Biosimilars – Status quo und quo vadis?

Diana Frey, Dieter Frei, Kurt Pfister
PFC Pharma Focus AG, Volketswil

Quintessenz

- Biosimilars sind Nachfolgeprodukte biotechnologisch hergestellter Substanzen, die, anders als synthetisch hergestellte Generika, wesentliche Unterschiede zum jeweiligen Referenzpräparat aufweisen können.
- Daraus resultiert das Risiko eines unterschiedlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils gegenüber dem Referenzpräparat. Die Zulassungsanforderungen von Swissmedic, obwohl einfacher als für Erstzulassungen, sind deshalb aufwendiger, indem bei Biosimilars in Vergleichsstudien mit dem Originalpräparat dessen Ähnlichkeit bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit nachgewiesen werden muss.
- Auch nach Marktzulassung müssen die Produkte von ausgedehnten Pharmakovigilanzprogrammen begleitet werden. Die Extrapolation von einer Referenzindikation auf andere Indikationen, die automatische Substituierbarkeit des Originalpräparates, die Nomenklatur und damit die Nachverfolgbarkeit der Biosimilars sind noch intensiv diskutierte Fragen.
- Mit der steigenden Anzahl von Zulassungsanträgen für Biosimilars bzw. deren Markteintritt ist die Regelung dieser Probleme eine vordringliche Aufgabe der schweizerischen und internationalen Behörden geworden.

Summary

Biosimilars – status quo and quo vadis?

- *Biosimilars are follow-on proteins of biotechnology-derived original substances. However, in contrast to generic chemical drugs they may differ substantially from the originator product.*
- *They thus carry the risk of different efficacy and safety profiles compared with the reference substance. Swissmedic requirements for approval of biosimilars, although less stringent than for the reference product, are more complex since biosimilars must undergo comparability studies on clinical efficacy and safety to prove their similarity to the originator product.*
- *Even after approval, biosimilars must be monitored for safety by comprehensive pharmacovigilance programmes. Extrapolation from a reference indication to new indications, automatic replaceability of the originator product, and a nomenclature ensuring traceability of biosimilars are still keenly debated.*
- *In the face of the fast-growing number of applications for marketing authorisation of biosimilars and their introduction on the market, regulation of these problems is a priority concern of the Swiss and international authorities.*

Hintergrund

Nach Ablauf des Patentschutzes einer Reihe von biologischen Arzneimitteln sind mittlerweile Nachahmerprodukte (Biosimilars) in Europa zugelassen oder teilweise bereits auf dem Markt (Tab. 1). Das Zulassungsgesuch für den ersten Biosimilar in der Schweiz wurde im Juni 2008 von Swissmedic positiv beurteilt. Warum hat es nach Ablauf des Patentschutzes mehrere Jahre bis zur Zulassung des ersten Biosimilars gedauert? Wie wird sich der Markt der biologischen Arzneimittel vor allem in Bezug auf die Preisentwicklung verändern?

Biosimilars als biotechnologisch hergestellte Generika?

Synthetisch hergestellte Generika werden lediglich aufgrund des Nachweises der äquivalenten Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Originalpräparat vereinfacht zugelassen. Sie sind einfache kleine Moleküle, deren Strukturidentität mit dem Originalpräparat und deren Reinheit eindeutig nachgewiesen werden kann. Die Bioäquivalenz erlaubt mit grosser Sicherheit den Schluss, dass das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil des Nachahmerprodukts mit demjenigen des Originalpräparats identisch ist [1–4].
Biologische Arzneimittel sind im Gegensatz dazu riesige Moleküle mit hochkomplexen dreidimensionalen Proteinstrukturen, deren finale Struktur oft in mehrstufigen post-translationellen Prozessen geformt wird. Sie werden in Zellkulturen produziert. Als Wirtszellen werden oft CHO (Chinese Hamster Ovary)-Tumorzellen benutzt, in die das Gen für das zu produzierende biologische Arzneimittel transferiert wird. Allein der Gentransfer und die Herstellung einer stabilen Wirtszelle sind eine Herausforderung. Die Wirtszelle reagiert empfindlich auf kleinste Veränderungen der Kulturbedingungen, was sich auf die Herstellung und die Struktur der Proteine auswirken kann. Das Produkt muss dann aus einer Mischung von Zellproteinen, DNA, RNA und anderen Zellsubstanzen in einem mehrstufigen Verfahren gereinigt werden, ohne die komplexe Struktur des Proteinprodukts zu beeinflussen oder zu zerstören. Schliesslich müssen zur Herstellung des verwendungsfertigen und lagerfähigen Produkts oft Stabilisatoren zugesetzt und spezielle Lagerungsbedingungen getestet werden [1, 3–5].
Wegen dieser enormen Komplexität der Moleküle und des Herstellungsverfahrens ist es für einen Biosimilarhersteller äusserst schwierig, wenn nicht gar unmöglich, mit der Originalsubstanz identische Moleküle zu produzieren. Erschwerend ist,

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 91 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

Tabelle 1. Zulassungsstatus von Biosimilars in Europa und der Schweiz (Stand Juni 2008).

Wirkstoffbezeichnung (INN = International Non-proprietary Name)	Handelsname	Herstellerfirma	Zulassungsstatus
Europa			
Somatotropin	Omnitrope	Sandoz	Zugelassen
Somatotropin	Valtropin	Biopartners	Zugelassen
Epoetin alpha*	Binocrit	Sandoz	Zugelassen
Epoetin alpha*	Epoetin alfa	Hexal	Zugelassen
Epoetin alpha*	Abseamed	Medice	Zugelassen
Epoetin zeta**	Silapo	Stada	Zugelassen
Epoetin zeta**	Relacrit	Hospira	Zugelassen
Filgrastim***	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	Positiver Bescheid
Filgrastim***	Ratiograstim	Ratiopharm	Positiver Bescheid
Filgrastim***	Biograstim	CT Arzneimittel	Positiver Bescheid
Filgrastim***	Tevagrastim	Teva	Positiver Bescheid
Schweiz			
Filgrastim***	Filgrastim-Mepha	Mepha	Positiver Bescheid

Die mit *, ** und *** bezeichneten Produkte sind jeweils identisch

dass der Herstellungsprozess des Originalprodukts nicht offengelegt werden muss. Für die Herstellung von Biosimilars gilt deshalb: *Der Prozess ist das Produkt!* Aus diesen Gründen werden Nachfolgeprodukte von Biopharmazeutika nicht Biogenerika, sondern *Biosimilars* genannt [2, 4].

Welche Risiken beinhalten Biosimilars, und welche Konsequenzen haben diese auf das Zulassungsprozedere?

Kleine strukturelle Variabilitäten und Verunreinigungen, die eine Immunreaktion auslösen können, sind die wichtigsten Risikofaktoren für ein unterschiedliches Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Biosimilars. Einerseits kann die Bildung von Antikörpern gegen das Produkt selbst zum Wirkungsverlust führen, andererseits können Antikörper allergische Reaktionen auslösen oder lebenswichtige körpereigene Prozesse verändern.

Die heute zur Verfügung stehenden analytischen Methoden sind zu wenig sensitiv, um die dargestellten Risiken zu erfassen [3, 5].

Eine vereinfachte Zulassung von Biosimilars aufgrund eines Bioäquivalenzvergleiches wie für herkömmliche Generika ist deshalb nicht möglich. Swissmedic hat mit der kürzlichen Veröffentlichung einer speziellen Anleitung für Biosimilars, die sich auf Art. 12, Abs. 5 der VAZV abstützt, den Rahmen gesteckt [6]. Dabei orientiert man sich weitgehend an den Richtlinien der Europäischen Arzneimittelbehörde EMEA [7].

Eine vereinfachte Zulassung kann beantragt werden, wenn das Biosimilar **genügend Ähnlichkeit** mit einem in der Schweiz zugelassenen biologischen Referenzpräparat aufweist. Hinter dieser trivialen Vorgabe stecken umfangreiche Vergleichsstudien bezüglich pharmazeutischer Qualität, Präklinik und Klinik («Comparability Exercise»). Keine Abstriche können bei den analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen zum Nachweis der Ähnlichkeit gemacht werden. Bei der Diskussion über die Zulassungsrichtlinien für Biosimilars wurde klar, dass die verschiedenen damals anstehenden Biologika (Somatotropin, Erythropoetin, GCSF und Insulin) nicht mit einer allgemeingültigen Richtlinie abgedeckt werden können. In Annexen zu den allgemeinen Richtlinien wurden zusätzlich **spezifische Richtlinien** für die verschiedenen Biologika entwickelt.

Beispielsweise werden beim **Insulin** In-vitro-Bindungsstudien der Insulin- und IGF1-Rezeptoren zum Nachweis der ähnlichen Wirksamkeit verlangt. Wegen der geringen Sensitivität können dafür präklinische In-vivo-Studien ausgelassen werden. Ebenfalls werden nur vereinfachte toxikologische Untersuchungen akzeptiert. Pharmakokinetik und pharmakodynamische Untersuchungen sind das Kernstück zum Nachweis des Wirksamkeitsvergleiches («double-blind, crossover hyperinsulinaemic euglycaemic clamp model»). Bei überzeugenden Resultaten kann auf eine klinische Wirksamkeitsstudie bei Patienten verzichtet werden. Hingegen müssen mindestens 12 Monate dauernde Sicherheitsstudien zur Antikörperbildung bei Patienten durchgeführt werden.

Im Gegensatz dazu wird beim **Erythropoetin** der Schwerpunkt auf doppelblinde Vergleichsstudien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gesetzt, wobei sowohl die Titrations- wie auch die Erhaltungsphase untersucht werden müssen. Ebenfalls werden Studien bezüglich Antikörperbildung verlangt. Die Erythropoetin-Richtlinien zu den Sicherheitsanforderungen für das Produkt

verlangen Studien mit insgesamt mindestens 300 Patienten. Hersteller von Originalprodukten kritisieren jedoch diese kleine Anzahl von lediglich 300 Patienten zur Evaluation der Sicherheit. Bei allen Biosimilars wird ein Pharmakovigilanzplan verlangt, der absichern soll, dass sicherheitsrelevante Informationen nach der Zulassung im täglichen Einsatz beim Patienten frühzeitig erfasst werden.

Dennoch gibt es Vereinfachungen bei der Zulassung der Biosimilars. So genügt in der Regel der Nachweis der therapeutischen Vergleichbarkeit in einer Indikation, um die Zulassung für andere Indikationen des Referenzpräparates zu erhalten. Voraussetzung ist, dass die pharmazeutische Form, die Dosierungsstärke und der Verabreichungsweg identisch im Vergleich zum Referenzpräparat sind. Allfällige Abweichungen verhindern eine Zulassung nicht, sofern sie hinreichend begründet sind oder in Überbrückungsstudien untersucht wurden [5, 8].

Der Zulassungsprozess für Biosimilars ist einer besonderen Dynamik ausgesetzt. Neue Richtlinien werden für nicht mehr patentgeschützte Biologika entwickelt, alte mit zunehmender Erfahrung angepasst. Zurzeit werden Entwürfe von neuen Richtlinien für Alpha-Interferon und niedermolekulare Heparine diskutiert (www.emea.europa.eu) und die bestehende Guideline für die Zulassung von Erythropoetin-Biosimilars überarbeitet.

Aspekte der Arzneimittelsicherheit nach Marktzulassung

Potentielle Abweichungen der Biosimilars vom Originalprodukt bezüglich Struktur und Reinheit erlauben es den Biosimilarherstellern nicht, von den jahrelangen Erfahrungen mit dem Referenzprodukt vor allem auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit zu profitieren. Insbesondere wegen der Immunogenität und der Möglichkeit klinisch bedeutungsvoller Verschiedenheiten zwischen den Produkten wird die Zulassung von Biosimilars deshalb heute an eine Reihe von Konditionen zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit geknüpft:

Wie bei den Originalpräparaten müssen während der ersten fünf Jahre nach Markteintritt *periodisch aktualisierte Sicherheitsdaten*, sogenannte PSURs (Periodic Safety Update Reports) eingereicht werden [8].

Ausserdem müssen alle Biopharmazeutika, sowohl zur Zulassung beantragte neue Originalprodukte wie auch Biosimilars, nach der Zulassung mit Überwachungsprogrammen begleitet werden. Riesige Patientendatenbanken werden generiert und retro- oder prospektive Beobachtungsstudien oder pharmakoepidemiologische Studien werden ausgewertet [9, 10].

Die Wichtigkeit solcher Pharmakovigilanzprogramme nach Zulassung wurde durch die Erfahrung mit den Epoetinen demonstriert: Eine kleine Änderung der Formulierung eines während vieler Jahre auf dem Markt bewährten Produkts führte nach subkutaner Verabreichung zum gehäuften Auftreten von PRCA (antibody-mediated pure red cell aplasia) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [2, 4, 5]. Die subkutane Applikation von Eprex® bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde deshalb in der Europäischen Union und der Schweiz vorübergehend als kontraindiziert eingestuft.

Ein besonderer Aspekt der Arzneimittelsicherheit stellt die Extrapolation von klinischen Indikationen dar. So kann ein Epoetin-Biosimilar für Onkologiepatienten allein aufgrund von Studien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zugelassen werden, ohne dass es bei Onkologiepatienten je eingesetzt wurde. Der Wirkungsort ist zwar bei beiden Indikationsbereichen der gleiche, die Dosierung aber bei den Onkologiepatienten wesentlich höher bei allerdings kürzerer Therapiedauer. Subtile Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Originalpräparat werden möglicherweise erst durch die hohe Dosierung erkennbar. Deshalb werden bei Extrapolationen auf andere Indikationen von den Behörden besondere Auflagen für die Pharmakovigilanzprogramme gemacht [2, 5].

Grundlage der Überwachung der Arzneimittelsicherheit ist eine *Nachverfolgbarkeit («traceability»)* des verabreichten Biosimilars. Diese ist aber nur gegeben, wenn Biosimilars eindeutig identifiziert und voneinander unterschieden werden können. Zurzeit wird in der EMEA dem Biosimilar die gleiche Wirkstoffbezeichnung (INN, International Non-proprietary Name) zugestanden wie dem Vergleichsprodukt, falls nicht eine eigene INN-Bezeichnung beantragt wurde. Das kann verwirrend sein, wie das Beispiel von Binocrit (Sandoz) und Silapo (Stada) zeigt; beides sind Produkte mit verschiedenem INN (epoetin alpha bzw. epoetin zeta), obwohl beide mit dem gleichen Referenzarzneimittel (epoetin alpha von J&J) verglichen wurden. Deshalb wird im Rahmen der WHO diskutiert, ob die INN-Bezeichnung als Identifikator dienen soll [2–4]. Eine weltweit einheitliche Handhabung dieser Nomenklatur ist von grosser Bedeutung.

Neben *unterschiedlichen Zulassungsnamen* von Biosimilar und Referenzsubstanz kann der *Präparatenamen* (Markennamen) die verschiedenen Biosimilars eindeutig identifizieren. Ratiopharm bzw. Mepha spielen eine Vorreiterrolle, indem ihre Nachahmerprodukte als Markennamen immer die INN-Bezeichnung kombiniert mit dem Herstellernamen enthalten (Bsp. Filgrastim-Mepha). Andere Firmen benutzen Fantasienamen, die keinen einfachen Rückschluss auf ein Biosimilar zulassen.

Die Rückverfolgbarkeit und damit eng verbunden die eindeutige Namenszuordnung sind wichtige Voraussetzungen zur Erfassung von sicherheitsrelevanten Informationen.

Ebenfalls wichtig für die Arzneimittelsicherheit ist die Frage der Substituierbarkeit der Referenzprodukte durch Biosimilars. Da ein Biosimilar möglicherweise nicht das identische Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil wie das Referenzpräparat aufweist, kann eine Substitution des Originalpräparates in der praktischen Anwendung zu Problemen der Wirkung und Verträglichkeit führen. Vor allem im Sinne der Patientensicherheit sind Biosimilars deshalb vorerst als eigenständige Produkte anzusehen und sollten nicht automatisch das Originalpräparat substituieren dürfen. In vielen Ländern Europas ist denn auch die automatische Substituierbarkeit von Biologicals nicht zugelassen. Allgemeingültige Richtlinien zu dieser Problematik sind jedoch dringend notwendig [2–4].

Biosimilars zum Generika-Preis?

Obwohl teilweise vereinfacht, ist das Entwicklungs- und Zulassungsprogramm für Biosimilars im Vergleich zu synthetischen Generika wesentlich umfangreicher und sind damit die Entwicklungskosten höher. Zudem geht der Hersteller ein nicht unerhebliches Risiko ein, dass auf dem Markt sicherheitsrelevante Ereignisse auftreten, die sogar zu einem Marktrückzug führen können. Im Gegensatz dazu kann der Hersteller von synthetischen Generika auf die langjährige Erfahrung im Umgang mit dem Originalpräparat vertrauen.

So interessant der Markt für Herstellerfirmen von Generika ist – die hohen Entwicklungskosten und das Risiko bei den Biosimilars lassen nicht dieselben massiven Preisreduktionen zu wie bei synthetischen Generika. Erfahrungen mit bereits auf dem Markt befindlichen Biosimilars zeigen, dass Preisreduktionen von etwa 20–25% gegenüber Originalpräparaten erwartet werden können. Die Dynamik des Markts ist schwer abzuschätzen, aber es kann mit weiteren Kosteneinsparungen gerechnet werden, da mit dem wachsenden Konkurrenzdruck auch die Preise der Originalpräparate unter Druck geraten werden [1, 2].

Korrespondenz:
Dr. med. Diana P. Frey
PFC Pharma Focus AG
Chriesbaumstrasse 2
CH-8604 Volketswil
diana.frey@pfc.ch

Literatur

1 Kleist P, Mollet A, Pfister K, Bühler FR. Biosimilars – die kommende Arzneimittelgeneration? Schweiz. Ärztezeitung. 2006;87:27/28:1271–3.
2 Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19(3):411–9. Review.
3 Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or cause for concern? J Pharm Pharmaceut Sci. 2007;10(3):405–10. Review.
4 Nowicki M. Basic facts about biosimilars. Kidney Blood Press Res. 2007;30(5):267–72. Review.
5 Fachseminar Biosimilars und Patientensicherheit. 4. April 2008, Kongresszentrum Kursaal/Allegro, Kornhausstrasse 3, 3000 Bern 25
6 Verordnung vom 22. Juni 2006 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) / 812.212.23, Art. 12, Abs. 5.
7 EMEA Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04: 30. October 2005.
8 Swissmedic: Anleitung für die Zulassung ähnlicher biologischer Arzneimittel (Biosimilars). ZL101_00_002d_AL/sbe/ku/15.02.08.
9 Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the „next generation“. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 4): iv31–iv36.
10 Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrol Dial Transplant 2006;21 (Suppl 5):v9–v12.