

Erste Praxiserfahrungen

GLP-1-Rezeptor-Agonist senkt wirksam den HbA_{1c}-Wert

Der neue 1× wöchentliche GLP-1-Rezeptor-Agonist Dulaglutid (Trulicity®) zeigte im klinischen Studienprogramm [1] eine signifikante, bis zu 2 Jahren anhaltende Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen an der HbA_{1c}-Reduktion. Außerdem wurde eine günstige Beeinflussung des Körpergewichts* beobachtet. Durch den Wirkmechanismus von GLP-1-Rezeptor-Agonisten birgt Dulaglutid ein geringes substanzeigenes Hypoglykämierisiko. Angewendet wird Dulaglutid in einem einfach zu bedienenden, sofort gebrauchsfertigen Pen [1–3]. Dass sich die 1× wöchentliche Therapie einfach in den Alltag der Patienten integrieren lässt, zeigen erste Rückmeldungen zu Erfahrungen aus der Praxis von Frau Dr. Heike Schlichthaar aus Schönebeck und Dr. Bernhard Zweigle aus Waldhausen.

Seit Februar 2015 steht Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes diese neue Therapieoption zur Verfügung, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen. Dulaglutid zeichnet sich dabei durch eine breite Zulassung aus [1] (siehe Kasten). Es stehen 2 Dosierungen (Dulaglutid 1,5 mg und Dulaglutid 0,75 mg) in jeweils einem eigenen sofort gebrauchsfertigen Pen zur Verfügung, wobei Dulaglutid 1,5 mg im Allgemeinen die empfohlene Standarddosierung in der Kombinationstherapie ist [1]†.

Effektive und anhaltende Blutzuckerkontrolle mit nur einer Injektion pro Woche

Wie die Ergebnisse des Phase-III-Studienprogramms AWARD [1]# zeigen, führt Dulaglutid 1,5 mg zu einer deutlichen und bis zu 2 Jahren anhaltenden Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen an der HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert [4]. In 5 bereits abgeschlossenen Einzelstudien des AWARD#-Studienprogramms wurden beide Dosierungen von Dulaglutid (1,5 mg und 0,75 mg) mit verfügbaren antidiabetischen Therapien (Metformin [5], Sitagliptin [6], Exenatide 2× täglich [7], Insulin glargin [1]) über Zeiträume von 26 bis 104 Wochen verglichen. In einer Studie erfolgte der Vergleich von Dulaglutid plus Insulin lispro versus Insulin glargin plus Insulin lispro [1, 8] über insgesamt 52 Wochen. In einer weiteren Studie

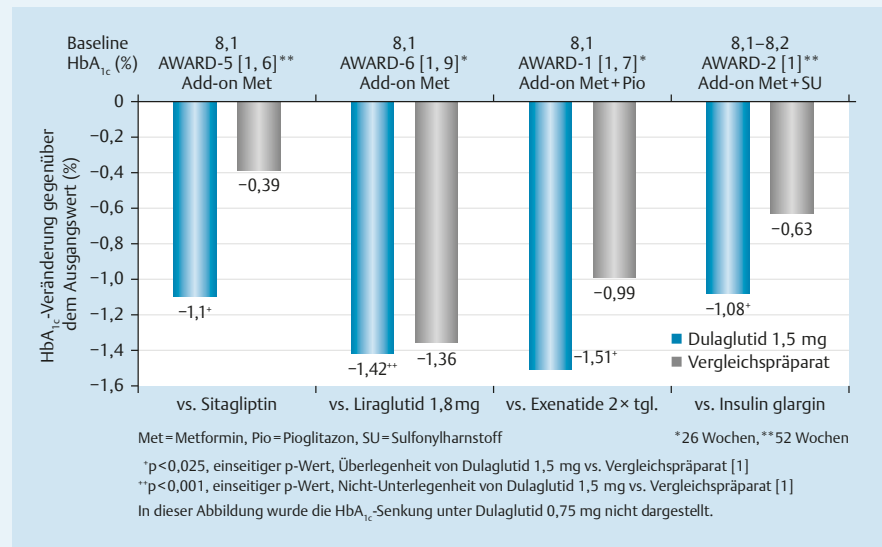


Abb. 1 Mittlere Senkung des HbA_{1c}-Wertes unter Dulaglutid 1,5 mg in den Phase-III-Studien AWARD-1, -2, -5 und -6; (mod. nach [1]).

(AWARD-6) wurde nur Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg untersucht [9]. Für die bereits abgeschlossene Studie AWARD-8 als Add-on zu Sulfonylharnstoff sowie 2 weitere derzeit noch nicht abgeschlossene Studien des AWARD#-Programms und die kardiovaskuläre Endpunktstudie REWIND[†] stehen noch keine Daten zur Verfügung.

In den Studien AWARD-1 bis -5 war Dulaglutid 1,5 mg in Bezug auf die mittlere HbA_{1c}-Reduktion gegenüber Metformin [5], Sitagliptin [6], Exenatide 2× täglich [7] und Insulin glargin [1] überlegen (Abb. 1). In der Studie AWARD-6 zeigte sich unter Dulaglutid 1,5 mg bei nur 1× wöchentlicher Gabe zum Zeitpunkt 26 Wochen eine vergleichbare HbA_{1c}-Senkung wie unter Liraglutid 1,8 mg 1× täglich [9]. AWARD-6 ist damit die erste Studie, die die Nicht-Unterlegenheit eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten gegenüber Liraglutid 1,8 mg belegt [9].

Unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg kam es in den verfügbaren Studien des AWARD#-Programms zu einer mittleren HbA_{1c}-Reduktion von bis zu 1,64% [1]. Die gute antiglykämische Wirkung ging mit einer schnellen mittleren Reduktion der Nüchtern-Blutzuckerwerte sowie einer signifikanten Senkung der mittleren postprandialen Blutzuckerwerte im Vergleich zum Ausgangswert einher [1]. Dulaglutid zeigte in den genannten Studien einen günstigen Einfluss auf die Ent-

wicklung des Körpergewichts* [1], wie für die Klasse der GLP-1-Rezeptor-Agonisten zu erwarten. So war zum Beispiel die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg mit einer Gewichtsreduktion* von im Mittel bis zu 3,2 kg verbunden [1].

Das Verträglichkeitsprofil von Dulaglutid entspricht dem anderer GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Am häufigsten traten in den klinischen Studien gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die zumeist von milder bis moderater Ausprägung und vorübergehend waren [1]. In den direkten Vergleichsstudien zeigten sich unter Dulaglutid 1,5 mg geringere Hypoglykämieraten (Ereignis/Patient/Jahr) als unter Exenatide 2× täglich [1, 7] und ähnliche Raten wie unter Liraglutid 1,8 mg 1× täglich [1, 9].

Patientenfreundliche Therapie

Die 1× wöchentliche Applikation von Dulaglutid kann unabhängig von Tages- und Mahlzeiten erfolgen. Gemeinsam mit dem einfach anzuwendenden, sofort gebrauchsfertigen Pen ermöglicht dies Patienten eine hohe Flexibilität und kann den Einstieg in die Injektionstherapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten erleichtern. Der mit Patienten gemeinsam entwickelte Pen [10] enthält den gelösten Wirkstoff jeweils als eine Einzeldosis von 0,75 oder 1,5 mg, der über eine integrierte, verdeckte Nadel per Knopfdruck automatisch appliziert wird [1, 2].



Dr. Heike Schlichthaar

Erste Berichte aus der Praxis

Inzwischen werden erste Erfahrungen mit Dulaglutid aus der täglichen Praxis von Ärzten berichtet. So hat Dr. Heike Schlichthaar, Schönebeck, in den ersten Wochen der Verfügbarkeit des 1 × wöchentlichen GLP-1-Rezeptor-Agonisten einige ihrer Patienten auf die neue Therapie im sofort gebrauchsfertigen Pen eingestellt. Wie sie an dem folgenden Fall aus ihrer Praxis verdeutlicht, wirkte sich die Umstellung auf Dulaglutid bei ihren Patienten auch positiv auf die Lebensqualität aus. Das berichtete sie am Beispiel eines 35-jährigen Patienten (1,96 m, 123 kg, Diagnose Typ-2-Diabetes im Jahre 2011, HbA_{1c}: 10,7%). In den ersten Jahren der Therapie mit Metformin und Sitagliptin blieb sein HbA_{1c} weitgehend stabil, verschlechterte sich dann aber seit Anfang 2014 zunehmend – vermutlich wegen mangelnder Therapietreue. Eine Insulintherapie kam aus beruflichen Gründen nicht infrage, sodass er zusätzlich zu einer Metformintherapie auf Dulaglutid 1,5 mg 1 × wöchentlich umgestellt wurde. Zum Zeitpunkt der Umstellung wog er 127 kg und hatte ein HbA_{1c} von 8,5%. 8 Wochen nach der Therapienumstellung lagen die Nüchtern-Blutzuckerwerte konstant bei 7–8 mmol/L (126–144 mg/dL). Der Patient ist mit der Therapie zufrieden und fühlt sich gut. „Zusammenfassend würde ich die Therapie mit Dulaglutid als compliance- und lebensqualitätsfördernd bezeichnen“, so Schlichthaar. „Wir werden auf jeden Fall weitere Patienten auf Dulaglutid umstellen.“

Geringes Hypoglykämierisiko

Über erste positive Erfahrungen berichtet auch Dr. Bernhard Zweigle, Waldhausen. In



Dr. Bernhard Zweigle

den ersten Monaten der Verfügbarkeit hat der Diabetologe bereits einige Patienten mit Typ-2-Diabetes auf Dulaglutid eingestellt. Als besonders vorteilhaft hebt Zweigle die gute Stoffwechselkontrolle bei möglicher Gewichtsabnahme hervor. „Keiner der Patienten hat die Therapie aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen abgebrochen. Zusätzlich zeigt sich unter der Behandlung eine starke Verbesserung der Blutzuckerwerte, sowohl bei Patienten, die ergänzend mit oralen Antidiabetika behandelt werden, als auch bei Patienten, die zusätzlich bereits Insulin spritzen. Darüber hinaus können die Patienten von einem geringen Hypoglykämierisiko profitieren.“ Die Vorteile von Dulaglutid verdeutlicht der Fall eines 47-jährigen Patienten (1,78 m, 122 kg), der mit Metformin und Sitagliptin ein HbA_{1c} von 7,5% und einen Nüchtern-Blutzuckerwert von 8,5 mmol/L (153 mg/dL) aufwies. Eine Umstellung auf Insulin gestaltete sich wegen seines Berufes schwierig. Als Fahrer von Tanklastwagen hätte er seinen Beruf nicht mehr ausüben können, bis sich eine stabile Stoffwechseleinstellung unter Ausschluss von schweren Hypoglykämien einstellt. Im Februar 2015 wurde der Patient auf Dulaglutid 1,5 mg und Metformin umgestellt. Durch die 1 × wöchentliche Anwendung passt sich die Therapie mit Dulaglutid leicht in seinen wechselnden Tagesablauf ein. Bis Ende April sank das HbA_{1c} des Fahrers auf 6,7%. In Kombination mit einer Lebensstilmodifikation hat er in dieser Zeit 14 kg abgenommen. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte nahmen ab auf 5–6 mmol/L

(90–109 mg/dL); die postprandialen Blutzuckerwerte sanken von 10 auf 7,3 mmol/L (181 auf 131 mg/dL). Der Patient ist mit der Therapie sehr zufrieden. In seinem Beruf ist er leistungsfähiger. Seine krankheitsbedingten Ausfallzeiten konnte er reduzieren. Den Umgang mit der neuen Therapie im gebrauchsfertigen Pen empfindet er als einfach. Zweigle resümiert: „Aus meiner Sicht kann den Pen im Grunde wirklich jeder bedienen – egal, wie alt er ist.“

Abdol A. Ameri, Weihenstetten

Literatur

- 1 Trulicity® Fachinformation. Stand November 2014
- 2 Trulicity®-Pen Gebrauchsinformation. Stand November 2014
- 3 Matfin G et al. J Diabetes Sci Technol 2015; doi: 10.1177/1932296815583059 [Epub ahead of print]
- 4 Weinstock RS et al. Diabetes Obes Metab 2015; doi: 10.1111/dom.12479 [Epub ahead of print]
- 5 Umpierrez G et al. Diabetes Care 2014; 37: 2168–2176
- 6 Nauck M et al. Diabetes Care 2014; 37: 2149–2158
- 7 Wysham C et al. Diabetes Care 2014; 37: 2159–2167
- 8 Blonde L et al. Lancet 2015; 385: 2057–2066
- 9 Dungan KM et al. Lancet 2014; 384: 1349–1357
- 10 Lilly data on file

* Dulaglutid ist nicht angezeigt zur Gewichtsabnahme; die Änderung des Körpergewichts war in den klinischen Studien ein sekundärer Endpunkt.

AWARD: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 (Dulaglutid) in Diabetes

† REWIND: Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes

‡ Bei möglicherweise empfindlichen Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg 1 × wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch die Lilly Deutschland GmbH.

Der GLP-1-Rezeptor-Agonist Dulaglutid im Überblick [1]

Indikation:

- Dulaglutid ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:
 - Monotherapie:** Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.
 - Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Dosierung:

- 1 × wöchentlich Dulaglutid 1,5 mg bei Kombination mit anderen Antidiabetika[‡]
- 1 × wöchentlich Dulaglutid 0,75 mg bei Monotherapie

Wirksamkeit und Verträglichkeit:

- Überzeugende und bis zu 104 Wochen anhaltende Wirkung auf HbA_{1c} und Gewicht* im AWARD[#]-Studienprogramm bestätigt
- Verträglichkeit ähnlich anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten
- Insgesamt geringes substanzspezifisches Hypoglykämierisiko

Pharmakologie:

- Halbwertszeit von 4,7 Tagen
- Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach 48 Stunden
- Steady-State-Plasmakonzentrationen von Dulaglutid 1,5 mg werden nach 2–4 Wochen erreicht
- Geringes Potenzial für Immunogenität
- Minimale renale Clearance (empfohlen bis zu einer GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²)

Anwendung:

- 1 × wöchentliche, subkutane Anwendung im sofort gebrauchsfertigen Pen
- Unabhängig von Tages- und Mahlzeiten

Biopharmazeutika und Insuline

Hohe Anforderungen an die Produktqualität

Biologisch produzierte Arzneimittel – kurz Biopharmazeutika – haben die moderne Medizin verändert. Aufgrund ihrer komplexen und aufwendigen Entwicklung und des anspruchsvollen Herstellungsprozesses gelten Biopharmazeutika als High-Tech-Medikamente der Zukunft. Die Anforderungen an die Sicherheit und Qualitätsstandards der komplexen Herstellungsprozesse sind hoch – auch für ihre Nachfolgeprodukte, die sogenannten Biosimilars. Das europaweit erste Insulin-Biosimilar (Abasaglar®) von Lilly und Boehringer Ingelheim hat im September 2014 die Zulassung erhalten. Die Einführung ist in Deutschland für dieses Jahr geplant.

Zielgerichtete Therapie dank Biotechnologie

Die Entwicklung von Biopharmazeutika hat für die Patientenversorgung ganz neue Perspektiven eröffnet. Sie begann mit dem Humaninsulin Humulin®, dem weltweit ersten mittels rekombinanter DNA hergestellten Arzneimittel in der Humanmedizin. Heute ist etwa jedes vierte neu zugelassene Medikament ein Biopharmazeutikum – Tendenz steigend [1]. Insbesondere bei seltenen und chronischen Erkrankungen ermöglichen sie zielgerichtete und individualisierte Therapieansätze.

Biopharmazeutika: Expertise gefragt!

Die Entwicklung und Herstellung von Biopharmazeutika, wie z.B. Insulin, ist

anspruchsvoll. Anders als bei chemisch synthetisierten niedermolekularen Medikamenten sind viele molekularbiologische Prozessschritte notwendig. Der komplizierte Herstellungsprozess erfordert daher viel technologische Expertise und muss auf verschiedenen Ebenen maximale Qualitätskontrollstandards erfüllen, um Produktchargen gleichbleibender Reinheit, Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten. Außerdem erfordert das Arbeiten mit lebenden Organismen und Zellkulturen viel Erfahrung und stellt hinsichtlich des Endproduktes höchste Ansprüche an Reinheit und Qualität.

Die Unternehmen Lilly und Boehringer Ingelheim sind Pioniere in der Entwicklung und Herstellung von Insulinen bzw. Biopharmazeutika mit einer umfassenden Expertise. Lilly setzt seit fast 100 Jahren Meilensteine in der Diabetestherapie, etwa mit der Entwicklung des weltweit ersten Insulinproduktes (Illetin®, 1923), des weltweit ersten Biopharmazeutikums in der Humanmedizin (Humulin®, 1982) und dem weltweit ersten Analoginsulin (Humalog®, 1996). Boehringer Ingelheim entwickelt und produziert seit über einem Jahrhundert zukunftsweisende Medikamente und hat über 30 Jahre Erfahrung in der Produktion biotechnologisch hergestellter Arzneimittel. Am Standort Biberach betreibt der Arzneimittelhersteller eine der größten Anlagen Europas für die biopharmazeutische Entwicklung und Herstellung. Im Januar 2011 haben sich die Biopharma-

zie-Spezialisten Boehringer Ingelheim und Lilly zusammengeschlossen, um ihre Kompetenzen zu bündeln und innovative Medikamente für Menschen mit Diabetes zu entwickeln, die sich eng an deren Bedürfnissen orientieren.

Der Prozess ist das Produkt

Biopharmazeutika sind große, komplex gefaltete Proteinmoleküle, die von Mikroorganismen oder Zellen produziert werden. Zunächst muss das Gen für das Protein Arzneimittel mithilfe von Mikroorganismen oder lebenden Zellen identisch vervielfältigt werden. Die großtechnische Produktion des rekombinanten Proteins erfolgt in einem hochkomplexen und sehr aufwendigen Prozess, der sich grundlegend von dem Herstellungsprozess chemisch-synthetisch hergestellter Medikamente unterscheidet. Dieser gesamte Prozess – angefangen mit dem Einschleusen des Gens in die Wirtszelle über die Aufzucht und Vermehrung der Mikroorganismen, Fermentation und Proteinproduktion, die Reinigung und Analyse des gentechnisch hergestellten Proteins bis zur Formulierung und Lagerung des Biopharmazeutikums – ist essenziell für seine Wirksamkeit und Sicherheit [2]. Zelllinien, Nährmedien und Kulturbe-

Bild: Fotolia; L. Andronov

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



Herstellung von Insulin in der Produktionsanlage von Eli Lilly and Company in Fegersheim / Frankreich. (Quelle: Lilly)

dingungen müssen exakt definiert sein. Gleichzeitig unterliegt jeder einzelne Schritt des komplizierten Herstellungsprozesses zahlreichen Einflussfaktoren, die die Stabilität des Proteins beeinträchtigen können. Mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000 Dalton, langen Aminosäuresequenzen und spezifischen Faltungen stellen Proteinarzneistoffe wie Insulin im Vergleich mit einfachen chemischen Molekülen wie z.B. Acetylsalicylsäure relativ große Moleküle dar.

Die komplex gefaltete räumliche Struktur ist essenziell für die Funktion bzw. Wirksamkeit eines Proteins. Sie wird durch schwache intramolekulare Wechselwirkungen zusammengehalten und ist daher besonders empfindlich gegenüber minimalen Schwankungen der Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Elektrolytkonzentration oder pH-Wert. Schon geringste Abweichungen im Produktionsverfahren von biopharmazeutischen Arzneimitteln können relevante Veränderungen in der Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität nach sich ziehen. Daher sind alle biopharmazeutischen Produktionsverfahren in gewisser Hinsicht einzigartig. Das gentechnologisch produzierte Arzneimittel ist von seinem Herstellungsverfahren nicht zu trennen, sodass letztendlich der Prozess per se das Produkt ausmacht. Bis der gesamte Produktionsprozess eines bestimmten Biopharmazeutikums etabliert ist, die behördlichen Genehmigungen vorliegen und die großtechnische Herstellung aufgenommen werden kann, vergehen in der Regel mehrere Jahre.

Insulinherstellung: ein komplexer Prozess

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel haben die Therapie vieler Erkran-

kungen wie beispielsweise Diabetes revolutioniert. Die gentechnologische Produktion von Insulin bietet die Möglichkeit, neue Insulinvarianten zu entwickeln. So sind die sehr schnell- und ultrakurz-, aber auch die langwirksamen Analoginsuline entstanden, die den unterschiedlichen Bedürfnissen von Menschen mit Diabetes gerecht werden und somit die Grundlage einer individualisierten Therapie bilden. Rekombinantes Insulin wird meist auf Basis der Vorläuferproteine von *Escherichia coli* oder von Hefebakterien produziert [3].

Bei Eli Lilly and Company wachsen die genetisch veränderten Zellen zunächst in Zellkulturflaschen, später werden sie in größeren Behältern fermentiert. Während der Fermentierung produzieren die Zellen Vorstufen von Insulin. Die für die Wirkung entscheidende komplexe Struktur entsteht durch die anschließende Faltung der biologisch inaktiven Insulinvorstufen unter optimierten und standardisierten Umgebungsbedingungen. Aufgrund der Komplexität und der hohen Anforderungen an Sterilität und Prozessführung kann es mehrere Wochen dauern, bis die Zellen geerntet werden können.

Das Insulinprotein wird mittels Hochgeschwindigkeitszentrifuge von den Ursprungszellen getrennt, bevor die Lösung mehrere Reinigungsstufen durchläuft. Nach der Aufreinigung folgt die Insulinkristallisation. Dabei wird das Insulinprotein von einem flüssigen in einen festen Zustand überführt, sodass es an den Lilly-Standort im elsässischen Fegersheim transportiert werden kann. Dort wird es mit anderen Inhaltsstoffen gemischt, bis die exakte Konzentration und Formulierung erreicht ist. Das fertige

Insulinhormon wird – je nach Applikationsform – z.B. in Patronen oder Fertigpens abgefüllt. Am Ende des Produktionsprozesses steht ein stabiles, transport- und lagerfähiges Insulin-Biopharmazeutikum.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Literatur

- 1 vfa. Zugelassene gentechnische Arzneimittel in Deutschland; online publiziert unter: www.vfa.de/gentech; Stand: 20. April 2015
- 2 Kuhlmann M, Covic A. Nephrol Dial Transplant 2006; 21 (Suppl 5): v4–8
- 3 Krämer I, Sauer T. Br J Diabetes Vasc Dis 2010; 10: 163–171
- 4 EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. Ref number CHMP/437/04; online publiziert unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- 5 EMA. Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln (ähnliche biologische Arzneimittel); online publiziert unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf; Stand 27. September 2012
- 6 pro generika. Biosimilars Handbuch. Online publiziert unter: http://www.progenerika.de/wp-content/uploads/2014/09/Biosimilars_Ein-Handbuch_Sept.-2014.pdf; Stand Juli 2014
- 7 Linnebjerg H et al. ADA, San Francisco, 13.–17. Juni 2014; Abstract 889-P
- 8 Zhang X et al. ADA, San Francisco, 13.–17. Juni 2014; Abstract 890-P
- 9 Heise T et al. ADA, San Francisco, 13.–17. Juni 2014; Abstract 891-P
- 10 Blevins T et al. ADA, San Francisco, 13.–17. Juni 2014; Abstract 69-OR
- 11 Rosenstock J et al. ADA, San Francisco, 13.–17. Juni 2014; Abstract 64-OR
- 12 Deeg M et al. ADA, San Francisco, 13.–17. Juni 2014; Abstract 70-OR

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Lilly und Boehringer Ingelheim.

Insulin glargin-Biosimilar: hohe Anforderungen an die Zulassung

Damit Biosimilars trotz ihrer sensiblen Molekülstruktur und ihres komplexen Herstellungsprozesses genauso wirksam und verträglich sind wie die Referenzarzneimittel, unterliegt ihre Herstellung hohen Qualitätskontrollstandards. Diese sollen eine mit dem Referenzprodukt vergleichbare Reinheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit gewährleisten. Zwingend erforderlich sind klinische Prüfungen, die weit über den Anforderungen an die Zulassung von generischen Arzneimitteln liegen. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat dazu ein mehrstufiges Verfahren etabliert [4–6]. Phase-I-Studien an gesunden Probanden sowie groß ange-

legte Phase-III-Studien an indikationsgemäß behandelten Patienten müssen belegen, dass das Biosimilar in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit mit dem jeweiligen Referenzpräparat vergleichbar ist. Nur wenn sich in diesen Vergleichsstudien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der proteinbiochemischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sowie der Wirksamkeit und Verträglichkeit ergeben, befürwortet die EMA die Zulassung des Biosimilars. Ein Biosimilar auf den Markt zu bringen, ist daher wesentlich aufwendiger und kostenintensiver als ein Generikum.

Das Zulassungsverfahren hat das neue Insulin glargin-Produkt Abasaglar® von Lilly und Boehringer Ingelheim erfolgreich durchlaufen. Im September 2014 erhielt es die europäische Zulassung – basierend auf einem klinischen Studienprogramm mit Daten aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien sowie aus Phase-III-Studien bei Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Die Ergebnisse zeigen im Rahmen vordefinierter Grenzen eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit wie das bereits im Markt verfügbare Insulin glargin (Lantus®) [7–12]. Die Einführung von Abasaglar® in Deutschland ist noch in diesem Jahr geplant.