

Positionspapier Biosimilars der DCCV e.V.

Aus Sicht der DCCV ist es unbedingt erstrebenswert, dass möglichst vielen Menschen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) sichere und effektive Therapien zur Verfügung stehen und diese zugleich für die/den Einzelne/n und das Gesundheitssystem bezahlbar bleiben. Das Wohl und die Sicherheit der Betroffenen muss jedoch immer Vorrang vor gesundheitspolitischen Kostenüberlegungen haben.

In Deutschland sind für Morbus Crohn mittlerweile drei und für Colitis ulcerosa vier Biologika zugelassen. Für das erste, 1999 zugelassene Biologikum Infliximab (Handelsname: Remicade®) läuft 2015 das Patent aus, dies gibt anderen Herstellern damit die Möglichkeit, Nachahmerprodukte, sogenannte Biosimilars, auf den Markt zu bringen. Biosimilars für Adalimumab werden bereits in klinischen Studien getestet und auch hier ist zu erwarten, dass nach Ablauf des Patentes entsprechende Biosimilars auf den Markt kommen werden.

Hintergrund:

Biosimilar –Definition

Ein Biosimilar ist laut Definition der europäischen Arzneimittelagentur (ema) ein Biologikum, das eine Version eines Wirkstoffs eines bereits zugelassenen Originalbiologikums (Referenzprodukt) enthält. Biosimilars müssen ihre Ähnlichkeit zum Referenzprodukt in Bezug auf Qualitätsmerkmale, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirkweise in verschiedenen vergleichenden Tests und Studien zeigen [1].

Biotechnologische Produktion – Vergleichbarkeit der Produkte

Biosimilars unterscheiden sich von Generika. Sie sind Nachahmerpräparate von biotechnologisch erzeugten, proteinbasierten Arzneimitteln (Biologika). Besonders komplexe Biologika sind therapeutisch eingesetzte Antikörper wie Infliximab oder Adalimumab. Für die Herstellung von Biologika werden lebende Zellen benötigt. Diese stellen die molekulare Struktur des Antikörpers her und sind für dessen dreidimensionale Faltung und die Veränderung, die zusätzlich in der Zelle vorgenommen werden (u.a. Glykosylierung), verantwortlich. Diese Charakteristiken der Antikörper bedingen die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil. Deshalb spielen bei therapeutisch eingesetzten Antikörpern zum einen die produzierende Zelllinie zum anderen auch das Zellkulturmedium, in dem die Zellen gehalten werden, eine wichtige Rolle [2].

Da Biologika aus lebenden Zellen stammen, aus sehr großen und komplexen Molekülen bestehen und die biologischen Systeme (Zellen und Zellkulturmedium) immer kleinen Schwankungen unterworfen sind, stellen sich schon bei den Originalprodukten kleine Veränderungen ein. Das bedeutet, auch derselbe Wirkstoff unterliegt über die Jahre seit der Zulassung kleinen Schwankungen [3,4]. Außerdem können immer wieder Anpassungen im biotechnologischen Produktionsprozess vorgenommen werden. In diesem Fall muss der Hersteller ebenfalls nachweisen, dass sein Biologikum immer noch die gleiche Wirkweise hat wie zum Zeitpunkt der Zulassung [3]. Die Anforderungen an die vergleichenden Studien zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzprodukt, die an verschiedenen Produktionsstätten hergestellt werden, sind jedoch noch höher. Unter anderem müssen auch vergleichende klinische Studien durchgeführt werden, um zu zeigen, dass das Biosimilar in keinem therapeutisch relevanten Bereich von den Eigenschaften des Referenzproduktes abweicht. Kleine Abweichungen, die nicht therapie relevant sind, können jedoch auftreten. Deshalb ist ein Biosimilar „ähnlich“ aber nicht „gleich“ seinem Referenzprodukt [1].

Benennung der Wirkstoffe

Bei der Benennung der Produkte haben die Unternehmer viele Freiheiten, wenn es um den Handelsnamen geht. Die Freinamen der Wirkstoffe (INN –International Nonproprietary

Names) hingegen werden auf Basis internationaler Regelungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO –World Health Organisation) vergeben. Für jeden Wirkstoff ist sein INN einzigartig. Er ist weltweit anerkannt und öffentliches Eigentum. Er ermöglicht, dass Wirkstoffe auf der ganzen Welt eindeutig identifiziert werden können [5]. Bisher sind die Freinamen für das Referenzbiologikum und seine Biosimilars ebenfalls identisch, auch wenn diese als „ähnlich“ aber nicht „gleich“ angesehen werden.

Biosimilars – begriffliche Abgrenzung

Von Biosimilars zu unterscheiden sind:

Bioidenticals: Dabei handelt es sich um ein Biologikum, das in einer Produktionsstätte mit der gleichen Zelllinie hergestellt aber unter zwei verschiedenen Handelsnamen vertrieben wird [6]. Im Fall von Infliximab sind Inflectra® und Remsima® dasselbe Biosimilar zu dem Referenzprodukt Remicade®. Sie werden nur unter zwei Namen von zwei unterschiedlichen Firmen vertrieben [7].

Me-too-Biologika/Non-Inventor Biologika: Das sind biotechnologische Arzneimittel, die ohne direkten Vergleich mit einem bereits lizenzierten Referenzprodukt entwickelt wurden, aber das gleiche Wirkprinzip haben. Die Me-too-Biologika unterlaufen ein eigenständiges Zulassungsverfahren. Als Beispiel für Me-too-Biologika können die verschiedenen TNF-alpha-Blocker-Präparate genannt werden [6].

Biobetter (Biologikum der zweiten Generation): Darunter wird ein strukturell oder funktionell verändertes Biologikum, das im Vergleich zur Referenzsubstanz verbesserte und/oder andere Eigenschaften in Wirkung und/oder Nebenwirkungsprofil aufweist, verstanden. Normalerweise werden Biobetter in eigenständigen Programmen zur Zulassung gebracht [6].

In diesem Positionspapier bezieht sich die DCCV auf Biosimilars.

Die DCCV fordert:

- **Jedes Biologikum/Biosimilar muss an anhand seines internationalen Freinamens eindeutig erkennbar und damit unterscheidbar von anderen Biologika/Biosimilars sein.**

Um auftretende unerwünschte Ereignisse (UE, Nebenwirkungen) zu dem entsprechenden Präparat zurückverfolgen zu können, ist es unerlässlich, dass Biosimilars nicht mit denselben internationalen Freinamen bezeichnet werden wie ihr Referenzbiologikum. Dies soll sicherstellen, dass sowohl dem Patienten als auch dem Mediziner und auch dem Apotheker deutlich ist, mit welchem medizinischen Präparat der Patient behandelt wird, selbst wenn nicht durchgängig der Handelsname verwendet wird. Eine Unterscheidbarkeit anhand unterschiedlicher Freinamen muss gewährleistet sein. Wichtig ist dabei, dass eine weltweit einheitliche Lösung für die unterscheidbaren Namen gewählt wird. Deshalb ist es zu begrüßen, dass die WHO an einem System für „Biological Quantifier“ arbeitet, das auf alle Biologika prospektiv und auch retrospektiv angewendet werden soll [8]. Die konkrete Ausgestaltung wird zzt. noch diskutiert (Stand Februar 2015).

- **Nebenwirkungen müssen in zentralen Registern auch für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach der Marktzulassung genau dokumentiert werden.** Da Biosimilars nicht gleich ihrem Referenzbiologikum sind, ist es wichtig, dass auftretende unerwünschte Ereignisse in zentralen Registern dokumentiert und gesammelt werden. Nur so können Aussagen über Wirkung und Langzeitwirkung getroffen werden.

- **Das Wohl und die Sicherheit der Betroffenen muss immer Vorrang vor gesundheitspolitischen Kostenüberlegungen haben. Deshalb sollte ein Austausch in Apotheken solange nicht möglich sein, bis durch Langzeitstudien nachgewiesen ist, dass ein Wechsel weder Einfluss auf die Wirkung hat noch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt.**
- Ein Austausch im Rahmen von Rabattverträgen in der Apotheke sollte für kein Biologikum und kein Biosimilar möglich sein, solange keine guten (Langzeit-)Daten für die Auswirkungen solcher Wechsel vorliegen. Es sollte ebenfalls nicht möglich sein, dass Menschen, die auf ein Biosimilar eingestellt sind, das Referenzbiologikum erhalten, wenn dieser Austausch alleine auf einer wirtschaftlichen Entscheidung beruht. Der Wechsel sollte immer auf medizinisch-begründeten Überlegungen basieren. Das Patientenwohl muss im Vordergrund stehen.
- **Erzwungene Verordnungsquoten von Biosimilars werden abgelehnt, solange keine Langzeitdaten zu der Wirkweise der Biosimilars bei CED vorliegen.** Biosimilars sind ähnlich, gleichen aber ihrem Referenzprodukt nicht. Bevor zu der vergleichbaren Wirkung eines Biosimilars mit seinem Referenzprodukt keine Langzeitdaten vorliegen, die die Austauschbarkeit belegen, sollten keine Verordnungsquoten eingeführt werden.

Literatur:

- [1] European Medical Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 Rev 1. 22 May 2013. (Zugriff: 10.02.2015)
- [2] Schreiber S, T Luger, T Mittendorf, U Mrowletz, U Müller-Ladner, J Schröder, A Stallmach, B Bokemeyer (2014). Evolution der Biologika in der Entzündungsmedizin – Biosimilars in Gastroenterologie, Rheumatologie und Dermatologie. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 139:2399-2404
- [3] European Medical Agency. Guideline on Comparability of biotechnology-derived medical products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. EMES/CHNP/BMWP/101695/2066. 24 January 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003937.pdf (Zugriff: 11.02.2015)
- [4] Schneider C (2013). Biosimilars in rheumatology the wind of change. Annals of the Rheumatic Diseases. 72 (3). 315-318
- [5] <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/> (Zugriff: 10.02.2015)
- [6] Weise M, M-C Bielsky, K De Smet, F. Ehmann, N Ekman, G Narayanan, H-K Heim, E Heinonen, K Ho, R Thorpe, C Vleminckx, M Wadhwa, C K Schneider (2011). Biosimilars—why terminology matters. nature biotechnology. 29 (8)690-693
- [7] Müller-Berghaus J, B Keller Stanislawski (2013). Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2013/4. 7-12
- [8] World Health Organization. Biological Qualifier – An INN Proposal. July 2014.
http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf (Zugriff: 10.02.2015)

Berlin, Februar 2015