

Biosimilars – der Arzt entscheidet

Otilie Zelenko

Ph.D., Issue Management Interpharma

Biologische Moleküle, Biologika, haben sich als wirksame Arzneimittel erwiesen. Für einige biologische Arzneistoffe, die in der Diabetestherapie, Krebstherapie und Behandlung von rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, läuft in den nächsten Jahren der Patentschutz aus. Nachahmerprodukte, sogenannte Biosimilars, werden vermehrt erhältlich sein. Welche Chancen, aber auch Herausforderungen kommen damit auf behandelnde Ärzte zu?

Biosimilars werden zahlreicher, grösser und damit komplexer

In den letzten Jahren haben einige biologische Arzneimittel ihren Patentschutz verloren und es war für die pharmazeutische Industrie naheliegend, Nachahmerprodukte anbieten zu wollen. Aufgrund der komplexen Eigenschaften von Biologika (Abb. 1) können Nachahmerprodukte nicht als identische Kopien, sondern nur ähnlich zum Original, dem Referenzprodukt, hergestellt werden (Tab. 1, nächste Seite). Biologische Nachahmerprodukte werden daher Biosimilars genannt und unterscheiden sich wesentlich von chemischen Nachahmerprodukten, den Generika. Folglich haben Biosimilars einen anderen technologischen und rechtlichen Status wie Generika. Biologische Arzneimittel, einschliesslich Biosimilars, werden mittels biotechnologischer Verfahren hergestellt. Diese Herstellungsprozesse verwenden lebende Organismen, Bakterien und Zellen und sind nicht so

exakt und reproduzierbar wie chemische Verfahren. Änderungen im Herstellprozess können die Struktur eines Biologikums und dadurch auch seine Wirkung und Sicherheit beeinflussen. Nachahmerprodukte werden an einem anderen Herstellort nach einem anderen Verfahren als das Referenzprodukt hergestellt. Es muss daher in Vergleichsstudien bewiesen werden, dass das Nachahmerprodukt in Wirkung und Sicherheit ähnlich zum Referenzprodukt ist.

2006 wurde in der Europäischen Union (EU) das erste Biosimilar zugelassen. In der Schweiz erfolgte die Erstzulassung eines Biosimilars 2009 (Tab. 2). Je grösser die Masse eines Biologikums ist, desto herausfordernder ist dessen Herstellung und Charakterisierung. Mit Inflectra wurde 2013 erstmals ein grosses Biosimilar (150 kDa), ein monoklonaler Antikörper, in der EU zugelassen. In den kommenden Jahren wird der Patentschutz von weiteren grossen Biologika enden und es ist zu erwarten, dass komplexe Biosimilars (>100 kDa) auf den Markt kommen werden.

Bezugnehmend auf diese Entwicklungen haben die forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz Anfang 2013 in ihrem Verband der Interpharma gemeinsam mit der Vereinigung der Pharmafirmen Schweiz (vips) im Interesse der Sicherheit des Patienten ihre Position zu den Zulassungsanforderungen und der Handhabung von Biosimilars festgehalten [1], (s. Übersicht nächste Seite).

Regulatorische Grundlagen geschaffen

Die Zulassung eines Biosimilars ist aufgrund der hohen Anforderungen für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika wesentlich anspruchsvoller und aufwendiger als für Generika (Tab. 1). Dies hat die Europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) früh erkannt und übergreifende sowie produktspezifische Regelwerke erstellt [2].

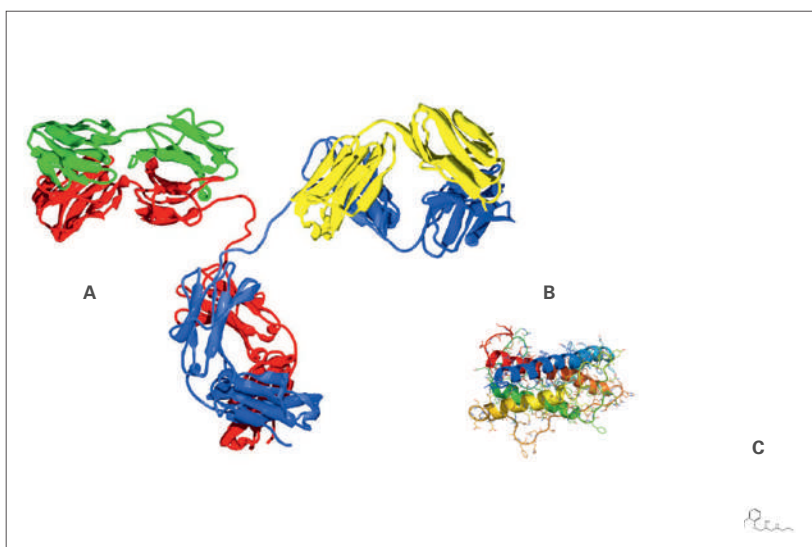


Abbildung 1: Vergleich Biologika (A, B) und chemische Arzneistoffe (C), A: Immunglobulin G, IgG (150 kDa), B: Somatotropin (20 kDa), C: Propafenon (0.03 kDa).

Tabelle 1: Vergleich Biosimilars und Generika.

	Generika	Biosimilars
	chemisches Nachahmerprodukt	biologisches Nachahmerprodukt
Grösse (kDa)	<5	5–1000
Struktur	definiert, einfach	komplex, heterogen
Molekülklasse	chemische Substanz	Biopolymere, z.B. Proteine
Stabilität	gut	beschränkt
Immunogenität	gering	hoch
Herstellprozess	chemische Verfahren	biotechnologisches Verfahren
Modifikationen	keine unvorhergesehenen	zahlreiche (z.B. Glykosylierung, Deaminierung, Oxidation) abhängig vom Herstellprozess
Charakterisierung	vollständig	unvollständig aufgrund der Grösse und Heterogenität
	Identität durch Substanzvergleich	Ähnlichkeit durch Chargenvergleich
Vergleich zum Original	identisch	ähnlich, da unterschiedliches Herstellverfahren
Vergleich zu Nachahmerprodukten	identisch	ähnlich, da unterschiedliches Herstellverfahren
Automatische Substitution	erlaubt	nicht gestattet
Zulassung	x	x
Nachweis der gleichen Qualitätsstandards wie Referenzprodukt	x	x
Physikochemische und biologische Charakterisierung im Vergleich zum Referenzprodukt		x
Präklinische Studien		x
Klinische Studien Phase I	x	x
Klinische Studien Phase II	o	x
Klinische Studien Phase III	o	x
Klinische Studien Phase IV	o	x

x obligatorisch, o in Ausnahmefällen

2008 hat das Schweizer Heilmittelinstitut Swissmedic, die Zulassungsbehörde in der Schweiz, eine erste Anleitung zur Zulassung von Biosimilars veröffentlicht. Diese wurde laufend an den neuesten Stand der Technik angepasst und liegt nun in einer aktualisierten Form vor [3]. Die Grundsätze des Regelwerks der EMA wurden von Swissmedic mit spezifischen Anpassungen für die Schweiz übernommen. Die Grundlagen für die Versorgung von Patienten mit qualitativ hochwertigen Nachahmerprodukten von Biologika sind damit vorhanden, dennoch gibt es einige Punkte, die in der Praxis eine Herausforderung darstellen können.

Automatische Substitution nicht gestattet

Im Zulassungsprozess fordern die Behörden der EU und der Schweiz eine ausreichende Ähnlichkeit von Referenzprodukt und Biosimilar hinsichtlich Wirkung und Sicherheit. Weder die EMA noch Swissmedic for-

dern für die Zulassung eine Beweisführung für die Austauschbarkeit von Referenzprodukt und Biosimilar und geben auch keine Empfehlung zur Handhabung in der Praxis. Die Verantwortung für die Verschreibung ist dem Arzt übertragen. Eine automatische Substitution auf Ebene der Apotheke ist nicht gestattet.

Von der Wirkung in einer Indikation auf alle anderen schliessen?

Pharmazeutische Wirkstoffe sind oftmals für mehrere Indikationen zugelassen. Für neue Arzneimittel, einschliesslich Biologika, beruht die Zulassung für jede Indikation typischerweise auf Daten einer klinischen Phase-III-Studie. Es stellt sich nun die Frage, wie dies für Biosimilars gehandhabt werden soll? Kann, wenn für ein Biosimilar eine ähnliche klinische Effektivität in einer Indikation im Vergleich zum Referenzprodukt gezeigt werden kann, auch auf eine ähnliche Wirkung in allen anderen Indikationen geschlossen, also extrapoliert, werden?

Die Zulassungsbehörden schliessen eine Extrapolation nicht aus, wenn sie wissenschaftlich begründbar und das Risiko für den Patienten akzeptabel ist. Wie erste Erfahrungen aus der Praxis zeigen, kann diese Handhabung bei unterschiedlichen Behörden zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zum Beispiel wurde bei der Zulassung von Inflectra durch die EMA eine volle Extrapolation auf alle Indikationen gewährt, während die kanadische Behörde das Biosimilar nur für einige der Indikationen des Referenzproduktes zugelassen hat.

Eindeutige Rückverfolgbarkeit gewährt Sicherheit

Im Unterschied zu Generika, die nur in Ausnahmefällen einer Marktüberwachung nach der Markteinführung unterstehen, werden Biosimilars, wie dies bei allen neuen Wirkstoffen üblich ist, nach ihrer Markteinführung überwacht, um mögliche Nebenwirkungen erfassen zu können. Eine eindeutige Rückverfolgbarkeit des verabreichten Arzneimittels ist grundlegend für die Dokumentation von unerwünschten Nebenwirkungen. Biosimilars lassen sich vom Referenzprodukt nur über den Handelsnamen unterscheiden, da der Wirkstoffname für das Referenzprodukt und das Biosimilar gleich ist (Tab. 2). Daher ist eine eindeutige Rückverfolgbarkeit nur bei der Verwendung des Handelsnamens gegeben. In der EU ist es gesetzlich verpflichtend, alle verabreichten Arzneimittel mit dem Handelsnamen und der Lotnummer zu dokumentieren [4]. Auch im Meldeformular für Nebenwirkungen der Swissmedic müssen der Handelsname (Markenname) und die Lotnummer vermerkt werden.

Tabelle 2: Beispiele für zugelassene Biosimilars.

Referenzprodukt (Original, Handelsname)	Biosimilar (Handelsname)	INN	Grösse (kDa)	Marktzulassung EU (Oktober 2014)	Marktzulassung CH (Dezember 2013)
Genotropin	Omnitrope	Somatropin	20	Sandoz, 2006	Sandoz, 2010
Neupogen	Zarzio	Filgrastim	20	Sandoz, 2009	Sandoz, 2013
	Tevagrastim	Filgrastim	20	Teva, 2008	Teva, 2009
	Nivestim	Filgrastim	20	Hospira, 2010	
Erypo	Grastofil	Filgrastim	20	Apotex, 2013	
	Binocrit	Epoetin alfa	34	Sandoz, 2007	Sandoz, 2009
Gonal f	Retacrit	Epoetin zeta	34	Hospira, 2007	
	Ovaleap	Follitropin alfa	13	Teva, 2013	
Lantus	Bemfola	Follitropin alfa	13	Finox Biotech, 2014	
	Abasria	Insulin glargin	6	Eli Lilly, 2014	
Remicade	Inflectra	Infliximab	150	Hospira, 2013	

Biosimilars und Therapiewechsel

Obwohl nun die regulatorischen Grundlagen für die Versorgung von Patienten mit qualitativ hochwertigen Biosimilars geschaffen sind, kann ein Wechsel («switching») von einem Referenzprodukt zu einem Biosimilar oder zwischen Biosimilars ein individuelles Risiko für den Patienten darstellen. Grundsätzlich können Produktwechsel bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite oder individuell eingestellter Therapie zu unerwünschten Wirkungen oder Therapieversagen führen. Bei biologischen Arzneimitteln einschliesslich Biosimilars ist zudem die Immunogenität als mögliches Risiko zu berücksichtigen. Daher empfiehlt die forschende pharmazeutische Industrie, dass die behandelnden Ärzte unter Einbezug und Information ihrer Patienten eine Entscheidung über eine kontrollierte Therapieumstellung treffen. Für jedes Biosimilar wird eine spezifische Fachinformation erstellt, die sich von der Fachinformation des Referenzproduktes oder anderer Biosimilars unterscheiden kann und bei einer Therapieumstellung zu berücksichtigen ist.

- 1 www.interpharma.ch/medicaments/3831-biologika-und-biosimilars
- 2 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp
- 3 www.swissmedic.ch/ZL101_00_002d_VV
- 4 Richtlinie 2010/84/EU, Artikel 102

Korrespondenz:
Ottilie Zelenko, Ph.D.
Interpharma iph
Petersgraben 35
CH-4009 Basel
Tel. 061 264 34 10
ottilie.zelenko[at]
interpharma.ch

Übersicht: Position Biosimilars von Interpharma und vips

- Swissmedic beurteilt und entscheidet eigenständig über die Zulassung
- Ähnlichkeit in Wirksamkeit und Sicherheit in jeder Indikation begründen
- Extrapolationen von Fall zu Fall wissenschaftlich beurteilen
- Eindeutige Identifizierbarkeit von Original und Biosimilar zur Rückverfolgbarkeit sind durch eigene Markennamen sicherzustellen
- Transparente und differenzierte Fachinformationen als Grundlage für die Verschreibung
- Biologika und Biosimilars mit Markennamen verschreiben: Ärzte haben die alleinige Verschreibungsverantwortung
- Automatische Substitution ausschliessen
- Aufnahmebedingungen für die Spezialitätenliste berücksichtigen die Sonderstellung von Biosimilars zwischen Originalprodukten und Generika
- Anreiz für Forschung und Entwicklung durch verbesserten Unterlagenschutz in neuen Indikationen im Heilmittelgesetz (HMG)

Der Arzt entscheidet

Biosimilars sind eine kostengünstigere Alternative zu Biologika. Eine Entscheidung für ein Biosimilar sollte immer auf der klinischen Beurteilung unter der für das Produkt vorliegenden Evidenz und den therapeutischen Bedürfnissen beruhen. Interpharma vertritt den Standpunkt, dass Vorgaben zur Verschreibung von Biosimilars durch die Kostenträger nicht mit der Patientensicherheit vereinbar sind und deshalb der behandelnde Arzt die Verschreibungsfreiheit haben muss.

Verschreibung mit Handelsnamen

Um eine nachhaltig gute Qualität, Transparenz in der Marktüberwachung und die dafür benötigte Rückverfolgbarkeit sicherzustellen, sind Biosimilars mit deren Handelsnamen zu verschreiben. Bei einer Verschreibung mit dem Wirkstoffnamen (International Nonproprietary Name, INN) ist die Rückverfolgbarkeit zu einem Biosimilar, das eine Nebenwirkung ausgelöst haben könnte, nicht gegeben (Tab. 2). Deshalb wird gemäss «Good Pharmacovigilance Practice» bei Nebenwirkungsmeldungen die Angabe des Handelsnamens und die Lotnummer gefordert. Dies ist nur dann möglich, wenn in der Praxis alle Verordnungen produktgenau in den Patientenakten dokumentiert werden.

Da Biosimilars nie identisch, sondern immer nur ähnlich zum Referenzprodukt oder anderen Biosimilars sind, empfiehlt die forschende pharmazeutische Industrie, einen unkontrollierten Produktwechsel in jedem Fall zu vermeiden. Ärzte tragen durch die Verwendung des Handelsnamens entscheidend dazu bei, dass ein unkontrollierter Produktwechsel durch «switching» oder eine automatische Substitution bei der Abgabe des Arzneimittels verhindert wird und der Patient das Medikament erhält, das der Arzt ausgewählt hat.

Fazit

In den letzten Jahren hat sich auf regulatorischer Ebene viel getan, um die Versorgung von Patienten mit qualitativ hochwertigen, sicheren und kostengünstigeren biologischen Arzneimitteln zu gewährleisten. Die forschende pharmazeutische Industrie bekennt sich in ihrer Positionierung zu einem qualitativ nachhaltigen und transparenten Zugang der Patienten zu biologischen Arzneimitteln. Nun ist es an allen Beteiligten, durch eine entsprechende praktische Umsetzung der vorhandenen Richtlinien den Patienten diesen Zugang zu ermöglichen.