

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Dietrich von Herrath,  
Wolf-Dieter Ludwig,  
Walter Thimme

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler, Walter Thimme  
Mitarbeiter  
Josefa Lehmke, Andreas Michalsen

Jahrgang 43  
Nr. 2  
Berlin  
Februar 2009

## Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe: Wie ähnlich sind Biosimilars ihren Referenzsubstanzen? [CME]

**Zusammenfassung:** Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sind alle von der EMEA zugelassenen Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel (ESA), einschließlich der oben genannten Biosimilars, äquivalent. Biosimilars können deshalb bei Beginn einer Behandlung der renalen oder symptomatischen Chemotherapie-assoziierten Anämie ebenso eingesetzt werden wie ein biopharmazeutisches Referenzarzneimittel. Wird ein Patient bereits mit einem Biopharmazeutikum behandelt und soll z.B. aus Kostengründen von dem Originalprodukt auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind die zugelassenen Anwendungsgebiete und gegebenenfalls andere Dosen, andere Dosierintervalle und eventuell auch andere Darreichungswege zu beachten. Der Patient muss unbedingt in der ersten Zeit nach Umstellung auf ein Biosimilar engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel wie Insulin, Somatropin, Interferone, Granulozyten-Kolonien-stimulierende Faktor und Erythropoese-stimulierende Arzneimittel (ESA), sind seit Anfang der 1980er Jahre im Handel. Inzwischen sind seit 2002 (Humaninsulin) die Patente zahlreicher Wirkstoffe abgelaufen oder werden in den nächsten Jahren ablaufen (1). Biopharmazeutika sind in den letzten 20 Jahren das am schnellsten wachsende Segment unter den neu zugelassenen Arzneimitteln, und bereits heute werden 20-30% der neuen Wirkstoffe biotechnologisch hergestellt (2). Derzeit befinden sich etwa 400 Biopharmazeutika für unterschiedliche Anwendungsgebiete in der klinischen Entwicklung, darunter etwa 200 Wirkstoffe für die Behandlung von Tumorerkrankungen (2). Da diese Arzneimittel häufig sehr hohe Kosten verursachen, erhofft man sich nach Ablauf ihrer Patente durch Nachahmerpräparate - ähnlich wie bei den Generika - deutliche Einsparungen.

Das 1989 zunächst für die Behandlung der renalen Anämie zugelassene Epoetin alfa und weitere, inzwischen entwickelte ESA, wie Epoetin beta und Darbepoetin, wurden in den letzten zwei Jahrzehnten in großem Umfang bei Patienten mit Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz oder Tumorerkrankungen eingesetzt. Im Jahr 2005 wurden weltweit für die ESA etwa 10,8 Milliarden US\$ ausgegeben, auch bedingt durch das oft aggressive Marketing der pharmazeutischen Hersteller (3, 4). Die Behandlung der renalen Anämie mit ESA gilt heute als medizinischer Standard. Nach den Daten aus dem Österreichischen Dialyse- und Transplantations-Register von 2002 erhalten 90% der Hämodialysepatienten, 50% der Peritonealdialysepatienten und 10% der nierentransplantierten Patienten ESA zur Behandlung der chronischen Anämie. Demgegenüber sind hinsichtlich

## Inhalt

Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe: Wie ähnlich sind Biosimilars ihren Referenzsubstanzen? . . . . .	9
Ezetimib, Cholesterinspiegel und Malignomrisiko . . . . .	11
Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen bei Hypertonikern: Benazepril plus Amlodipin wirksamer als Benazepril plus Hydrochlorothiazid?	12
Die ACCOMPLISH-Studie . . . . .	13
Neuroleptika und Plötzlicher Herztod . . . . .	13
Pneumokokkenimpfung reduziert die Inzidenz der Pneumokokkenmeningitis . . . . .	13
Drei große Präventionsstudien zeigen keine protekti- ven Effekte von Vitaminen bzw. Ginkgo-Extrakten . . .	14
Neurontin® - Marketing mit Manipulation und Desinformation. . . . .	15
Werbung und Desinformation im medizinischen Alltag .	15
Nobelpreis für Medizin nicht für Robert Gallo . . . . .	16
Leserbrief	
Routinemäßiger Einsatz von Fosfomycin? . . . . .	16
Dosisangaben ohne Gewähr!	

der Verordnung von ESA bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziierten Anämie noch viele Fragen zu deren biologischen Wirkungen und Risiken unbeantwortet und aktuelle Warnhinweise sowie Anwendungsbeschränkungen müssen unbedingt beachtet werden (5).

Seit einigen Jahren ermöglichen biotechnologische Herstellungsprozesse die Produktion von komplexen Arzneimittelmolekülen, die eine Protein- bzw. Glykoproteinstruktur besitzen. Das Molekulargewicht dieser Moleküle ist mehrere Größenordnungen höher als das konventioneller kleiner Arzneimittelmoleküle. Der Produktionsprozess basiert auf DNA-Technologie und Hybridomtechniken (6). Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z.B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Arzneimittel, die in einem derartigen Produktionsprozess hergestellt werden, nennt man, wenn sie einem bereits zugelassenen Arzneimittel ähnlich sind, Biosimilars oder biosimilare Arzneimittel. Obwohl es derzeit keine allgemein gültige Definition gibt, kann eine Definition aus dem europäischen Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für Omnitrope® (enthält biotechnologisch hergestelltes Wachstumshormon) entnommen werden (7). Danach sind biosimilare Arzneimittel einem biologischen Arzneimittel ähnlich, welches bereits in der Europäischen Union (EU) zugelassen wurde und welches den gleichen wirksamen Bestandteil enthält. Das bereits zugelassene Arzneimittel wird als „Referenzarzneimittel“ bezeichnet. In den USA werden derartige Nachahmerpräparate als „Follow-on Biologics“ bezeichnet (1).

JS-B  
1375

ZB MED