen produzieren, und die Proteine selbst weniger beherrschbar sind als chemische Reaktionen und einfache synthetische Substanzen: Die Qualität eines Biopharmazeutikums ist in einem hohen Masse von den Wachstumsbedingungen der Wirtszellen, den verwendeten Lösungszusätzen und Materialien, Fermentationsprozessen, der Temperatur und anderen physikalischen Rahmenbedingungen abhängig. Die tatsächliche therapeutische Bedeutung des Endproduktes lässt sich *in vitro* nur unzureichend abschätzen: Wie jedes neue Arzneimittel müssen innovative Biopharmazeutika ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit letztlich in umfangreichen präklinischen und klinischen Untersuchungen unter Beweis stellen.

Der Prozess ist das Produkt

Da der detaillierte Herstellungsprozess von Biopharmazeutika auch nach Ablauf des Patentschutzes nicht öffentlich zugänglich ist, scheidet die Möglichkeit einer direkten Übernahme durch einen Biosimilarproduzenten von vornherein aus. Jede Abweichung in der Herstellung, Reinigung, Formulierung und Lagerung gegenüber der ihrer Vorgänger ist jedoch potentiell in der Lage, unterschiedliche Molekülvarianten des Biosimilarproduktes hervorzurufen. Sogar Scherkräfte, wie sie durch Schütteln ausgeübt werden, oder die Oberflächenbeschaffenheit verwendeter Gefässe können Auswirkungen auf das Endprodukt haben. Nicht einmal der Einsatz der gleichen Zelllinie garantiert, dass sich die hergestellten Proteine in ihrer Struktur entsprechen. Grundsätzlich gilt – ob für «Original» oder Bio-

similar: Der Herstellungsprozess ist das Produkt. Dass ein Biosimilar seinem Vorbild vollumfänglich entspricht, ist somit praktisch ausgeschlossen [6]. Darüber hinaus scheinen die heutzutage existierenden analytischen Methoden häufig zu insensitiv zu sein, um bei den hochmolekularen Proteinen ausreichend «Biosimilarity» im Vergleich zum Originalprodukt belegen zu können [1].

Unterschiede in der Proteinstruktur: klinisch relevant?

Kleine Unterschiede in der Proteinstruktur ziehen unter Umständen klinisch relevante Konsequenzen nach sich. Die Untersuchung von elf EPO-Präparaten acht verschiedener Hersteller zeigte erhebliche Unterschiede bezüglich ihrer biologischen Aktivität (71–226%) [7], was an sich ein Risiko für Unter- bzw. Überdosierung in sich birgt. Ein grundsätzliches Problem bei der Entwicklung von Biopharmazeutika besteht weiterhin in der potentiell hohen Immunogenität grosser Proteinmoleküle. Neutralisierende Antikörper können gegebenenfalls die biologische Aktivität reduzieren und somit zum partiellen oder kompletten Wirkungsverlust führen [8]. Gefährlich wird die Antikörperbildung dann, wenn diese zu einer Anaphylaxie oder zu Autoimmunreaktionen führt. Ein Beispiel hierfür sind einige Fälle von transfusionspflichtigen Aplasien der roten Blutzellen (Pure Red Cell Aplasia; PRCA), die durch EPO-induzierte und ebenfalls gegen körpereigenes Erythropoietin gerichtete Antikörper ausgelöst wurden [9]. Den meisten in der Literatur beschriebenen Fällen lag ursächlich die zwischenzeitige Änderung des Herstellungsprozesses eines bestimmten EPO-Präparates zugrunde. Validierte Tiermodelle zur Untersuchung der Immunogenität von Proteinen existieren leider (noch) nicht.

Die Haltung der Arzneimittelbehörden

Dass zur Erzielung einer behördlichen Zulassung eines Biosimilars eine einfache Bezugnahme durch einen Bioäquivalenznachweis – wie bei einem klassischen Generikum – nicht möglich ist und auch nicht ausreichen kann, liegt auf der Hand. Ginge es nach den innovativ forschenden Firmen, müsste für ein Biosimilar ein mit dem des Vorgängers vergleichbarer präklinischer und klinischer Entwicklungsaufwand geleistet werden, da es sich – ihrer Meinung nach – um ein eigenständiges Produkt handelt. Das von Biosimilarherstellern als notwendig betrachtete Untersuchungsprogramm liegt deutlich darunter. Welcher Entwicklungsaufwand ist nun tatsächlich angemessen?

Im Rahmen einer Vorreiterrolle der weltweit führenden Arzneimittelbehörden schlägt die europäische EMA einen Mittelweg in Richtung spezifischer Zulassungen für Biosimilars ein. Während die Anforderungen an die Herstellung und Produktequalität sowie zur Charakterisierung der biologischen Aktivität für alle Biopharmazeutika weitgehend gleich sein werden, wird die zusätzliche Forderung von toxikologischen und klinischen Untersuchungen einer Fall-zu-Fall-Entscheidung unterliegen. Je komplexer das Molekül ist, je weniger seine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften bekannt und je unzureichender analytische Methoden sind, ausreichende Äquivalenz zum Vorgängerprodukt zu demonstrieren, um so umfangreicher wird das präklinische und klinische Studienprogramm eines Biosimilars vor der Zulassung sowie das behördlich geforderte Risikomanagement nach der Zulassung sein [10]. Man kann realistischerweise davon ausgehen, dass der Entwicklungs- und Investitionsaufwand für ein Biosimilar dem für ein innovatives Biopharmazeutikum (New Molecular Entity) mitunter sehr nahe kommen wird – z.B. durch umfangreichen Nachweis der therapeutischen Äquivalenz oder eine für jede beantragte Indikation notwendige Untersuchung der Langzeitimmunogenität in Postmarketingprogrammen [5].

Nochmals: Biosimilars – die kommende Arzneimittelgeneration?

Es handelt sich bei Biosimilars also nicht um einfache Duplikate, sondern um eine neue Generation von therapeutisch eingesetzten Nachahmerproteinen, deren Entwicklungsaufwand in Einzelfällen – mit Kosten im dreistelligen Millionenbereich – beträchtlich sein dürfte [4]. Sind kleinere Biotechunternehmen überhaupt in der Lage, die erforderlichen Mittel aufzubringen? Und werden sich die Investitionen in die Produktentwicklung nicht unmittelbar auf die späteren Verbraucherpreise auswirken? Es ist also fraglich, ob der Enthusiasmus zur Entwicklung von Biosimilars und der zu erwartende Einspareffekt tatsächlich gross sein werden.

Darüber hinaus sind die einzelnen Biopharmazeutika nicht einfach austauschbar, wie erste Erfahrungen mit EPO-Nachfolgeprodukten bele-

gen. Die zukünftigen Anwender werden sich zwangsläufig mit dem Umfang und der Qualität der jeweilig vorhandenen Studiendaten zur biologischen Aktivität und Chargenkonsistenz sowie zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit beim Patienten auseinandersetzen müssen.

Literatur

- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the «next generation». *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 4):iv31-6.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of positive opinion for omnitrope. London, 26th January 2006. www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/20433906en.pdf (Zugriff am 29. März 2006).
- Novartis. Sandoz receives European Commission marketing authorization for omnitrope. Pressemitteilung vom 18. April 2006. www.webwire.com/ViewPressRel.asp?SESSIONID=&ald=12753 (Zugriff am 20. April 2006).
- Spielberg P. Biosimilars. Hohe Hürden für die Zulassung. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;102:A3602.
- Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Krämer I, Rambourg P, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;1:11-7.
- Zylka-Menhorn V, Tippmann ME. Biopharmazeutika sind «unnachahmlich» (Interview mit I. Krämer vom Bundesverband Dt. Krankenhausapotheker). *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103:A311-4.
- Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm Sci* 2004;3:43-7.
- Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology* 2005;209:155-60.
- Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-8.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP42832/2005. London, 22nd February 2006. www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf (Zugriff am 29. März 2006).
- Bühler FR, Szucs TD, Mollet A, Pfister K. The Latest on Biologicals and Biosimilars. Proceedings of a Workshop in the Series «Frontiers in Drug Development», 23rd February 2006. Anzufordern beim ECPM Executive Office, Universitätsspital, 4031 Basel.