



© Gladkova Svetlana



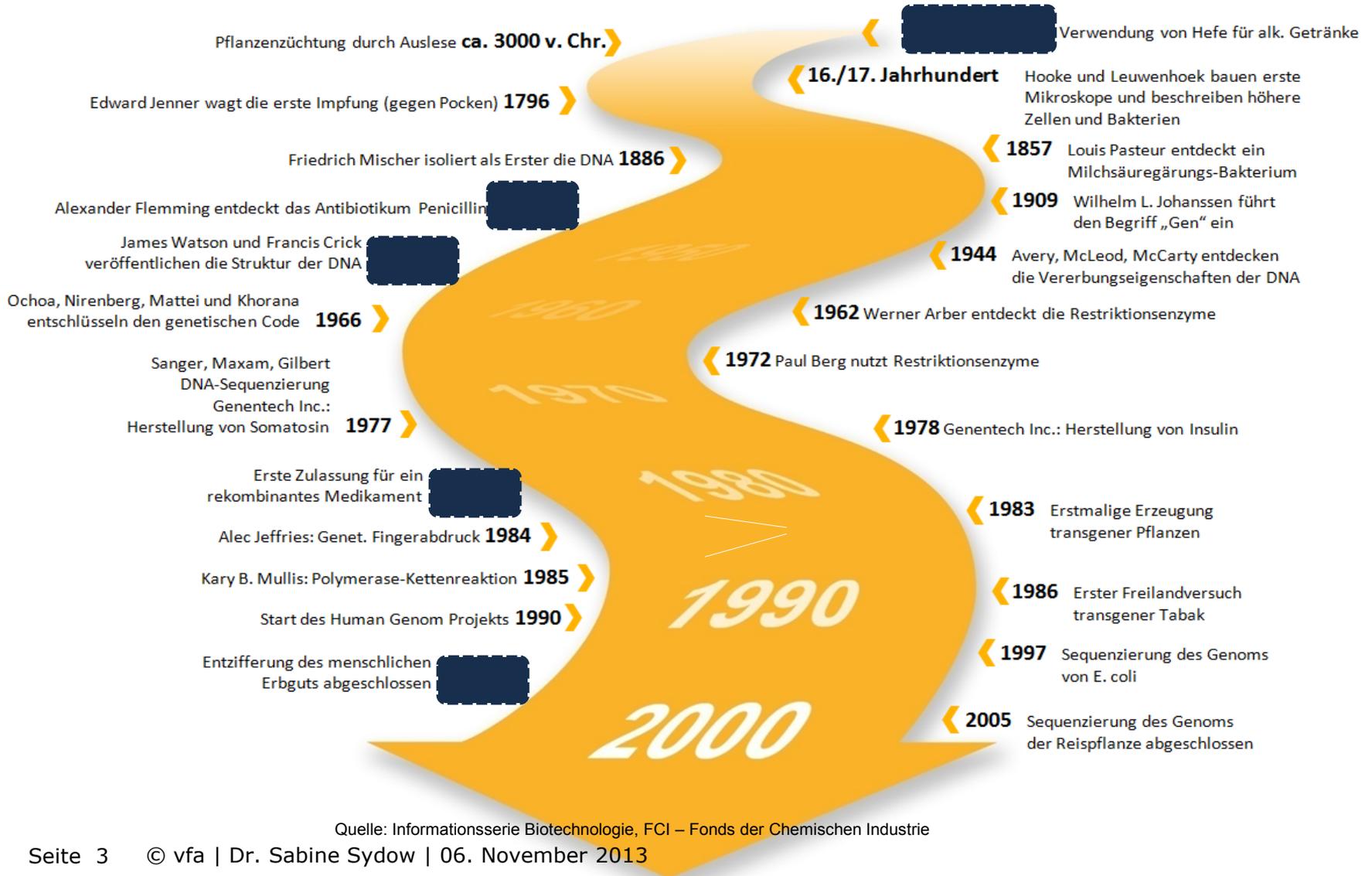
© Sarah Borowski / PIXELIO www.pixelio.de

06. November 2013: Biosimilars: Ähnlich, aber eben doch nicht gleich

Dr. Sabine Sydow, Leiterin vfa bio

Biotechnologie und Gentechnik – eine Einführung

Meilensteine der Biotechnologie



Quelle: Informationsserie Biotechnologie, FCI – Fonds der Chemischen Industrie

Was ist Biotechnologie - und was Gentechnik?

Was ist Biotechnologie?

Der interdisziplinäre* Ansatz, biologische Systeme zu erforschen und die gewonnenen Erkenntnisse praktisch anzuwenden

* Hierzu zählen die Disziplinen der klassischen und modernen Biologie, Chemie, Physik, Verfahrenstechnik, Materialwissenschaften, Informatik etc.

Was ist Gentechnik?

**Ein Teilgebiet der Biotechnologie:
Methoden und Verfahren zur Isolierung, Veränderung und Übertragung von Erbmateriale**

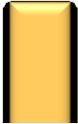
Quelle: Dr. Torsten Schulz, Boehringer Ingelheim

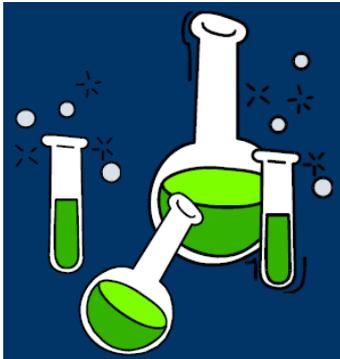
Quelle: FCI

Meilensteine der Biotechnologie



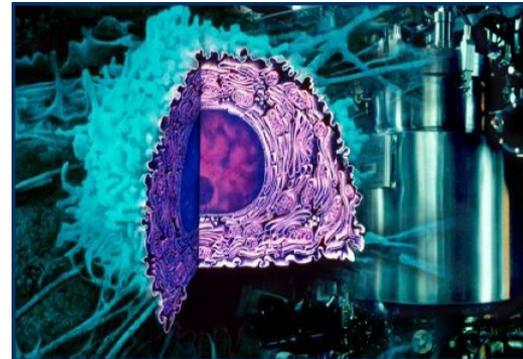
Gentechnik zur Herstellung von Biopharmazeutika


klassisch chemisch

Pharmazeutika

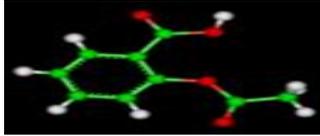

gentechnisch

Biopharmazeutika

Quelle: Dr. Torsten Schulz, Boehringer Ingelheim

Chemische Arzneimittel vs. biotechnologisch hergestellte Arzneimittel



Pharmazeutika

Herstellungsprozess

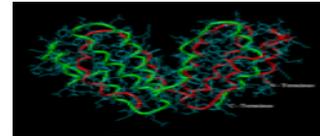
- durch **chemische Synthese** hergestellte Wirkstoffe
- Prozess gut reproduzierbar

Eigenschaften

- rund **zwei Dutzend bis wenige hundert Atome** (ASS = 21 Atome, Blutdrucksenker Ramipril = 62 Atome)
- relativ einfache Molekülstruktur, **atomgenau definiert**
- analytisch leicht zu charakterisieren
- üblicherweise **oral** angewendet

Wirkort

- extra- oder intrazellulär (Permeation der Zellmembran!)



Biopharmazeutika

- in **lebenden Zellen** hergestellter Wirkstoff, durch einzigartige Zelllinie eines Bakteriums, einer Hefe oder Säugetiers
- Produkt stark abhängig von Temperatur, Nährstoffen u.a. Produktionsbedingungen

- **viele hunderte bis tausende Atome** (Insuline = ca. 790 Atome, monoklonale Antikörper ca. 25.000 Atome)
- **Hochkomplex aufgebaute Proteine, strukturell heterogen** (Mischung nahe verwandter Moleküle)
- analytisch schwer zu charakterisieren
- üblicherweise als **Injektion** verabreicht

- meist extrazellulär, da die meisten Proteine nicht in die Zellen gelangen

Von Generika und Biosimilars

Definitionen der Nachahmerpräparate

Generika

- Nachahmerpräparate von Pharmazeutika nach deren Patentablauf
- Wirkstoff wird chemisch hergestellt
- Wirkstoff ist identisch mit dem des Originalpräparats

Biosimilars

- Nachahmerpräparate von Biopharmazeutika nach deren Patentablauf
- Wirkstoff wird gentechnisch hergestellt
- Wirkstoff ist lediglich ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem des Originalpräparats

Sind wir identisch

oder nur ähnlich?



Biotechnologisch hergestellte Moleküle sind groß und sehr komplex

Niedermolekularer Wirkstoff

Acetylsalicylsäure
21 Atome

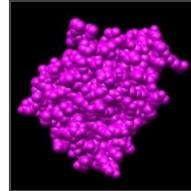
„Kleiner“ Proteinwirkstoff

hGH (Somatropin)
~ 3000 Atome

„Großer“ Proteinwirkstoff

IgG-Antikörper
~ 25,000 Atome

Größe



Komplexität

Fahrrad



© Klicker / PIXELIO
www.pixelio.de

Auto



© Thomas Max Müller /
PIXELIO www.pixelio.de

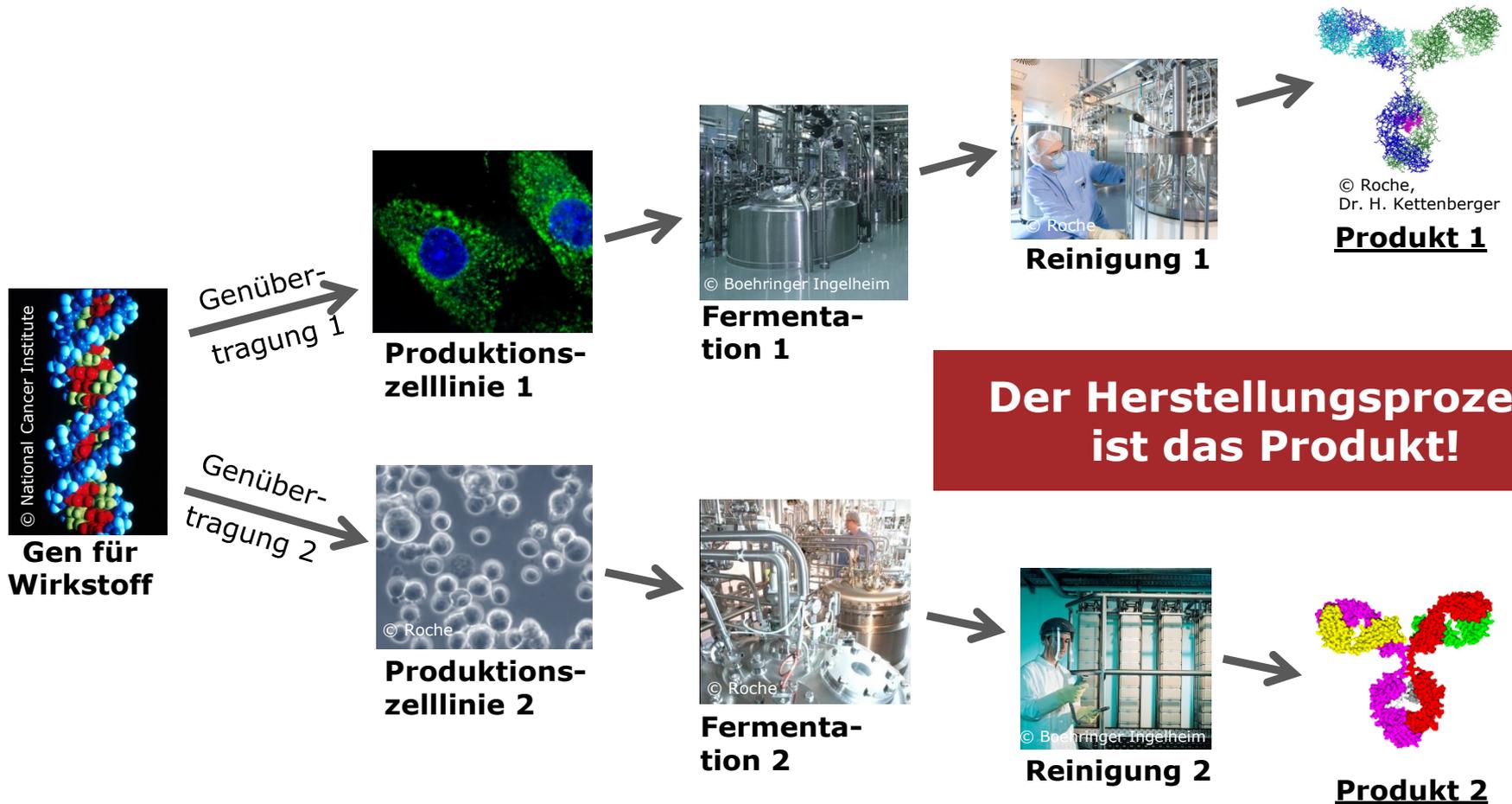
Flugzeug



© Joachim Reisig/PIXELIO www.pixelio.de

Quelle: Roche

Die Ursachen für unterschiedliche Produkte auf Basis des gleichen Gens

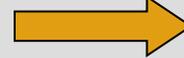


European Medicines Agency (EMA): Biosimilar-Zulassungen

Bedeutet gleiche Bioverfügbarkeit auch gleiche Sicherheit und Wirksamkeit?

Generika

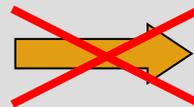
Bioverfüg-
barkeit



Sicherheit
Wirksamkeit

Biosimilars

Bioverfüg-
barkeit



Sicherheit
Wirksamkeit

Original und Biosimilar unterliegen unterschiedlichen Prüfungen

	Originalpräparat	Biosimilar
Qualität	vollständige Prüfung	vollständige Prüfung und Vergleich zum Referenzprodukt
Wirksamkeit und Unbedenklichkeit	Präklinische und klinische Studien Phase I-III	Reduziertes Studienprogramm, direkter Vergleich zum Referenzprodukt
Weitere Indikationen	Phase II- und III-Studien	Extrapolation* <u>ohne</u> klinische Studien möglich

* je nach Anforderung in den produktspezifischen Guidelines

Patientensicherheit geht vor: Deshalb gibt es produktspezifische Guidelines

“Guideline on Similar Biological Medicinal Products”

**Allgemeine Leitlinien zu Qualität,
Wirksamkeit, Unbedenklichkeit***

(Qualität, nicht-klinische und klinische Aspekte)

Produkt-spezifische Annexe/Leitlinien

Epoetine

(nicht-klinische und klinische Aspekte)

G-CSF

Somatropine

Insuline*

Interferone
beta

Interferone
alfa

Niedermolekulare
Heparine*

FSH

Monoklonale
Antikörper

* in Überarbeitung

Zugelassene Biosimilars in Europa

Übersicht über in Europa zugelassene Biosimilars

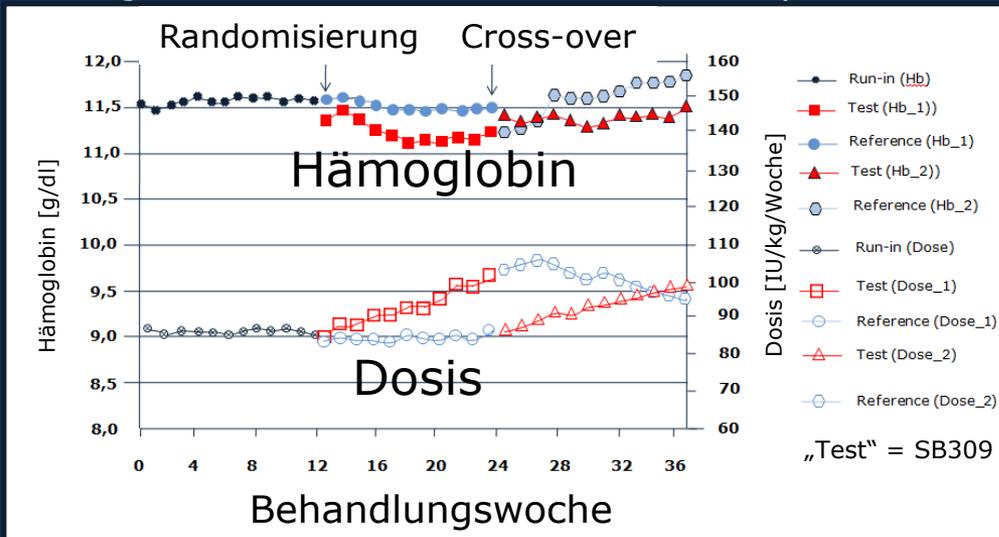
- Ein **Somatropin**-Präparat (gegen Minderwuchs) mit einem Markennamen (Omnitrope)
- Ein **Epoetin alfa**-Präparat (gegen Anämie) mit drei Markennamen (Abseamed, Epoetin alfa Hexal, Binocrit)
- Ein **Epoetin zeta**-Präparat (gegen Anämie) mit zwei Markennamen (Retacrit, Silapo)
- Ein **Filgrastim**-Präparat (gegen Neutropenien) mit zwei Markennamen (Filgrastim Hexal, Zarzio)
- Ein **Filgrastim**-Präparat (gegen Neutropenien) mit drei Markennamen (Biograstim, Ratiograstim, Tevagrastim)
- Ein **Filgrastim**-Präparat (gegen Neutropenien) mit einem Markennamen (Nivestim)
- Ein **Filgrastim**-Präparat (gegen Neutropenien) mit einem Markennamen (Grastofil)
- Ein **Infliximab**-Biosimilar (gegen Rheumatoide Arthritis*, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Morbus Bechterew, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis) mit zwei Markennamen (Inflectra, Remsima)
- Ein **Follitropin alfa**-Biosimilar (zur Follikelstimulation) mit einem Markennamen (Ovaleap)

* Klinische Prüfungen mit klinischem Endpunkt wurden in der Indikation Rheumatoide Arthritis durchgeführt; die übrigen Indikationen wurden per Extrapolation vom Biopharmazeutikum des Originalherstellers abgeleitet.

EU-zugelassene Epoetin alfa-Biosimilars unterscheiden sich von ihrem Referenzprodukt

Dosis- und Wirksamkeitsunterschiede

Hämoglobinwerte vs. Nominal-basierte Epoetin-Dosis



Quelle: EMA European Public Assessment Report für Silapo (Scientific Discussion, S. 20-21, 2007)

Wechsel vom Referenzprodukt zum Epoetin zeta-Biosimilar:

- **Anstieg der Dosis** um ca. 10-15%
- **Abnahme des Hämoglobin-Wertes** um ca. 5%

Wechsel vom Epoetin zeta-Biosimilar zum Referenzprodukt:

- **Abnahme der Dosis** um ca. 10%
- **Anstieg des Hämoglobin-Wertes** um ca. 10%

Sind wir identisch?



Wir sind nur ähnlich!
(similar → Biosimilar)



vfa bio-Standpunkte zu Biosimilars

Namensgebung / Identifikation

- Alle Biologika sollten durch den Produktnamen (Handelsnamen) und eine unterscheidbare Wirkstoffbezeichnung (INN) identifizierbar sein.

Pharmakovigilanz

- Die genaue Zuordnung von unerwünschten Nebenwirkungen ist essentiell für die Gesundheit/Sicherheit der Patienten.

Fachinformation

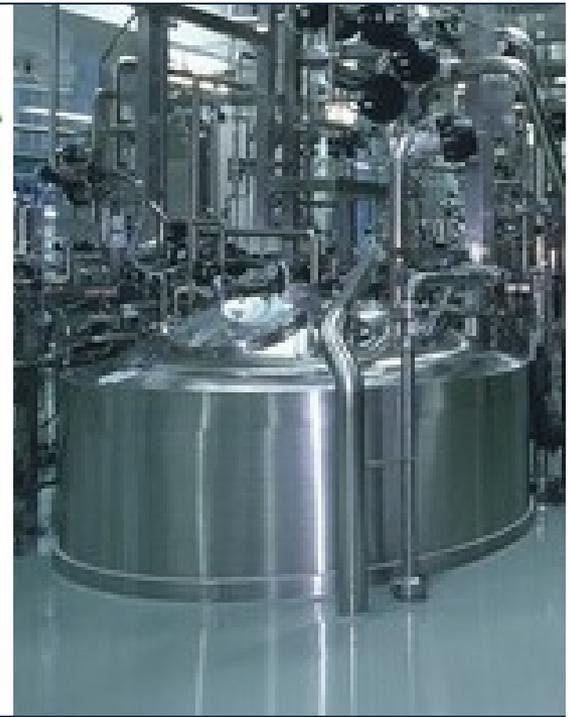
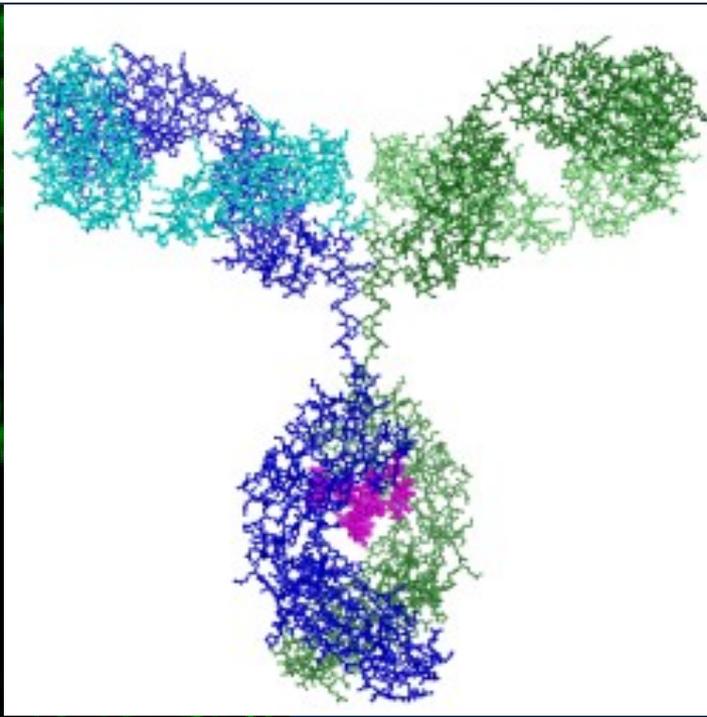
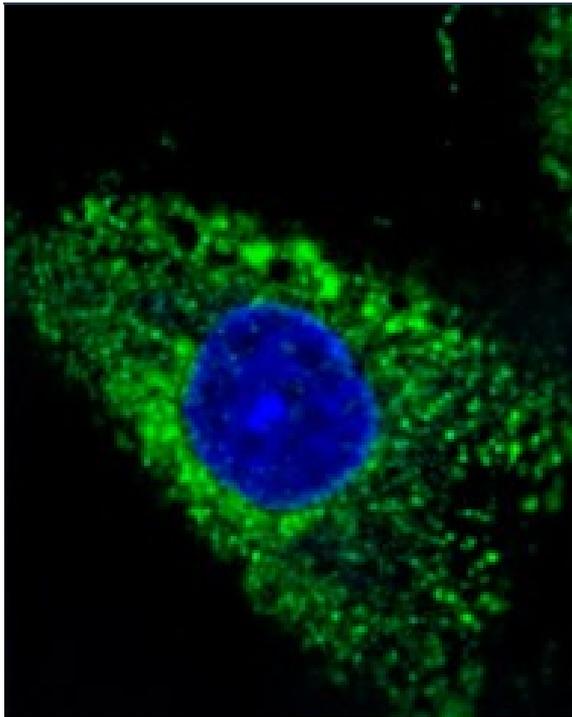
- Hinweis, welche Anwendungsgebiete durch Studien belegt sind und welche ohne eigene Daten (per Extrapolation) vom Biopharmazeutikum des Originalherstellers abgeleitet wurden.

Substitution

- Keine automatische Substitution mit Biosimilars, denn Biosimilars sind keine Generika.

Quoten

- Produkte-Hopping ist nicht zielführend.
- Die Therapieentscheidung sollte dem Arzt vorbehalten sein.



VIELEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT!