

# Biosimilars: Biologika 2. Klasse?

*Proteine sind anspruchsvolle Arzneistoffe – nicht nur in der Anwendung, sondern auch in der Herstellung und Charakterisierung. So überrascht es nicht, dass es von biotechnologisch produzierten Biologika keine Generika im klassischen Sinn gibt. Allerdings sind seit fast zehn Jahren sogenannte Biosimilars verfügbar. Lange blieb diese Wirkstoffgruppe relativ unauffällig. Jetzt regt sich Unsicherheit beim Umgang mit diesen Arzneimitteln. Der Grund: Die noch überschaubare Gruppe wurde durch einen neuen Antikörper ergänzt. Was sollte man wissen, um Biosimilars richtig einschätzen zu können? Dieser Frage geht der folgende Text nach, der ein Nachdruck aus KVH aktuell 4/2015 ist.*

Gentechnisch hergestelltes Humaninsulin wurde im Jahr 1982 zugelassen. Damit war der erste Proteinwirkstoff am Markt, der nicht aus dem Organismus isoliert wurde, in dem er natürlicherweise synthetisiert wird. Mithilfe der damals noch jungen Gentechnologie war es gelungen, eine synthetische Variante des humanen Insulin-Gens in das Darmbakterium *E. coli* einzuschleusen und dieses zu veranlassen, humanes Insulin zu synthetisieren. Zwischenzeitlich ist die Wirkstoffgruppe der Biologika auf etwa 150 Arzneistoffe angewachsen und bereichert unbestritten unseren Arzneimittelschatz. Sie werden als Interferone, monoklonale Antikörper, Gerinnungsfaktoren sowie Insuline und andere Hormone eingesetzt.

Seit 2006 gibt es eine neue Gruppe von Wirkstoffen, deren Realisierungschance man jahrelang kategorisch verneint hatte [1]. Auf den ersten Blick eher unspektakulär, handelt es sich hierbei um Kopien der Biologika, die seit 2001 zunehmend ihren Patentschutz verlieren: die sogenannten Biosimilars.

Ihre Beschreibung weckt sofort Assoziationen zu den Generika, die sich seit Jahrzehnten im internationalen Arzneimittelmarkt etabliert haben und die anhaltend zur Kostensenkung im Medikamentensektor beitragen. Jedoch lässt schon der Name Biosimilars vermuten, dass diese Analogie dem Charakter der neuen Wirkstoffklasse in keiner Weise gerecht wird. Biosimilars unterscheiden sich nämlich so signifikant von Generika, dass zunächst einmal ein Regelwerk zu etablieren war, das eine Zulassung dieser besonderen Wirkstoffe ermöglichte. Schließlich dauerte es bis 2006, bis tatsächlich ein erstes Biosimilar den Markteintritt in der EU schaffte.

## Besonderheiten einer besonderen Stoffklasse

Bei Biologika handelt es sich ausnahmslos um Proteine, die zudem immer aus lebenden Zellen oder Organismen isoliert wurden. Wegen ihrer Proteinnatur sind die Stoffe chemisch deutlich labiler als praktisch alle chemisch-synthetischen Substanzen. Das hat zur Folge, dass immer ein mehr oder weniger kleiner Teil des Wirkstoffs in partiell degradiert Form vorliegt, sodass man nie von einer homogenen Molekülpopulation ausgehen kann [2].

Um trotz dieser Schwierigkeiten die Herstellung sicherer Wirkstoffe garantieren zu können, hat man für Prozess- und Molekülcharakteristika eine Vielzahl „Spezifikationskorridore“ eingeführt, die durch Ober- und Untergrenzen definiert sind und die während des Herstellungsprozesses kontrolliert und akribisch eingehalten werden müssen. Ziel ist es, die unvermeidbare strukturelle Heterogenität der Wirkstoffe innerhalb genau definierter Grenzen konstant zu halten: „The product is the process“ lautete das neue Paradigma zur Definition von Biologika, im Gegensatz zu der alten Betrachtung, nach der ein Wirkstoff (nur) ein bestimmtes Molekül ist, das auf Basis konstanter chemischer und physikalischer Charakteristika eindeutig beschrieben werden kann („The product is the molecule“).

## Revolution in der Proteinanalytik

Die neue Definition der biologischen Wirkstoffe, in die alle Details des Herstellungsprozesses eingeschlossen sind, schloss quasi aus, dass es von solchen Molekülen generische Kopien im Sinne der klassischen Generika geben konnte. Denn der Herstellungsprozess für ein Biopharmazeutikum lässt sich nicht kopieren. Nicht zuletzt zählen die Details dieser Prozesse mittlerweile zu den am besten gehüteten Firmengeheimnissen.

Trotz dieser anscheinend aussichtslosen Voraussetzungen ist bereits eine stattliche Anzahl von Biosimilars im Handel. Etliche neue Substanzen, darunter auch so komplexe Moleküle wie rekombinante Antikörper, werden in absehbarer Zeit hinzukommen. Das lässt sich im Wesentlichen auf zwei bemerkenswerte Entwicklungen zurückführen: zum einen auf

eine dramatisch verbesserte Proteinanalytik, zum anderen auf eine neue Souveränität der Zulassungsbehörden.

Gerade die Analyseverfahren haben sich inzwischen sensationell weiterentwickelt. Vor allem die Fortschritte im Bereich der Massenspektrometrie ermöglichen heute eine viel genauere und detailliertere Analyse der hochkomplexen Proteine, als das bei der Entwicklung der Originatorwirkstoffe (Referenzsubstanzen) vor über einem Jahrzehnt überhaupt denkbar war. Entscheidend ergänzt wurde diese Entwicklung durch Innovationen im Bereich der Algorithmen, mit denen sich die großen Datenmengen akkurat und vollständig auswerten lassen.

### Varianz der Struktur

Strukturvariationen sind bei allen Biopharmazeutika normal, so zum Beispiel bei den unterschiedlichen Chargen eines Referenz-Biologicals. Die Herausforderung ist jedoch, diese Varianz möglichst konstant zu halten. Voraussetzung dafür ist ein detaillierter und strukturierter Herstellungsprozess.

### Identisch oder nur ähnlich?

Bei Anwendung dieser Hochleistungsanalytik auf einen Originatorwirkstoff und ein Biosimilar lässt sich heute im Detail darstellen, welche Qualitätsattribute entscheidend sind, damit Proteine als identisch oder lediglich als ähnlich einzustufen sind. Zu diesen Merkmalen gehören beispielsweise die Integrität der Proteinenden, der Oxidationsgrad eines Methionins oder der O- und N-Glykosylierungsgrad an einer bestimmten Proteinsequenzposition bis hin zur Sequenz der Zuckerstrukturen in Glykoproteinen oder zum Anteil an Proteinaggregaten. So können für ein Biosimilar je nach Komplexität des Moleküls 50 bis 100 Qualitätsattribute allein durch die Massenspektrometrie bestimmt und mit dem Originatorwirkstoff (der Referenzsubstanz) quantitativ verglichen werden.

Die mitentscheidende Frage, welche Moleküldetails (noch) als ähnlich zu werten sind und welche ober- oder unterhalb eines akzeptablen Spezifikationskorridors liegen, wird unter anderem durch die systematische Analyse unterschiedlicher Chargen der zugelassenen Originatorprodukte beantwortet [3]. Aus prinzipiellen Überlegungen müssen sich hier Unterschiede ergeben, und diese können erstaunlich deutlich ausfallen. So ergaben beispielsweise Untersuchungen verschiedener Chargen von Rituximab unterschiedliche Glykosylierungsmuster und damit auch eine unterschiedliche Effizienz, eine Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) zu induzieren. Vielfach sind die klinischen Auswirkungen solcher molekularen Variationen noch nicht bekannt.

### Information der Redaktion

Wird ein mit einem Biologikum behandelter Patient von einem Produkt auf ein anderes umgestellt, sind die Hinweise in der Fachinformation des jeweiligen Produkts zur Therapieüberwachung zu beachten.

### Prozess und Produkt

Die systematische Charakterisierung von Originatorprodukten zeigte, wie regelmäßig die Hersteller dieser Produkte im Lauf der Zeit auch ihre Prozesse dahingehend optimieren, dass mit leicht modifizierten Proteinen zumindest in sehr fein abgestimmten Settings bessere klinische Ergebnisse erzielt werden. Natürlich müssen solche Prozess- und Produktänderungen der Zulassungsbehörde gemeldet werden, die diese dann anhand der eingereichten Daten (darunter auch klinische Daten) prüft und freigibt. Die Fachöffentlichkeit nimmt solche Änderungen dagegen kaum wahr, da sie zwar melde-, aber nicht berichtspflichtig sind. Außerdem fallen diese „Verbesserungen“ in der Regel im klinischen Alltag auch gar nicht auf, wie retrospektiv konstatiert werden kann. So war es nur konsequent, das noch junge Paradigma „The product is the process“ zu relativieren und dahingehend neu zu definieren, dass zwar eine akzeptabel konstante Produktheterogenität nur auf Basis eines extrem stringent spezifizierten Prozesses

---

zu erreichen ist, dass dieser Prozess aber keineswegs der Prozess des Herstellers des Originatorprodukts sein muss. Und ebenso konsequent war es, eine detaillierte molekulare Charakterisierung sowohl der Referenzsubstanz als auch des Biosimilars zu fordern. Dadurch gewann das alte Paradigma „The product is the molecule“ auch für Biopharmazeutika an Bedeutung.

## Souveräne Zulassungsbehörden

Neben dem technischen Fortschritt war aber auch die neuartige Souveränität der Behörde, die für die Zulassung von Proteintherapeutika verantwortlich ist, entscheidend für die erstaunlich schnelle Etablierung von Biosimilars in Europa. Diese Arzneimittel werden in der EU bekanntlich in einem zentralen Verfahren durch die EMA (European Medicines Agency) zugelassen. Seit 2003 haben Experten bei der EMA neben den allgemeinen Biosimilar-Leitlinien auch produktspezifische Richtlinien für die Zulassungsanforderungen von patentfreien Biologika publiziert. Die Bewertung von Zulassungsanträgen für Biosimilars bei der EMA erfolgt wissenschaftlich rational, fachlich kompetent und extrem sorgfältig. Ärzte, Apotheker und Patienten können und sollten sich auf das Urteil dieser Gruppe bei der europäischen Zulassungsbehörde verlassen.

So haben Hersteller von Biosimilars ganz klare Vorgaben, wie sie ihre Produkte zu entwickeln haben, um eine Zulassung zu bekommen. Wichtig: Nachahmerpräparate von Proteintherapeutika, die ohne Berücksichtigung dieser wissenschaftlichen Entwicklungsprinzipien in nicht oder weniger regulierten Märkten vertrieben werden, sind nicht als Biosimilars, sondern allenfalls als „Kopie“ zu bezeichnen [4, 5]. Kopien, die beispielsweise in Asien oder Südamerika legal vertrieben werden, aber kein EMA-Zulassungsverfahren durchlaufen haben, sind hierzulande nicht verkehrsfähig.

Vor allem aus Indien kommt eine ganze Reihe solcher Produkte, von denen es zum Teil in Europa noch keine Vertreter gibt. So ist dort zum Beispiel bereits seit 2007 ein monoklonaler Antikörper Reditux<sup>®</sup> als Nachahmerprodukt zugelassen. In Europa hat demgegenüber mit Remsima<sup>®</sup>/Inflectra<sup>®</sup> erst Ende letzten Jahres der erste Biosimilar-Anti-

körper eine Marktzulassung erhalten. Ebenfalls seit 2007 ist ein Nachahmerprodukt von Interferon alfa-2b in Indien im Markt, und seit 2003 sind dort auch Insulin-Nachahmerprodukte verfügbar.

Diese Präparationen konnten die hohen Hürden der EMA nicht nehmen; sie wurden entweder von der Behörde abgelehnt oder der pharmazeutische Hersteller hat den Zulassungsantrag zurückgezogen. Ähnliches gilt für rekombinante Hepatitis-B-Vakzine. Dagegen wurde mit Abasaglar<sup>®</sup> jetzt auch ein Biosimilar zum Insulin glargin durch die EMA zugelassen.

Diese Beispiele verdeutlichen zweierlei: Die Zulassung eines Biosimilars ist ein anspruchsvoller Prozess, der alles andere als ein „Selbstläufer“ ist. Nicht jedes Nachahmermolekül aus der Klasse der Biopharmazeutika ist ein Biosimilar nach europäischem Standard. Biosimilars, die den europäischen Zulassungsstandards nicht entsprechen, sind hier nicht verkehrsfähig und dürfen daher auch nicht am Patienten eingesetzt werden. Durch die Bewertung der keineswegs seltenen Prozessänderungen ist der Datenfundus bei der EMA immens angewachsen. So kann sich die EMA inzwischen ein detailliertes Bild davon machen, wie sich kleine oder größere Moleküländerungen auf die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit der Wirkstoffe auswirken. Dabei zeigte sich, dass die klinischen Auswirkungen kleinerer, oft nicht vermeidbarer Variationen meist vernachlässigbar sind.

Tabelle 1: Übersicht von der EMA zugelassener Biosimilars

Handelsname/ Hersteller	International Non-Proprietary Name (INN)	Referenz- produkt (Originator- produkt)	Jahr der Zulas- sung
Omnitrope®/Sandoz	Somatropin	Genotropin®	2006
Binocrit®/Sandoz	Epoetin alfa	Eprex®	2007
Epoetin alfa Hexal®/ Hexal			
Abseamed®/Medice			
Retacrit®/Hospira	Epoetin zeta	Eprex®	2007
Silapo®/STADA			
Biograstim®/ CT Arzneimittel	Filgrastim	Neupogen®	2008
Ratiograstim®/ Ratiopharm			
Tevagrastim®/ Teva Generics			
Zarzio®/Sandoz	Filgrastim	Neupogen®	2009
Filgrastim Hexal®/Hexal			
Nivestim®/Hospira	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil®/STADA/ cell pharm	Filgrastim	Neupogen®	2013
Inflectra®/Hospira	Infliximab	Remicade®	2013
Remsima®/Celltrion			
Ovaleap®/Teva	Follitropin alfa	GONAL-f®	2013
Bemfola®/Finox Biotech	Follitropin alfa	GONAL-f®	2014
Abasaglar®/Lilly/ Boehringer Ingelheim	Insulin glargin	Lantus®	2014

## Gleiche Wirkstoffnamen für ungleiche Substanzen?

Die Anforderungen für die Zulassung von Biosimilars sind deutlich strenger als die für Generika. Zwingend erforderlich sind zum Beispiel klinische Prüfungen, die von Fall zu Fall mit der Zulassungsbehörde vereinbart werden. Im Vordergrund dieser Untersuchungen steht der Nachweis der Produktsicherheit, die sich dann aus den Studien beurteilen lässt, wenn die Prozesse zur Herstellung von Biosimilars ebenso kompromisslos spezifiziert und standardisiert sind wie die der Originalia. Da Biosimilars mit den Referenzarzneimitteln nicht identisch, sondern ihnen nur ähnlich sind, sollten sie sich auch eindeutig unterscheiden lassen. Das ist allerdings nur bedingt der Fall, da sich zwar die Markennamen, nicht jedoch zwingend die Wirkstoffnamen unterscheiden. Das freut vielleicht die eine Seite (Biosimilars) und ärgert die andere (Originalia).

Bedrohlich ist diese Situation jedoch für beide. Denn generell sind Biologika – auch solche, die lange im Markt sind – nicht nebenwirkungsfrei. Man muss immer mit Komplikationen rechnen, die, oft immunologisch gesteuert, in hohem Maß durch individuelle Faktoren beeinflusst werden und daher kaum vorhersehbar sind. Erleidet ein Patient gravierende Nebenwirkungen, gefährdet das nicht nur das Individuum, sondern auch das Produkt. Surveillance (Überwachung) ist daher heute ein unverzichtbares und immer stärker eingefordertes Instrument zur Überprüfung und Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit.

Eine zuverlässige Surveillance ist aber nur möglich, wenn sich Wirkstoffe eindeutig identifizieren lassen, was derzeit nur bedingt möglich ist. Die EMA-Experten konnten sich bisher aber nicht dazu durchringen, unverwechselbare Wirkstoffnamen zu fordern, und von der Möglichkeit, diese Unterscheidbarkeit selbst zu initiieren, machen die Hersteller von Biosimilars nur mäßigen Gebrauch.

## Fazit

Biosimilars bereichern unseren Arzneimittelschatz ähnlich wie vordem die Generika. Allerdings haben sie sich noch nicht im Gesundheitssystem etabliert. Besonders den Biosimilar-Antikörpern begegnet die Ärzteschaft mit sehr viel Skepsis. Das ist nicht gerechtfertigt und beruht häufig auf Wissensdefiziten.

Gravierender ist jedoch, dass es für viele Ärzte nicht akzeptabel ist, dass bei Biosimilars die Evidenz im Wesentlichen aus dem Labor und nicht aus der Klinik kommt. Das widerspricht auf den ersten Blick den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin. Bei Generika hingegen ist dies seit Jahrzehnten gang und gäbe und wurde nie infrage gestellt. Denn schließlich ist dieses Prinzip plausibel und korrekt: Warum sollte die Kopie eines Wirkstoffs anders wirken als die Vorlage für diese Kopie, die sich jahrelang klinisch bewährt hat?

Natürlich ist auch bei den Biosimilars sicherzustellen, dass die Kopie der Vorlage strukturell hinreichend ähnelt. Außerdem sollten keine prozessbedingten Verunreinigungen die Sicherheit der Kopie gefährden. Letzteres wird immer, wenn auch meist nur in einer Indikation, in einer klinischen Studie überprüft. Die Prüfung der ersten Voraussetzung übernimmt eine kompetent und sorgfältig agierende Zulassungsbehörde.

Somit ist die Wahrnehmung von Biosimilars als „Biologika 2. Klasse“ nicht angebracht. Dies ist auch deshalb wichtig, weil Quoten und Rabattverträge Ärztinnen und Ärzte über kurz oder lang zwingen werden, Biosimilars zu verordnen. Tun sie dies widerstrebend, wird sich ihre Skepsis auch auf die Patienten übertragen – und das wird sich negativ auf den Therapieverlauf auswirken.

## Autor

Prof. Dr. rer. nat. Theo Dingermann  
Institut für Pharmazeutische Biologie, Biozentrum  
Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt

## Literatur

- [1] Schellekens H: Follow-on biologics: challenges of the next generation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 31–36
- [2] Kuhlmann M, Covic A: The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 4–8
- [3] Schiestl M et al.: Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 310–312
- [4] Weise M et al.: Biosimilars – why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 690–693
- [5] Schneider CK et al.: In support of the European Union biosimilar framework. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 745–749

➔ In einer der nächsten Ausgaben des Verordnungsforums werden wir über die Wirtschaftlichkeit der Verordnungen von Biologika und Biosimilars informieren.