https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/838

Gen-ethischer Informationsdienst

Biopharmazeutika sind "unnachahmlich"

Interview mit Dr. Irene Krämer

AutorIn
Irene Krämer

Interview mit Dr. Irene Krämer Im Frühjahr hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMEA das erste Nachahmerprodukt eines biotechnologisch hergestellten Medikaments zugelassen. Das von der Novartis-Tochter Sandoz hergestellte Medikament Omnitrope enthält das gentechnisch erzeugte Wachstumshormon Somatropin und ist dem Pfizer-Produkt Genotropin nachempfunden. Die Entscheidung der EMEA hat eine Debatte über die Sicherheit solcher "Biosimilare" ausgelöst. Wieder nur eine Strategie der Pharmaindustrie?

Worin besteht der Unterschied von Biosimilars im Vergleich zu herkömmlichen Generika?

Generika werden grundsätzlich unter der Annahme zugelassen, dass sie chemisch identisch sind und sich in ihrer biologischen Wirkung genau so verhalten wie das Original. Bei den traditionellen Arzneistoffen handelt es sich um kleine Moleküle mit gut definierten und stabilen chemischen Strukturen, für deren Charakterisierung ein Arsenal an physikalisch-chemischen Techniken zur Verfügung steht. Es ist einfach, ihren Herstellungsprozess zu reproduzieren und nachzuweisen, dass sich Originalpräparat und Generikum qualitativ und quantitativ entsprechen – also bioäquivalent sind und demzufolge im Organismus eine identische Wirkung entfalten. Diese Logik lässt sich allerdings nicht auf die hochmolekularen Biopharmazeutika übertragen, die in lebenden Zellen hergestellt werden und einen komplexen, streng normierten Prozess erfordern, um die Produktion unterschiedlicher Molekülvariationen zu vermeiden. Eine eindeutige Charakterisierung – zumindest der größeren Proteine – liegt jenseits der derzeitigen analytischen Möglichkeiten; die Äquivalenz ist daher nicht zweifelsfrei zu belegen. Ein Generikum im herkömmlichen Sinne zu produzieren ist demzufolge absolut ausgeschlossen.

Worin bestehen die Schwierigkeiten, Biosimilars in gleich bleibender Qualität herzustellen?

In fast allem. Während niedermolekulare Substanzen wie Paracetamol oder Acetylsalicylsäure ein Molekulargewicht von maximal 1 kDa (ein Gewichtsmaß, mit dem man die Größe von Molekülen angibt, die Red.) aufweisen, variiert es bei Biopharmazeutika zwischen 5 kDa – wie bei Insulin – und mehr als 500 kDa. Außerdem handelt es sich bei Biopharmazeutika um vergleichsweise große Peptide oder Proteine mit komplexen dreidimensionalen Strukturen, die durch relativ schwache Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden und dementsprechend empfindlich sind. So hängt zum Beispiel von der korrekten Struktur und Faltung des Proteins seine Fähigkeit ab, an Rezeptoren zu binden und damit einen pharmakologischen

Effekt auszulösen. Ob das Molekül in der gewünschten Konfiguration entsteht, hängt von der Wirtszelle und den Herstellungsbedingungen ab.

Welche Bedingungen müssen bei der Herstellung von Biopharmazeutika erfüllt werden?

Die biologische, physiologische und gesamtklinische Qualität eines Biopharmazeutikums ist in höchstem Maße abhängig von spezifischen Herstellungs-, Reinigungs- und Formulierungsschritten. Verschiedenste Einflussfaktoren, wie Temperatur, Scherkräfte durch Schütteln, Kontakt mit Grenzflächen oder auch Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, können die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Biopharmazeutikums beeinträchtigen. Bei physikalischer Instabilität verändert sich die räumliche Struktur des Proteins; es kommt zur Denaturierung mit potenzieller Aggregation und Präzipitatbildung. In diesem Zusammenhang ist auch ein gravierender Unterschied darin zu sehen, dass Biopharmazeutika aus genetisch modifizierten Produktionszellen hergestellt werden – und damit nie hundertprozentig identisch wie bei einer chemischen Reaktion sind, sondern zusätzlich zum Zielprotein entstehen immer auch weitere Stoffe.

Wie viel Zeit benötigt man für diese komplexen Produktionsprozesse?

Die Herstellung von Biopharmazeutika nimmt viele Monate in Anspruch – für Erythropoetin beispielsweise acht bis neun Monate. Das landläufige Verständnis von biotechnologischer Herstellung ist ja, dass es sich um ein einfaches Verfahren handelt, wenn erst einmal das erforderliche Gen in eine geeignete Zelllinie eingebracht worden ist. Das ist jedoch weit von der Realität entfernt, da eine Fülle von Faktoren während der Produktion zu berücksichtigen ist: die Komplexität der Proteine, die Variabilität biologischer Reaktionen und damit die Produktion von Molekülvarianten. Zudem muss der gesamte Produktionsprozess eng gesteuert und kontrolliert werden. "The process is the product" heißt daher die Devise für rekombinationstechnisch hergestellte Arzneimittel.

Was bedeuten die Besonderheiten der Herstellung von Biopharmazeutika für ihre Wirkung im Organismus?

Biopharmazeutika sind empfindliche Arzneimittel. Sie funktionieren, indem sie spezifische erwünschte Antworten im Organismus induzieren – aber möglicherweise auch unerwünschte Antworten im Immunsystem. Das hat zur Konsequenz, dass bereits winzige Änderungen bei diesen Produkten dramatisch variierende und möglicherweise fatale Reaktionen hervorrufen können. Ein kritischer Punkt bei der Entwicklung von Biosimilars dürfte die hohe Immunogenität der großen Moleküle sein, die durch eine Vielzahl von Faktoren, wie Sequenzvariation, Glykosylierung, Prozess-assoziierte Verunreinigungen, Formulierung, aber auch durch Lagerung und Handhabung beeinflussbar ist. Hat man beispielsweise repetitive Aminosäurensequenzen durch Proteinaggregation, können diese Antigenstrukturen eine immunologische Reaktion hervorrufen. Richtet sich diese Reaktion wiederum gegen Domänen, die für die Wirksamkeit entscheidend sind, bilden sich neutralisierende Antikörper, welche die Wirkung aufheben. Darüber hinaus kann sich ein Epitop ausprägen und zu generalisierten Immunreaktionen – wie Allergie, Anaphylaxie und Serumkrankheit – führen. In Anbetracht dieser potenziell schweren oder sogar lebensbedrohlichen klinischen Konsequenzen ist es also unerlässlich, die Immunogenität zu beachten. "What you feed is what you get" ist ein weiteres geflügeltes Wort bei der Herstellung von Biopharmazeutika. Je nachdem, womit Sie die Zellen füttern, führt der Produktionsprozess zu unterschiedlichen Ergebnissen. Wir stehen vor dem Problem, dass wir heute nicht vorhersagen können, ob und welche Auswirkungen Modifikationen der Nachfolgeprodukte auf den Patienten haben.

Warum sollten Generika-Hersteller nicht auch komplexe Produktionsschritte in den Griff bekommen?

Nun, die Hersteller biopharmazeutischer Innovationen sammeln seit immerhin einem Vierteljahrhundert Erfahrungen und Daten zum Einfluss des Herstellungsprozesses auf das Produktionsergebnis – ein Wissen,

über das die Anbieter von Zweitprodukten naturgemäß nicht verfügen können. Daher garantieren der Einsatz derselben Zelllinie mit denselben Informationsgenen sowie vergleichbare Produktions-, Reinigungs- und Formulierungsabläufe nicht, dass ein Biosimilar dem Original entspricht. Womöglich werden sich noch weitere, bislang nicht absehbare Unterschiede ergeben – denken Sie nur an Viren wie HIV und Prionen wie BSE und die damit verbundene Problematik, die wir vorher auch nicht gekannt haben.

Sie wiesen mehrfach darauf hin, dass Äquivalenz für Biosimilars nur schwerlich, wenn überhaupt, nachweisbar sein wird. Trifft das auf alle Proteine zu, oder gibt es auch weniger komplizierte und damit leichter zu isolierende molekulare Strukturen?

Bei reinen Proteinen wie Insulin, die im Verhältnis zu glykosylierten Produkten relativ klein sind, ist es zwar schon extrem schwierig, aber nicht gänzlich ausgeschlossen, Bioäquivalenz nachzuweisen. Größere komplexe Moleküle wie Erythropoetin oder auch G-CSF vollkommen beziehungsweise zweifelsfrei zu definieren liegt indes nicht im Bereich unserer analytischen Möglichkeiten, sodass es schier unmöglich ist, eine volle Übereinstimmung der Produktcharakteristika festzustellen – und damit Identität, also auch äquivalente Wirksamkeit und Sicherheit, zu garantieren.

Bisher war weder in den USA noch in Europa ein Biosimilar zugelassen. Wie sieht es international aus?

In Südamerika und in Asien befinden sich bereits mehrere Nachfolgeprodukte für Epoetin-alfa (Hormon, das bei Blutarmut verabreicht wird, die Red.) auf dem Markt, dessen Patentschutz 2004 ausgelaufen ist. Mit diesen Präparaten, die aus China, Korea, Argentinien und Indien stammen, sind bisher zwei qualitative und quantitative Vergleichsuntersuchungen durchgeführt worden, bei denen man eklatante Unterschiede fand.

Wie sahen die Unterschiede aus?

In der ersten Studie aus den Niederlanden wurden elf Epoetin-alfa-Fertigarzneimittel von acht verschiedenen Herstellern auf mögliche Abweichungen in Gehalt, Wirksamkeit und Isoform-Verteilung (Isoform beschreibt ein Molekül von identischer Zusammensetzung, aber unterschiedlichen Aufbaus im Vergleich zu einem zweiten, die Red.) überprüft; als Kontrolle für alle Analysen diente die Spezifikation des Europäischen Arzneibuches als Vergleich. Die Ergebnisse waren erschreckend: Nicht nur, dass sich die untersuchten Biosimilars weitestgehend in Gehalt und Aktivität unterschieden, sondern sie entsprachen auch nicht in jedem Fall ihrer eigenen Spezifikation und variierten von Charge zu Charge in ihrer Isoform-Verteilung – was umso bedenklicher ist, als die verschiedenen Epoetin-alfa-Isoformen unterschiedliche biologische Eigenschaften haben. Bei vier Produkten wurde die deklarierte spezifische Aktivität in Zellkulturuntersuchungen deutlich überschritten, während sich im In-vivo-Bioassay Aktivitätsschwankungen zwischen 71 und 226 Prozent gegenüber dem deklarierten Standard feststellen ließen. Diese Abweichungen können immerhin zu einer Unter- oder Überdosierung führen – und damit zu unerwünschten klinischen Effekten. Der alarmierendste Aspekt dieser Studie ist jedoch, dass die in den verschiedenen Prüfverfahren ermittelten Werte nicht miteinander korrelieren. Diese Nichteinhaltung der eigenen Spezifikationen lässt – genau so wie die beobachtete Chargeninkonsistenz – nur den Schluss zu, dass der Herstellungsprozess dieser Produkte erhebliche Lücken aufweist und nicht ausreichend kontrolliert ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine zweite Studie aus Brasilien, in der zwölf ebenfalls außerhalb Europas und der USA vermarktete Epoetin-alfa-Biosimilars von fünf Herstellern untersucht und auf Toxizität geprüft wurden. Auch hier wich die tatsächliche Aktivität zum Teil von der deklarierten ab, waren Änderungen von Charge zu Charge feststellbar, und bei drei Produkten gab es ernsthafte toxische Probleme, weil der Gehalt an bakteriellen Endotoxinen deutlich über dem Grenzwert lag. Die brasilianische Zulassungsbehörde ANVISA hat sofort reagiert und den Import der Präparate mit erhöhtem Endotoxin-Gehalt unterbunden.

Was bedeuten die genannten Unsicherheitsfaktoren für die EMEA, die für die zentrale Zulassung biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe zuständig ist?

Die EMEA ist in der Situation, dass sie ein Fertigarzneimittel nach den Spezifikationen bewertet und zulässt, die der Hersteller mit dem Zulassungsdossier einreicht. Ob dann hinterher exakt nach diesem Standard produziert wird, würde eine ständige Aufsicht erfordern – und das ist das eigentliche Problem. Die Zulassungsbehörde müsste also zumindest regelmäßige Inspektionen beim Hersteller vornehmen, um diese Kontinuität in den Produktionsabläufen überwachen zu können. Eine weitere Überlegung ist, für das Inverkehrbringen von Biosimilars genau wie bei Blutprodukten oder auch Impfstoffen eine Chargen-abhängige Freigabe durch das (in Deutschland zuständige) Paul-Ehrlich-Institut zur Bedingung zu machen, um für jede hergestellte Charge die Dokumentation der Herstellung und Qualitätskontrolle prüfen und einzelne Parameter stichprobenartig bestimmen zu können.

Welche Kriterien müssen von den Generika-Antragstellern erfüllt werden?

Was das eigentliche Zulassungsdossier betrifft, muss es alle qualitativen und quantitativen Aspekte umfassen, die in der für Biopharmazeutika geltenden Arzneibuchmonographie "DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte" festgeschrieben sind. Ein absolutes Muss sind zudem In-vitro- und In-vivo-Bioassays (Versuchsplanung und –auswertung zur Prüfung biologisch wirksamer Substanzen, die Red.), in denen die Aktivität der Produkte an Zelllinien und im Tiermodell untersucht wird. In einer Von-Fall-zu-Fall-Entscheidung wird die EMEA darüber hinaus festlegen, welche klinischen und toxikologischen Daten zusätzlich vorzulegen sind und welche Auflagen sie für die Pharmakovigilanz-Programme nach Zulassung erteilt.

Gibt es schon ein erstes Fazit, das Sie als Mitglied der European Association of Hospital Pharmacists auf europäischer Ebene ziehen können?

Auf Basis der eigenen Erfahrung sind sich die Mitglieder unserer europäischen Arbeitsgruppe einig, dass – neben der Sicherheit und Verträglichkeit – natürlich die dokumentierte Effektivität wichtigstes Kriterium zur Evaluierung von Biosimilars ist. Um dies zu überprüfen, haben wir eine Checkliste erstellt, in der alle wesentlichen Parameter zur Bewertung eines solchen Produktes abgefragt werden – zum Beispiel Nachweis der biologischen Aktivität, Formulierung des Proteins, Chargenkonsistenz oder auch Gewährleistung von Versorgungssicherheit und sachgerechtem Umgang. Dabei müssen folgende Fragen beantwortet werden: Sind die abgefragten Informationen in Publikationen, Zulassungsunterlagen oder auch Zertifikaten einsehbar? Welcher Art sind die klinischen Studien, in denen die Wirksamkeit des Biosimilar belegt ist – randomisiert, doppelblind? Sind Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt und publiziert worden? Gibt es ein Post-Marketing-Safety-Programm für die Meldung unerwünschter Wirkungen, die in der klinischen Prüfungsphase mit kleineren Kollektiven nicht aufgetreten sind?

Welchen Schluss ziehen Sie aus dieser Situation als Direktorin der Apotheke eines Universitätsklinikums?

Wir müssen uns mit dieser Thematik beschäftigen, da man sich den Entwicklungen nicht verschließen kann. Ähnlich verfahren wir schon bei Humaninsulin A, B, C und D, wo auch verschiedene Präparate angeboten werden, bei denen es sich im Prinzip um Biosimilars handelt. Die entscheidende Frage bei einem Nachfolgeprodukt wird sein, für welche Indikation die Zulassung erteilt wird. Denn nur, wenn ich es in den zugelassenen Anwendungsbereichen einsetze, sind sowohl die Erstattungsfähigkeit als auch die Produkthaftpflicht gewährleistet. Alles andere wäre Off-Label-Use, bei dem man sich in einer Grauzone bewegt.

Das Interview erschien am 10.2.2006 im Deutschen Ärzteblatt. Die Fragen stellten Dr. med. Vera Zylka-Menhorn und Marianne E. Tippmann.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 179 vom Dezember 2006
Seite 9 - 11