

Neuentwicklung und Marktzulassung

## Erstes Biosimilar zu Filgrastim

Ablaufende Patentschutzfristen biotechnologisch hergestellter Arzneimittel ermöglichen seit Kurzem die Produktion preisgünstiger Nachahmerprodukte. Der granulozytenkolonienstimulierende Faktor Filgrastim-Mepha® ist das erste Biosimilar zu Neupogen® in der Schweiz. Das Medikament wird hauptsächlich im Rahmen von Chemotherapien zur Verringerung der Dauer, Häufigkeit und Schwere von Neutropenien angewendet.

Aufgrund ihrer komplexen Strukturen und der Herstellung in lebenden Zellen sind Biopharmazeutika einzigartig und nicht vollständig kopierbar. Somit handelt es sich bei den Nachfolgepräparaten nicht um Biogenerika, sondern um strukturähnliche Biosimilars. Für die Marktzulassung muss deren therapeutische Äquivalenz mit dem Referenzprodukt des Erstanbieters anhand präklinischer und klinischer Studien nachgewiesen werden.

### Biosimilars anders als Generika

Biosimilars sind Nachfolgeprodukte biotechnologisch hergestellter Referenzpräparate, deren Patentschutzfrist abgelaufen ist. Ihre Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit ist vergleichbar mit den Referenzprodukten, ihre Struktur kann sich jedoch von der Referenzsubstanz unterscheiden. Aufgrund ihrer Komplexität und der Herstellung in lebenden Zellen sind Biopharmazeutika einzigartig und, im Gegensatz zu chemisch synthetisierten Wirkstoffen, nicht vollständig kopierbar.

Während es sich bei chemisch synthetisierten Substanzen wie Acetylsalicylsäure um kleine Moleküle handelt, sind biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe meist 100- bis 1000-fach grösser. Aufgrund der komplexen räumlichen Strukturen kann bei den Proteinen eine Variabilität auftreten, beispielsweise in der Tertiärstruktur oder beim Glykosilierungsmuster. Diese Unterschiede können die Wirksamkeit des Produkts beeinflussen und werden unter anderem durch die Bedingungen des Herstellungsprozesses oder den Umgang mit der Substanz mitbestimmt.

Weil die Herstellungsart bei Biopharmazeutika eine entscheidende Rolle spielt, bezieht sich der Patentschutz auf diesen Prozess. Die Moleküle selbst, wie Insulin oder Wachstumsfaktoren, sind nicht patentgeschützt, da es sich um körpereigene Stoffe handelt.

Biosimilars unterscheiden sich von chemisch definierten, synthetisch hergestellten Wirkstoffen in verschiedener Hinsicht (vgl. Tabelle).

### Zulassungsverfahren für Biosimilars

Da ein Generikum immer die gleiche Wirksubstanz enthält wie das Original, reichen für die Zulassung meist Bioäquivalenzstudien aus, in denen bei einer limitierten Anzahl gesunder Probanden vergleichbare Plasmaspiegelkurven belegt werden. Die Marktzulassung für Biosimilars ist dagegen um einiges aufwändiger. Aufgrund der biologischen Variabilität muss die therapeutische Äquivalenz mit dem Referenzprodukt anhand präklinischer Studien sowie klinischer Studien

der Phasen I und III nachgewiesen werden.

### Filgrastim von Mepha

Filgrastim-Mepha® ist das erste Biosimilar zu Neupogen® und voraussichtlich das erste in der Schweiz zugelassene Biosimilar. Bei dem Präparat handelt es sich um einen granulozytenkolonienstimulierenden Faktor (G-CSF), der aus 175 Aminosäuren besteht. Filgrastim-Mepha® wird in Escherichia-coli-Bakterien gewonnen, in die zuvor eine synthetisch hergestellte Kopie des humanen G-CSF-Gens eingefügt wurde. Das Medikament fördert die Bildung von neutrophilen Granulozyten und wirkt Neutropenien entgegen, die als wesentlicher Risikofaktor infektionsbedingter Morbidität und Mortalität gelten.

Von der Therapie profitieren vor allem Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen. Filgrastim reguliert im Knochenmark die Bildung und Differenzierung der neutrophilen Granulozyten sowie deren Freisetzung ins Blut. Klinisch macht man sich diesen Effekt zunutze, indem man mit Filgrastim die Regeneration der Granulozyten nach einer Zytostatikatherapie beschleunigt. Unter der Therapie produziert das Knochenmark innerhalb kurzer Zeit (4 bis 5 Stunden) neutrophile Granulozyten und gibt diese ins Blut ab. Ohne das Medikament würde dieser Prozess etwa fünf Tage dauern. Mit Filgrastim lassen sich somit Dau-

Tabelle:

#### Unterschied strukturidentische Generika – strukturähnliche Biosimilars

Chemisch synthetisierte Arzneimittel Nachfolger: strukturidentische Generika	Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel Nachfolger: strukturähnliche Biosimilars
chemische Synthese, einfaches Herstellungsverfahren	komplexer Herstellungsprozess in lebenden Zellen
klar definierte Substanz mit einfacher Struktur	Protein mit hochkomplexer Struktur
feste Bindung zwischen einzelnen Atomen	Molekül mit stabilen und instabilen Verbindungen
geringes Molekulargewicht	sehr hohes Molekulargewicht
chemisch stabile Wirkstoffe	empfindlich gegenüber physikalischen Einflüssen
Molekül ist patentgeschützt	Herstellungsprozess ist patentgeschützt
Immunreaktionen selten	Immunreaktionen möglich
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten häufig	Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten selten

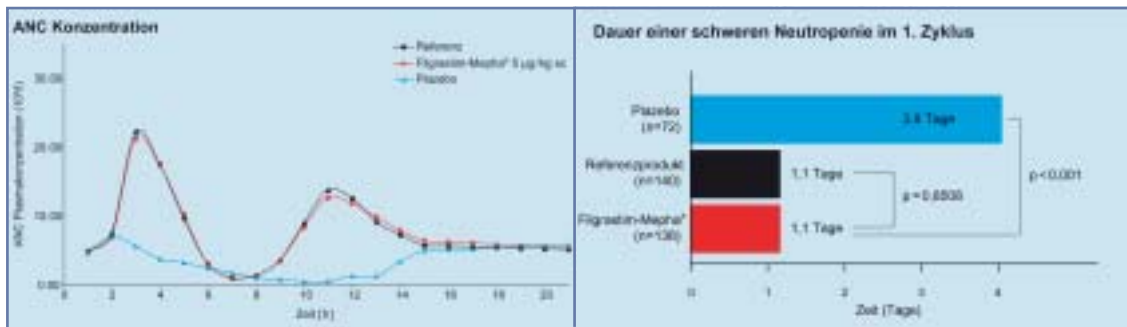


Abbildung 1: Studie XM02-02-INT – Wirksamkeit

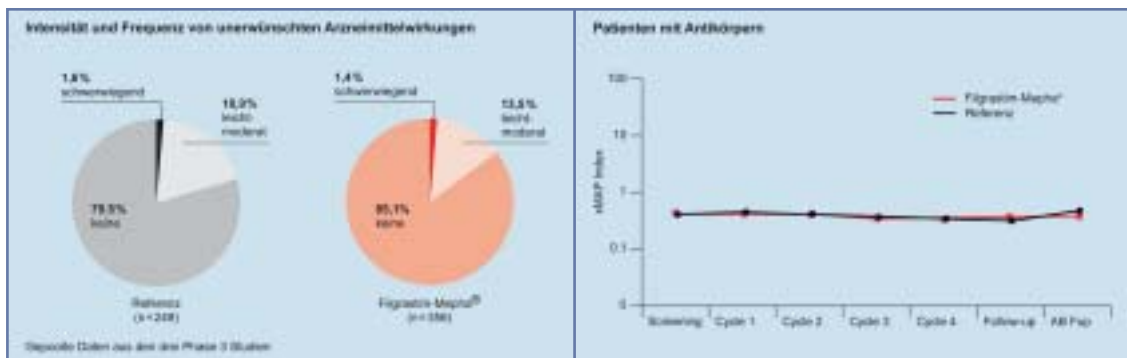


Abbildung 2: Studie XM02-02-INT – Sicherheit

er, Häufigkeit und Schweregrad von Neutropenien und damit verbundene Komplikationen verringern.

**Indikationen**

Filgrastim-Mepha<sup>®</sup> ist für die gleichen Indikationen zugelassen wie das Referenzpräparat. Das Medikament wird zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten angewendet, die aufgrund einer malignen Erkrankung eine Chemotherapie erhalten. Ausserdem wird es zur Behandlung kongenitaler, zyklischer und idiopathischer Neutropenien sowie andauernder Neutropenien bei HIV-Patienten und zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen eingesetzt.

**Klinische Studien**

Nach Abschluss der präklinischen Studien wurde das Filgrastim-Biosimilar in insgesamt fünf klinischen Studien mit 880 Probanden und Patienten untersucht. Das Biosimilar entspricht sowohl bezüglich seiner Wirksamkeit als auch seiner Verträglichkeit und Sicherheit dem Profil des Referenzpräparats Neupogen<sup>®</sup>. Zwei Cross-over-Studien der Phase I umfassten Untersuchungen zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Bioäquivalenz von Filgrastim-Mepha<sup>®</sup> und dem Referenzprodukt an gesunden Freiwilligen bei subkutaner und intravenöser Zufuhr. Klinische Studien der Phase II erübrigten sich, da die Dosis für die Phase III

bereits durch Daten der Phase I definiert werden konnte.

In einer randomisierten, plazebo- und verumkontrollierten Phase-III-Studie (XM02-02-INT) wurden Wirksamkeit und Sicherheit bei 350 Brustkrebspatientinnen untersucht. Die Studienteilnehmerinnen erhielten nach jedem Chemotherapiezyklus (Docetaxel/Doxorubicin) 5 bis 14 Tage lang subkutan entweder das Studienpräparat, das Referenzprodukt oder Plazebo in einer Dosis von 5 µg/kg, bis eine Neutrophilenkonzentration von ANC > 10 x 10<sup>9</sup>/l erreicht war. Die Patientinnen erhielten bis zu vier Chemotherapiezyklen.

Das Neutrophilenprofil der drei Substanzen und die Dauer der schweren Neutropenien in den jeweiligen Therapiearmen in *Abbildung 1* zeigen die Überlegenheit von Referenzprodukt und Filgrastim-Mepha<sup>®</sup> gegenüber Plazebo und beweisen die therapeutische Äquivalenz des Biosimilars gegenüber dem Referenzpräparat Neupogen<sup>®</sup>.

Da die meisten biotechnologisch hergestellten Medikamente aus Proteinen bestehen, bergen sie ein gewisses Risiko für Immunreaktionen. Ein Biopharmazeutikum kann daher aufgrund einer Antikörperbildung unwirksam werden. Bei Filgrastim treten Immunreaktionen dieser Art jedoch nur sehr selten auf. In verschiedenen Studien wurde bei etwa 1 Prozent der Patienten unter dem Biosimilar oder

dem Referenzprodukt die Bildung von Antikörpern beobachtet. Die Wirksamkeit des jeweiligen Medikaments wurde dadurch aber nicht beeinflusst.

Wie aus *Abbildung 2* hervorgeht, erwiesen sich in der Phase-III-Studie XM02-02-INT für die Zulassung auch das Sicherheitsprofil und die Antikörperbildung von Referenz- und Studienpräparat als vergleichbar.

Für die Marktzulassung wurden zum Nachweis der Sicherheit von Filgrastim-Mepha<sup>®</sup> zwei weitere Phase-III-Studien mit Lungenkrebspatienten (XM02-03-INT, n = 240) und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (XM02-04-INT, n = 90) durchgeführt.

**Zulassung in Deutschland und der Schweiz**

Die Europäische Behörde EMEA hat am 15. September 2008 die Zulassung für das Filgrastim-Biosimilar Ratiograstim<sup>®</sup> in Deutschland erteilt. Die Swissmedic lehnt sich bei Biosimilars an die Richtlinien der EMEA an. Die Schweizer Zulassung von Filgrastim-Mepha<sup>®</sup> ist am 11. Dezember 2008 erfolgt. ▲

Petra Störling

Quelle:

Pressereise der Mepha Pharma AG: Einstieg ins Biosimilars-Geschäft: Investition in die Zukunft, Ulm, 21. Oktober 2008.