

Biologische Arzneimittel: welche Herausforderungen ?

J. Beney, A.-V. Luyet, V. Jordan-von Gunten, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Während der Verkaufsumsatz von biologischen Arzneimitteln in der Schweiz zu Beginn der 90er-Jahre nur CHF 15 Millionen pro Jahr betrug, stieg er bis 2016 auf CHF 1 Milliarde oder 19% des gesamten Markts an (weltweit 210 von 1000 Milliarden US\$).

Die biologischen Arzneimittel sind Proteine oder Polysaccharide wie Hormone, Gerinnungsfaktoren, Faktoren des Zellwachstums, monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und gewisse Impfstoffe. Ihre dreidimensionalen Strukturen sind grösser und komplexer als diejenigen der klassischen Arzneimittel, die mittels chemischer Synthese hergestellt werden, so dass sie nicht oral aufgenommen werden können. Sie müssen also parenteral verabreicht werden.

Je nach Herstellungsbedingungen können die Moleküle derselben Aminosäurekette unterschiedliche dreidimensionale Strukturen aufweisen. Diese Struktur bestimmt die pharmakodynamische Wirkung, die Pharmakokinetik und die Immunogenität des Produkts.

Nach Ablauf des Patents des biologischen Referenzpräparats können die Hersteller Biosimilars vermarkten. Swissmedic definiert diese folgendermassen: «Ein Biosimilar ist ein ähnliches biologisches Arzneimittel, d.h. ein biologisches Arzneimittel, das eine genügende Ähnlichkeit (similarity) mit einem zugelassenen biologischen Arzneimittel (Referenzpräparat) aufweist und in einer eigenen Dokumentation auf das Referenzpräparat Bezug nimmt».

Aufgrund der natürlichen Variabilität der benutzten Mikroorganismen und des Herstellungsprozesses (Eigentum jedes Herstellers) können geringe Unterschiede zwischen einem Biosimilar und dem Referenzpräparat auftreten. Trotzdem muss das Biosimilar für die Zulassung auf dem Markt Gegenstand von Studien bilden, mit denen seine Ähnlichkeit zum Referenzpräparat bewiesen wird. Diese Untersuchungen erfolgen in drei Etappen:

- Qualität (physikalisch-chemische und biologische Vergleichsstudien)
- nichtklinische Eigenschaften (vergleichende pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien)
- klinische Eigenschaften (klinische Studien zur Effizienz, Toleranz und Sicherheit).

Eine gewisse Variabilität zwischen den verschiedenen Referenzpräparaten ist erlaubt. Ein Referenzpräparat kann sich also seit seiner Einführung auf dem Markt ebenfalls verändert haben.

Die ersten Biosimilars wurden in der Schweiz vor 10 Jahren registriert. Es handelte sich um Biosimilars des Neupogen® (Filgrastim). Die wirtschaftlichen Auswirkungen der ersten Biosimilars waren jedoch begrenzt, insbesondere weil die Vermarktung von verbesserten Versionen des Produkts zu einer Verlängerung des Patents führten. Dies war zum Beispiel der Fall für die Pegylierung von Filgrastim (Pegfilgrastim – Neulasta®).

Die vor Kurzem eingeführten Biosimilars monoklonaler Antikörper (Tabelle 1) ermöglichen Einsparungen und erleichterten Zugang zu teuren Behandlungen in gewissen Ländern.

Der weltweite Umsatz betrug 2013 rund 11 Milliarden USD für Adalimumab (Humira®), 8.8 Milliarden für Etanercept (Enbrel®), 8.4 Milliarden für Infliximab (Remicade®), 7.5 Milliarden für Rituximab (Mabthera®), 6.7 Milliarden für Bevacizumab (Avastin®) und 6.6 Milliarden für Trastuzumab (Herceptin®). In der Schweiz liegt der Preis für ein Biosimilar mindestens 25% unter demjenigen des Originals.

In wirtschaftlicher Hinsicht sind Auswirkungen der Biosimilars mit denjenigen der Generika vergleichbar. Die Problematik der Austauschbarkeit* ist jedoch bei den Biosimilars komplexer. Deshalb bilden die Biosimilars Gegenstand klinischer Studien der Phase III. Die Zulassungsbehörden definieren, unter welchen Bedingungen die Ergebnisse einer klinischen Studie, die in einer besonderen Indikation durchgeführt wurde, auf eine andere Indikation extrapoliert werden können. Wie alle biologischen Arzneimittel beinhalten auch die Biosimilars ein Risiko der Immunogenität, das von der Struktur des Moleküls beeinflusst wird, was die Umsetzung eines besonderen Systems der Pharmacovigilance mit sich bringt.

Mehr als 10 Jahre nach der Einführung der ersten Biosimilars liegt nun eine gewisse Erfahrung vor und die Registrierungsprozesse sind besser definiert. Die Extrapolation von Indikationen erfolgt nicht automatisch, basiert jedoch auf wissenschaftlicher Argumentation. Switch*-Studien werden veröffentlicht, wie zum Beispiel für den Switch von Infliximab. Die Ergebnisse sind hinsichtlich Effizienz und Toleranz überzeugend.

Klasse	Moleküle, von denen in Europa ein Biosimilar zugelassen worden ist	Jahr der Registrierung des ersten Biosimilars durch die EMA
Polysaccharide	Enoxaprin	2016
Wachstumsfaktoren	Epoetin alfa Filgrastim	2007 2008
Hormone	Follitropin alfa Insulin Glargin Insulin Lispro Somatropin Teriparatid	2013 2017 2017 2006 2017
Fusionsproteine	Etanercept	2016
Monoklonale Antikörper	Adalimumab Infliximab Rituximab Trastuzumab Bevacizumab	2017 2016 2017 2017 2018

Tab.1 : Biosimilars, die von der European Medicines Agency zugelassen worden sind (Stand 12. Mai 2018)

Im Gegensatz zu den Generika, deren automatische Substitution* zulässig ist, handelt es sich beim Switch* oder bei der Austauschbarkeit* von biologischen Arzneimitteln um die Angelegenheit eines Teams, und verschiedene Partner (Patienten, verschreibende Ärzte, Apotheker und Bezahler) müssen involviert werden. Beim Übergang von einem Referenzpräparat zu einem Biosimilar bei einem Patienten, der sich bereits in Behandlung befindet, müssen die Modalitäten von Fall zu Fall definiert werden. Bei Beginn einer neuen Behandlung sind heute jedoch genügend Daten vorhanden, um eine sichere Verschreibung eines Biosimilars zu gewährleisten.

Schlüsselbotschaften

- Biosimilars sind keine Generika. Es handelt sich um biologische Arzneimittel, die einem anderen, bereits zugelassenen biologischen Arzneimittel ähnlich sind.
- Sie werden aufgrund klinischer Studien zugelassen.
- Seit 2006 werden sie in der klinischen Praktik sicher eingesetzt.
- Die Regeln der guten Herstellungspraxis gelten für die Herstellung von Biosimilars in gleichem Mass wie für die Herstellung der übrigen biologischen Arzneimittel.
- Biosimilars sind eine kostengünstigere Alternative zu bestehenden biologischen Arzneimitteln, die nicht mehr über Exklusivrechte verfügen.

* Definitionen: [1]

Austauschbarkeit: Medizinische Praktik, die darin besteht, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, das in einem gegebenen klinischen Rahmen und für jeden Patienten dieselbe klinische Wirkung entfaltet. Der Austausch erfolgt auf Initiative des verschreibenden Arztes oder mit dessen Einverständnis. (Z.B.: gleichermassen Remicade® oder Inflectra® oder ein anderes Biosimilar von Infliximab benutzen).

Substitution: Praktik, die darin besteht, in der Apotheke ein Arzneimittel anstelle eines anderen gleichwertigen und austauschbaren Arzneimittels abzugeben, ohne den verschreibenden Arzt zu konsultieren. (Z.B.: gleichermassen Beloc® ZOK oder Métozérok® benutzen).

Switch: Entscheidung des behandelnden Arztes, für Patienten, die in Behandlung stehen, mit demselben therapeutischen Ziel ein Medikament gegen ein anderes Medikament auszutauschen/zu «switchen». (Z.B.: Wechsel von Remicade® zu Inflectra®).

Literatur

- 1) Commission européenne, [Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires](#), 2013
- 2) Commission européenne, [Que dois-je savoir sur les biosimilaires ? Information pour les patients](#), 2017
- 3) Swissmedic : [questions et réponses relatives à l'autorisation de médicaments biologiques similaires \(produits biosimilaires\)](#), consulté le 15.05.2018

Kontaktpersonen

PD Dr. Johnny Beney
Anne-Valérie Luyet

johnny.beney@hopitalvs.ch
anne-valerie.luyet@hopitalvs.ch