

# Biosimilars in der Europäischen Union

## Hohe Qualitätsansprüche und erhebliches Einsparpotential

**Biosimilars gelten als ein wichtiger Markt der Zukunft. Zum einen haben sie das Potential, die Arzneimittelkosten deutlich zu senken. Zum anderen garantieren die regulatorischen Rahmenbedingungen in der Europäischen Union für einen mit dem Originator vergleichbaren hohen Qualitätsstandard.**

Biosimilars sind Nachfolgepräparate von Biopharmazeutika, für die kein Patentschutz mehr besteht, sagt Dr. Jörg Windisch, Head Global Technical Development, Kundl, Österreich. Ihre Herstellung erfolgt über die rekombinante DNA-Technologie, bei der bestimmte Gene in eine Wirtszelle eingesetzt werden, die daraufhin Proteine produziert.

Während niedrigmolekulare Generika vergleichsweise einfach durch chemische Synthese produziert werden, setzt die Herstellung von Biosimilars in lebenden Organismen große Erfahrung auf dem Gebiet der Biotechnologie voraus. Auch erfordern Biosimilars einen erheblichen Aufwand für die Entwicklung von Zelllinien und die Herstellung.

Um Biosimilars als identisch zum Referenzprodukt anzusehen, müsste nicht nur das Protein, sondern auch der gesamte Herstellungsprozess kopiert werden. Dies ist jedoch nicht möglich, da in die Herstellung des Originators Firmengeheimnisse und Patente einfließen. Aus diesem Grund hat man sich in der EU auf den Begriff *similar* (ähnlich) geeinigt.

Die Entwicklung von Biosimilars dauert etwa sieben bis zehn Jahre; die Kosten dafür belaufen sich auf 70 bis 100 Mio. US-\$. „Nur finanzstarke und kreative Unternehmen können die Kosten und den Entwicklungsaufwand bewältigen“, betonte Prof. Fritz Sörgel, Nürnberg.

Wegen des komplexen Herstellungsverfahrens hat die EMA (European Medicines Agency) in London im Jahr 2004 als erste Arzneimittelbehörde weltweit den Grundstein für die Zulassung durch ein für alle Mitgliedstaaten verbindliches Zulassungsverfahren gelegt. Die Hersteller von Biosimilars müssen umfangreiche physikochemische und toxikologische Analysen sowie

präklinische und klinische Studien durchführen, um die Vergleichbarkeit mit dem Referenzprodukt hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen. Nach der Zulassung müssen die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiter überprüft werden.

„Drei der derzeit sechs in der EU zugelassenen Biosimilars stammen von Sandoz. Diese Produkte sind unverzichtbar, um den Zugang zu biotechnologisch hergestellten hochwirksamen Medikamenten erschwinglich zu machen“, sagt Windisch. Denn Biosimilars sind in der Regel deutlich preiswerter als die Originalpräparate. „Nach einer Studie des Berliner IGES-Instituts beträgt das Einsparpotential durch Biosimilars in Deutschland bis zum Jahr 2020 mehr als 8 Mrd. €“, betont Windisch.

### Rekombinantes Wachstumshormon

Das rekombinante menschliche Wachstumshormon (GH) Omnitrope wurde 2006 als weltweit erstes

Biosimilar in der EU zugelassen. Ziel der Phase-III-Studie AQ war es, Omnitrope Lyophilisat mit dem Referenzarzneimittel Genotropin zu vergleichen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Lyophilisats in der Langzeitbehandlung zu belegen, sagt Prof. Hans Peter Schwarz, München.

Dazu wurden 89 Kinder mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GH-Mangels randomisiert auf zwei Behandlungsgruppen verteilt und erhielten über neun Monate entweder Omnitrope Lyophilisat (Gruppe A) oder das Referenzarzneimittel (Gruppe B). Später wurden die Patienten in beiden Gruppen auf Omnitrope Lösung umgestellt. Die Behandlung wurde insgesamt über 84 Monate nachverfolgt.

Zu Studienbeginn wiesen die Kinder erhebliche Wachstumsdefizite auf, der mittlere Standard Deviation Score (SDS) der Körperhöhe betrug  $-3,06 \pm 0,80$ . Bei Studienende lagen die SDS der Körperhöhe in Gruppe A bei  $-0,78$  und in Gruppe B bei  $-1,01$ . Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit stieg von  $3,89$

$\pm 1,03$  cm pro Jahr zunächst steil an, um dann allmählich in beiden Gruppen auf  $5,53$  cm pro Jahr abzufallen. „Die Auswertung bestätigt, dass die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil der Omnitrope Formulierungen mit dem des Referenzarzneimittels vergleichbar ist“, betont Schwarz.

### Epoetin bei renaler Anämie

Als zweites Biosimilar von Sandoz wurde das rekombinante Epoetin alfa Binocrit 2007 zur Behandlung der Anämie, insbesondere bei Patienten mit hämodialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung in der EU zugelassen. Binocrit wurde in einer randomisierten und doppelblinden Phase-III-Studie untersucht.

Teilnehmer waren 325 Patienten mit einer dialysepflichtigen, chronischen Nierenerkrankung, die an einer Anämie litten. Für die Dauer von 28 Wochen erhielten sie dreimal wöchentlich entweder Binocrit ( $n=207$ ) oder das Referenzarzneimittel Erypo/Epex ( $n=118$ ). Diese doppelblinde Phase diente dem

Nachweis der therapeutischen Gleichwertigkeit, sagt Dr. Frank Dellanna, Düsseldorf. In der sich anschließenden offenen Phase von 28 Wochen erhielten alle Patienten Binocrit ( $n=317$ ).

Den Daten zufolge waren Binocrit und das Referenzarzneimittel therapeutisch gleichwertig. Zum Ende der doppelblinden Phase war der Anteil der Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen im Zielbereich vergleichbar (Binocrit  $80,7\%$  vs. Referenzarzneimittel  $81,4\%$ ). Zudem blieben die Hämoglobinkonzentrationen und die Epoetin-Dosis in beiden Armen stabil.

Die Umstellung auf Binocrit gestaltete sich laut Dellanna unproblematisch. Auch während der offenen Verlängerung konnten die Hb-Konzentrationen mit gleichbleibenden Binocrit-Dosen erhalten werden.

*Quelle: Pressekonferenz „Ein halbes Jahrhundert Pionierleistung – Höchste Ansprüche an die Qualität von Sandoz Biosimilars“, Kundl, Österreich, 6. November, Veranstalter: Sandoz*