

Biosimilars

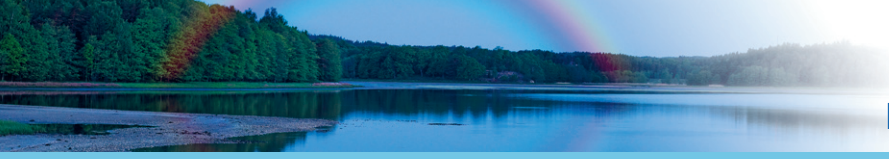
Chancen in der Therapie mit der neuen
Generation von Arzneimitteln



Die mit dem Regenbogen

mepha





Inhalt

*Von der Brot-, Wein- und Bierherstellung
zur Produktion von High-Tech-Arzneimitteln
Eine Kurzübersicht*

Vorwort	4
Anwendungsbereiche der Biotechnologie	5
Was sind Biosimilars?	8
Biosimilars erweitern die Möglichkeiten	12
Der universelle genetische Code: Grundlage der Biopharmazeutika	13
Herstellung von Biopharmazeutika	15
Ähnlich, aber nicht identisch	19
Risiko durch Biotechnologika?	21
Biosimilars sind ...	23

Die Geschichte biotechnologisch hergestellter Produkte begann vor mehr als 5000 Jahren, als man sich bei der Herstellung von Brot (Hefegärung), Wein und Bier (alkoholische Gärung) diese Methode zunutze machte. Die Sumerer beherrschten damals das Bierbrauen, das durch den Einsatz von Mikroorganismen überhaupt erst möglich wurde.

Auch bei der Herstellung von Milchprodukten wie Joghurt oder Käse wird dieses Verfahren angewendet und hat deshalb auch in der Schweiz eine lange Tradition.

Als Schweizer Unternehmen engagiert sich Mepha AG auf dem Gebiet der Biotechnologie und wird in Zusammenarbeit mit spezialisierten und kompetenten Partnern biotechnologische Arzneimittel vor allem im Bereich der Onkologie anbieten können.

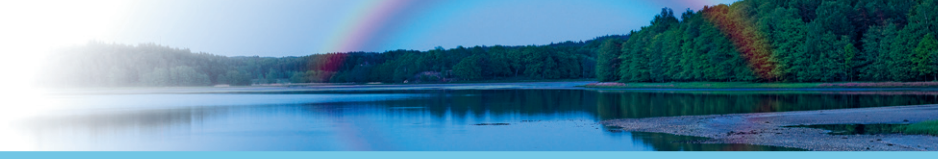
Inzwischen wird die Biotechnologie in den verschiedensten Lebensbereichen eingesetzt und je nach Anwendungsgebiet unterteilt. So wird die «grüne Biotechnologie» in der Landwirtschaft eingesetzt, die «rote Biotechnologie» in der Medizin, die «blaue Biotechnologie» dient der Gewinnung von Produkten aus dem Meer und in der «weissen Biotechnologie» werden z.B. bestimmte Zellen zur Herstellung von Antibiotika benutzt.

Als vorerst letztes Anwendungsgebiet der Biotechnologie wird diese Technik nun auch bei der Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

Der klassische Weg zu einem wirksamen Medikament ist in der Regel sehr aufwändig, langwierig und risikoreich. Lange Zeit war es nur möglich, geeignete Wirkstoffe über Zufallstests zu finden. Bis eine Anwendung an Patienten möglich ist, vergehen 10 – 15 Jahre.

Manche Wirkstoffe lassen sich zudem aufgrund ihrer Komplexität chemisch durch Synthese gar nicht erst herstellen. Hierzu gehören Wirkstoffe wie Insulin, Interferon, Impfstoffe, Wachstumshormone oder Blutgerinnungsfaktoren.

Die Biotechnologie im Bereich der Medizin (rote Biotechnologie) blickt inzwischen ebenfalls auf eine 25-jährige Geschichte zurück. Ihr Haupteinsatzgebiet ist die Herstellung von Wirkstoffen zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen. Der erste Wirkstoff dieser Art war ein menschliches Eiweiss – Insulin zur Behandlung von Diabetes –, der aus dem Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) gewonnen werden konnte. Im Jahre 1982 wurde dieser Eiweissstoff erstmals in den USA zur Vermarktung zugelassen.



Medizin

Umwelt



Forschung

Landwirtschaft

Was sind Biosimilars?

Alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel sind aufgrund ihres Ursprungs aus lebenden Zellen, ihrer hochkomplexen Struktur und eines komplizierten Herstellungsprozesses gewissermaßen einzigartig.

Das fertige Präparat, wie es an den Patienten verabreicht werden kann, ist das Resultat aus einem hochkomplexen Herstellungsprozess.

Da die Schutzfristen für diese teuren biotechnologischen Präparate nun ablaufen, bzw. schon abgelaufen sind, werden nach und nach günstigere Nachfolgepräparate, sogenannte Biosimilars, auf den Markt kommen, wovon vor allem die betroffenen Patienten profitieren werden.

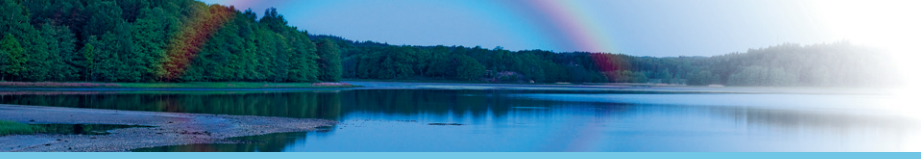
Biosimilars sind, wie die entsprechenden Referenzmedikamente, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Es handelt sich dabei meist um Eiweißstoffe (Proteine) mit einer komplexen Struktur.

Für die Herstellung von Biosimilars werden lebende Zellen benötigt, die, quasi im Auftrag der Menschen, den gewünschten Eiweißstoff herstellen.

Anders als bei synthetisch hergestellten Arzneimitteln gibt es deshalb aufgrund der Unterschiede in Molekülstruktur, Moleküleigenschaften und Herstellungsprozess keine Möglichkeit der Herstellung eines Generikums.

Biosimilars sind dem Referenzprodukt in Bezug auf die Molekülstruktur ähnlich, jedoch nicht identisch. Hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit sind sie gleichwertig. Dies muss durch umfangreiche Studien belegt werden.

Mit den Biosimilars beginnt in der Geschichte der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel eine neue Ära, die sich in den nächsten Jahren rasant entwickeln wird.



Biosimilars unterscheiden sich von Generika in folgenden Punkten:

	<i>Generikum</i>	<i>Biosimilar</i>
Bezeichnung	Generikum	Biosimilar (Nachfolgeprodukt)
Bezugnehmendes Präparat	Originalpräparat	Referenzpräparat
Herstellung	durch chemische Synthese	durch lebende Zellen
Herstellverfahren	unkomplizierte Herstellung durch chemische Synthese	kompliziertes und komplexes Herstellverfahren durch lebende Zellen
Molekül	chemisch definierte Substanz	Protein bzw. Peptid
Struktur des Wirkstoffs	einfach, klar definiert	hochkomplex
Molekulargewicht	niedrig	sehr hoch
Molekülgrösse	klein	sehr gross
Entwicklungskosten	CHF 2–4 Mio.	CHF 80–160 Mio.
Immunreaktionen	selten	je nach Protein unterschiedlich häufig
Lagerung	meist bei Raumtemperatur möglich	bei 2–8 °C (Kühlschrank)

Vor dem Hintergrund, dass die Anzahl der Menschen über 60 Jahre bis 2015 um mindestens 15 % steigen wird und dass diese Patientengruppe durchschnittlich das 3- bis 4-fache an Medikamenten benötigt wie 30-Jährige, werden die Kosten im Gesundheitswesen enorm ansteigen.

Weiterhin muss man beachten, dass viele biotechnologisch hergestellte Arzneimittel oft bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Krebs, chronischer Niereninsuffizienz und Multipler Sklerose eingesetzt werden. Der Gebrauch dieser Arzneimittel wächst um mehr als 20% pro Jahr.

Schon heute sind die Kosten für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel pro Patient im Durchschnitt höher als jene der klassischen Arzneimittel. Darüber hinaus wird sich der Anteil der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel vergrößern.

Die ablaufende Schutzfrist mehrerer biotechnologisch hergestellter Präparate eröffnet für die Patienten neue Möglichkeiten:

- Diese teuren Präparate werden durch den Markteintritt von Biosimilars günstiger, denn durch den Wettbewerb sinkt der Preis.
- Die Einsparungen bei Präparatekosten wiederum können dazu genutzt werden, mehr Patienten als bisher von den Therapien mit Biotechnologika profitieren zu lassen.
- Durch den Wettbewerb wird die Forschung bezüglich der Suche nach neuen wirksamen Substanzen gefördert, da das Referenzpräparat mehr und mehr durch günstigere Biosimilars ersetzt werden wird.

Vom Gen zum Protein

Eiweissstoffe (Proteine) sind die Grundbausteine des Lebens. Sie bilden Muskelfasern, Nervenzellen oder Hormone. Eiweisse regeln zudem als Enzyme Stoffwechselfvorgänge oder werden als Strukturproteine in Tier- und Pflanzenzellen verwendet.

Die Erbinformation von Mensch und Tier ist im Zellkern jeder Zelle in Form der DNA (Desoxyribonukleinsäure) abgelegt. Diese DNA wiederum besteht aus einzelnen Basenpaaren.

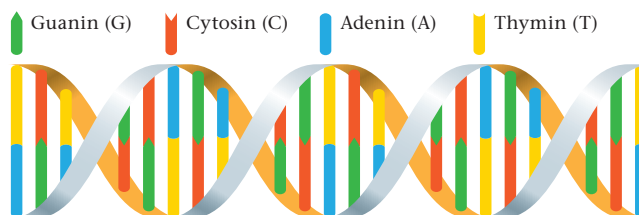
Die Herstellung von Eiweissstoffen (Proteinen) beruht auf dem so genannten universellen genetischen Code. Die Theorie, die sich dahinter verbirgt, stützt sich darauf ab, dass jede DNA – egal aus welchem Organismus sie stammt – in jeder anderen Zelle in die gleiche Aminosäuresequenz und damit in das gleiche Protein übersetzt wird.

Bei der Herstellung von Eiweissstoffen wird die auf der DNA gespeicherte Information abgelesen und schliesslich über die Abfolge von Basenpaaren in bestimmte Proteine übersetzt.

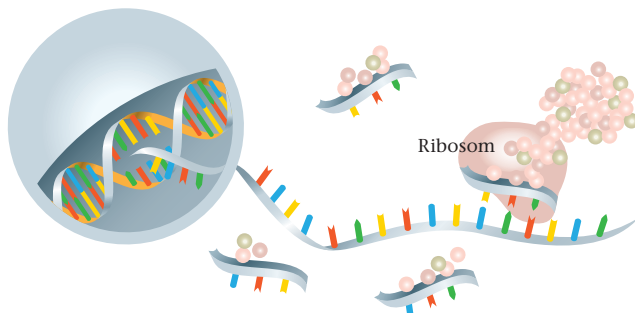
Zur Gewinnung von Protein-Wirkstoffen wird deshalb menschliche DNA in leicht kultivierbare Zellen (Bakterienzellen, Hefezellen oder Säugetierzellen) eingebracht.

Diese Zellen werden dann vermehrt und produzieren das gewünschte menschliche Protein, welches anschliessend isoliert und gereinigt werden kann.

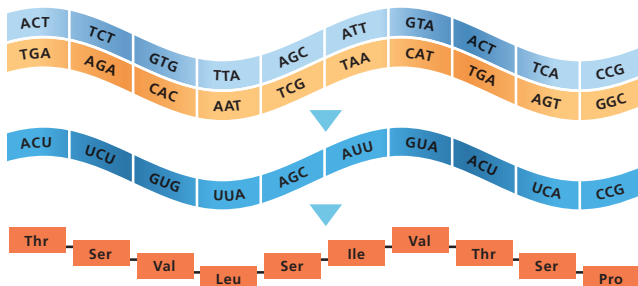
DNA ist wie eine in sich gedrehte Strickleiter aufgebaut. Ihre Sprossen bilden die Basen Adenin und Thymin oder Cytosin und Guanin. In der Abfolge der Basen liegen Informationen zum Bau von Proteinen. Solche DNA-Abschnitte heissen Gene.



Die Messenger-RNA (Boten-RNA) bringt die einzelsträngige Kopie eines Gens aus dem Zellkern zu den Ribosomen. Dort entsteht ein Protein. Dieses bestimmt das «Merkmal», d.h., ob und wie sich ein Gen ausprägt.



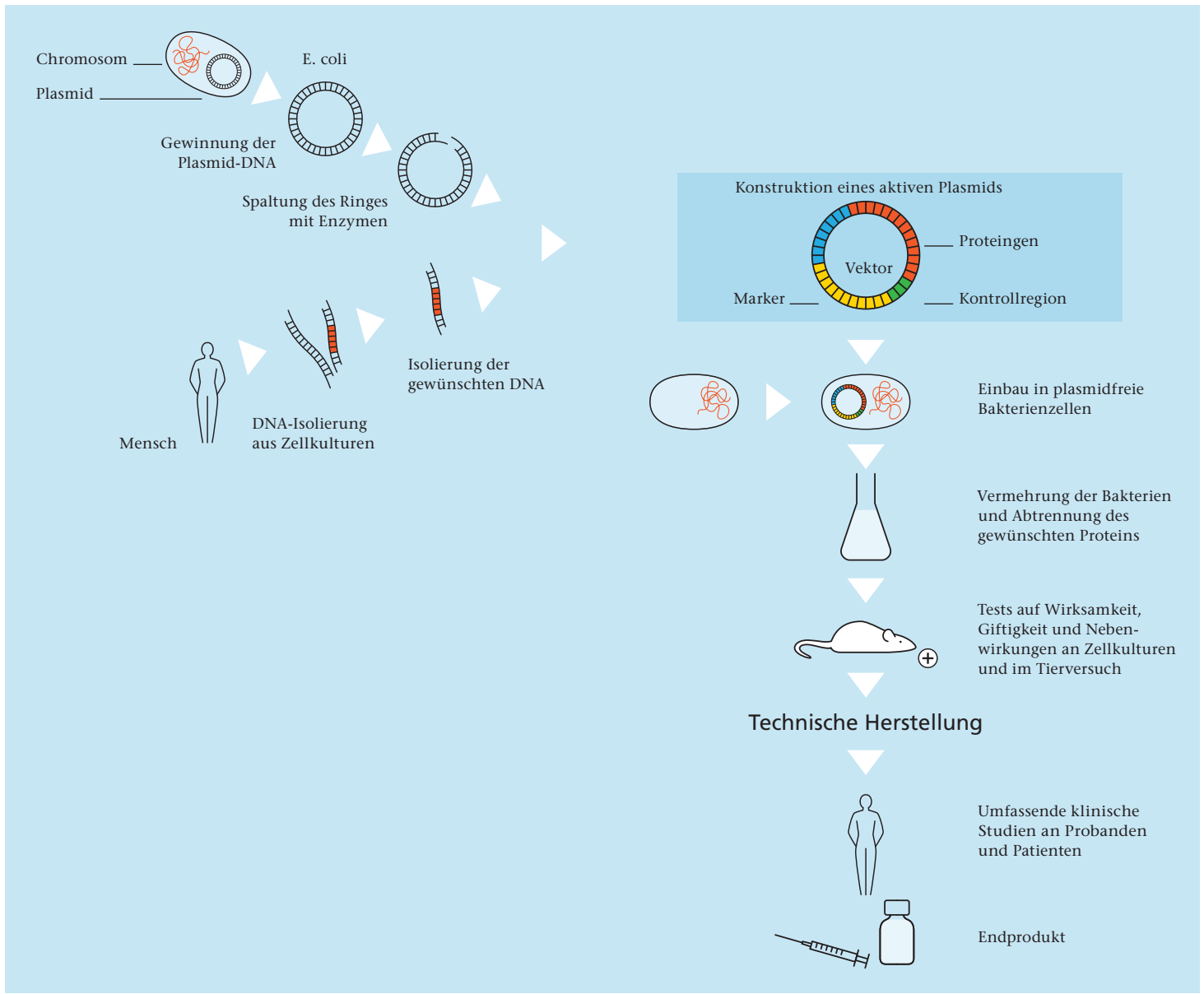
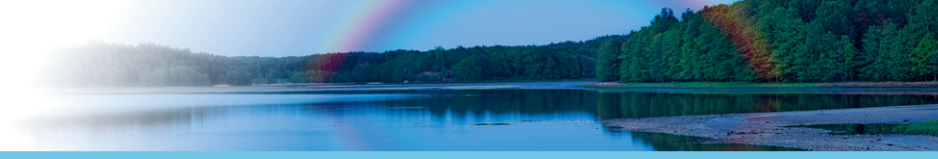
Die DNA-Kopie enthält die Anweisung, welche der 20 verschiedenen Aminosäuren in das entstehende Protein eingebaut wird. Jeweils 3 Basenpaare bilden ein Triplet. Ein Triplet bestimmt die Aminosäure.

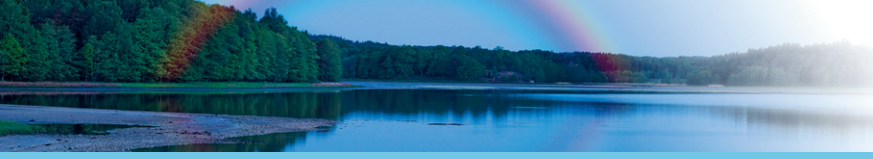


Bei der Herstellung eines biotechnologischen Arzneimittels für den Menschen geht man folgendermassen vor:

- Das für das menschliche Protein verantwortliche Gen auf der DNA wird identifiziert.
- Der gewünschte DNA-Abschnitt wird isoliert oder synthetisch hergestellt.
- Aus einem geeigneten Bakterium (z.B. E. coli) wird die Plasmid-DNA entfernt und durch Enzyme aufgespalten.
- Jetzt wird das menschliche DNA-Stück in das aufgeschnittene Bakterien-Plasmid eingebaut.
- Dieses manipulierte Bakterien-Plasmid wird nun in eine plasmidfreie Bakterienzelle zurücktransferiert. Das Ergebnis ist eine Bakterienzelle, welche die Erbinformation für ein menschliches Protein in sich trägt.
- Diese Bakterienzellen werden nun kultiviert und vermehrt.
- Sobald von den Bakterien genügend menschliches Protein hergestellt wurde, werden sie aufgeschlossen, damit das Protein gewonnen und gereinigt werden kann.

weiter auf Seite 18





Ähnlich, aber nicht identisch

Fortsetzung von Seite 15

- Nun können Tests zur Wirksamkeit, zur Verträglichkeit, zur Toxizität etc. durchgeführt werden.
- Sind diese Tests abgeschlossen und positiv verlaufen, wird ein so genanntes Scaling-Up gemacht, in dem die Bakterien nunmehr in grossem Massstab gezüchtet werden.
- Dies geschieht durch so genannte Fermentation in grossen siloartigen Containern, wenn die Bakterienzellen das gewünschte menschliche Protein in ihrem Zellinneren tragen, oder in kleinen Durchfluss-Fermentern, wenn die Bakterien das gewünschte menschliche Protein in das Kulturmedium abgeben.
- Nachdem das gewünschte Protein von Verunreinigungen befreit wurde, erfolgt die Aufreinigung, deren Ziel es ist, das Protein in möglichst reiner Form zu erhalten.
- Mit diesem nun hoch gereinigten Protein kann schliesslich das für die Anwendung am Menschen gewünschte fertige Arzneimittel hergestellt werden.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel stellen neue Anforderungen an Entwicklung, Zulassung, Herstellung und Vermarktung und erfordern eine eigene Definition dieser Arzneimittel-Klasse.

Biosimilars sind dem Referenzpräparat in chemischer Hinsicht ähnlich, in therapeutischer Hinsicht jedoch als gleichwertig einzustufen. Dies nachzuweisen ist Zweck des klinischen Studienprogramms an Patienten.

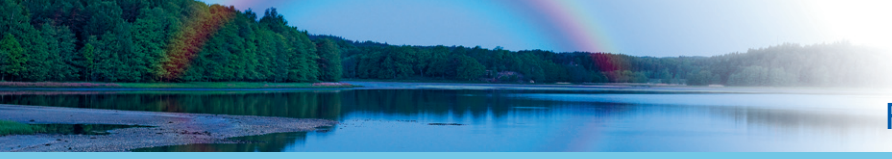
Gleiche Wirkung, unterschiedliche Struktur

Die Einführung von Biosimilars in den Pharmamarkt bringt es mit sich, dass man sich im Zusammenhang mit Biosimilars von dem Begriff des «Generikums» löst. Aufgrund der Komplexität der Biotechnologika kann der wissenschaftliche Ansatz für die Zulassung eines Generikums für ein Biosimilar nicht angewendet werden.

Die Unterschiede zwischen einem Biosimilar und einem chemisch definierten Wirkstoff sind gross, und die therapeutische Bedeutung des biotechnologisch hergestellten Arzneimittels als Endprodukt eines langwierigen Herstellungsprozesses lässt sich nur schwer einschätzen.

Aus diesem Grunde müssen für Biosimilars klinische Studien durchgeführt werden, die zeigen, dass das Biosimilar in Bezug auf Qualität, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit als gleichwertig wie das Referenzpräparat betrachtet werden kann.

Dieses Verfahren wiederum ist sehr zeit- und kostenintensiv und unterscheidet sich komplett vom Zulassungsverfahren für Generika.



Ist der «kleine Unterschied» klinisch relevant?

Biosimilars sind keine Generika, denn sie dürfen sich in ihrer Struktur geringfügig von den Referenzpräparat unterscheiden.

Bei biotechnologisch hergestellten Präparaten muss man sich bewusst sein, dass auch zwischen Original-Biologicals verschiedener Hersteller trotz identischer Zusammensetzung klinisch relevante Unterschiede auftreten können. Das gilt auch für verschiedene Chargen ein und desselben (Referenz-) Präparats und vor allem dann, wenn sich der Herstellprozess ändert, beispielsweise bei einem Wechsel des Herstellungs-ortes oder bei einer Änderung im Produktionsprozess.

Auch bei kleinen Abweichungen in der das humane Protein herstellenden Zelllinie kann es zu klinisch bedeutenden Unterschieden zwischen Biosimilar und Referenzpräparat kommen.

Jedes biotechnologisch hergestellte Präparat, egal ob Biosimilar oder Referenzpräparat, birgt grundsätzlich das Risiko einer Unverträglichkeit.

Dieses Risiko ist dadurch begründet, dass es sich bei den biotechnologisch hergestellten Präparaten um Proteine (Eiweisse) handelt, welche immer allergische Reaktionen hervorrufen können.

Aus diesem Grund kann die Injektion dieser Eiweissstoffe im Körper zur Aktivierung des Immunsystems führen, was bedeutet, dass der Körper das Eiweiss als «nicht körpereigen» erkennt und versucht, es zu eliminieren bzw. zu bekämpfen.

Diese Immunreaktion kann am Beispiel eines Bienenstiches verdeutlicht werden. Beim Bienenstich wird das Bienengift (ein Eiweissstoff) vom Körper als fremde Substanz erkannt und in Form einer Immunreaktion (Schwellung, Rötung, Schmerz) bekämpft.

Bei den biotechnologisch hergestellten Präparaten können als Folge der Aktivierung des Immunsystems so genannte neutralisierende Antikörper im Blut gebildet werden, die dazu führen können, dass das Arzneimittel nicht mehr wirken kann.

Dieses Risiko besteht bei allen Eiweissstoffen. Um es zu minimieren, werden von den Zulassungsbehörden der Länder umfangreiche risikomindernde Massnahmen verlangt.

Biotechnologika werden in kurzen, regelmässigen Abständen in Bezug auf die aufgetretenen Nebenwirkungen von den Behörden überprüft, um laufend eine Nutzen-Risiko-Abschätzung vornehmen zu können.



Biosimilars sind ...

Von der vertreibenden Firma muss ein spezieller Plan erstellt werden, der die Schritte festlegt, die unternommen werden müssen, sollte eine Nebenwirkung aus dem Bereich der Immunogenität auftreten.

Weiterhin wird vom Vertreiber des biotechnologischen Arzneimittels gefordert, dass ein funktionierendes Überwachungssystem zur Erfassung und Klassifizierung von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel etabliert wurde.

Mehr Informationen über das Thema Biosimilars unter www.mepha.ch/sites/de/biosimilars/pages/biosimilars.aspx

- ... Nachfolgeprodukte eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels, für welches keine Schutzfristen mehr gelten
- biotechnologisch hergestellte High-Tech-Arzneimittel
- in der Regel grosse komplexe Wirkstoffe (Eiweisse)
- Präparate, die ein umfangreiches Know-how erfordern
- Arzneimittel, deren Herstellung durch «rekombinante DNA-Technologie» erfolgt (Gen wird zur Bildung des Proteins in die Wirtszelle eingeschleust)
- Arzneimittel mit zeit- und kostenaufwändiger Herstellung
- Arzneimittel, die ein behördlich festgelegtes, umfangreiches, klinisches Prüfprogramm durchlaufen müssen
- Arzneimittel, die einem bereits zugelassenen Referenzpräparat im Wesentlichen ähnlich sind
- Präparate, für die in umfangreichen klinischen Studien an Patienten eine mit dem Referenzpräparat vergleichbare therapeutische Wirksamkeit, eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit bestätigt wurde
- Arzneimittel, die beim gleichen Krankheitsbild wie das Referenzpräparat anzuwenden sind
- Arzneimittel, bei denen das Risiko von Immunreaktionen durch behördlich kontrollierte Massnahmen minimiert wird (Risk-Management-Plan, Post-Marketing-Kontrolle, Periodischer Report zur Sicherheit nach der Markteinführung, gut funktionierendes Pharmakovigilanz-System).

23453-390801

Die mit dem Regenbogen

