

Biosimilars in der Psoriasis-Therapie

Die Unterschiede zwischen originalen Biologika und ihren Nachahmerpräparaten, Biosimilars, sowie die derzeitigen Rahmenbedingungen für deren Einsatz in der Therapie sind Gegenstand reger Diskussionen in der Fachwelt. Auch während des 24. Kongresses der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venerologie (EADV) am 8. Oktober 2015 in Kopenhagen beschäftigten sich namhafte Experten unter Vorsitz von Prof. Dr. Matthias Augustin, Hamburg, mit dieser Thematik. Ein Schwerpunkt lag auf den monoklonalen Antikörpern (mAk), die zu den besonders komplexen Biologika zählen. Wert legten die Redner dabei auf die Bedeutung der Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen im Versorgungsalltag, für die eine eindeutige Rückverfolgbarkeit des verordneten Medikamentes elementar sei.

Sind Original und Biosimilar oder Biosimilars untereinander austauschbar?

Zum Wechsel von Originalpräparat auf Biosimilar oder von einem Biosimilar auf ein anderes liegen nach Aussage von Prof. Dr. Lluís Puig, Barcelona, derzeit kaum Daten vor. Daher riet er von einem wiederholten Präparatewechsel einschließlich eines Wechsels zwischen verschiedenen Biosimilars ab. Denn das Risiko einer Antikörperbildung mit nachfolgender Einschränkung der Wirksamkeit könne sich dadurch erhöhen. Hat ein Patient laut Prof. Puig einmal Antikörper gegen ein Biologikum gebildet, entwickelt er wahrscheinlich für den Rest seines Lebens eine dauerhafte Verschlechterung des Ansprechens auf die Behandlung mit dieser Substanz, auch wenn der Antikörper-Titer abnehmen sollte. Grund für einen Wechsel sei häufig das Potenzial zur Kosteneinsparung, so Prof. Puig. Allerdings mache es der Mangel an Daten in diesem Bereich vorerst schwer, klinische und ökonomische Konsequenzen dieser Praxis zu beurteilen. Ein Therapiewechsel sollte grundsätzlich sorgfältig bedacht und Patienten nur dann umgestellt werden, wenn dies medizinisch begründet ist.

Nur eindeutige Bezeichnungen ermöglichen Erfassung in Registern und damit von Sicherheitsdaten

Erschwerend kommt hinzu, dass die zurzeit zugelassenen Biosimilars von monoklonalen Antikörpern mit demselben internationalen Freinamen (International Nonproprietary Name - INN) bezeichnet werden wie das Referenzprodukt. Um mögliche Nebenwirkungen frühestmöglich erfassen zu können, fordern Fachgesellschaften und Patientenorganisationen seit

längerem eine engmaschige Überwachung des Wirk- und Sicherheitsprofils auch nach Marktzulassung von Biosimilars. Außerdem seien eindeutige, vom Referenzprodukt unterscheidbare Wirkstoffbezeichnungen nötig, um die Nachverfolgbarkeit von Sicherheitssignalen garantieren zu können. Wie Prof. Puig berichtete, gibt es hierzu verschiedene Überlegungen. Die WHO hatte zur Unterscheidung zunächst vorgeschlagen, zum INN des Biosimilars einen griechischen Buchstaben hinzuzufügen und regt nun einen so genannten Biologic Qualifier (BQ), einen Code aus vier zufällig bestimmten Konsonanten, an. Die FDA dagegen schlägt vor, an den USAN (United States Adopted Name - Freiname, der in den USA vermarkteten Arzneimitteln zugeteilt wird) vier Kleinbuchstaben anzuhängen.

Extrapolation der Indikationen - nicht von allen Behörden akzeptiert

Ein weiterer Diskussionspunkt war der Prozess der sogenannten Extrapolation. Die European Medicines Agency (EMA) sieht für die Zulassung von Biosimilars ein im Vergleich zum Originalprodukt reduziertes Studienprogramm vor. Darin müssen diese eine hohe Ähnlichkeit mit dem Originalpräparat aufweisen in Hinblick auf Qualität, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit. Überprüft wird das in präklinischen und klinischen Studien. Die Ergebnisse in einer Indikation können dann in begründeten Einzelfällen auf andere Indikationen, in denen das Referenzprodukt zugelassen ist, übertragen bzw. extrapoliert werden, ohne zusätzliche Studien durchzuführen. Aber Biologika seien nicht mit herkömmlichen Medikamenten zu vergleichen, gaben die Experten zu bedenken. Laut Prof. Dr. Leigh Revers, Toronto, können sie nicht chemisch synthetisiert werden und Biosimilars sind daher keine identischen Kopien des Referenzproduktes.

Zuckermoleküle können Probleme auslösen

Besonders der Herstellungsprozess müsse konsistent sein, so Prof. Revers. Denn das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein bestimmter Zucker, die Proteinwirkstoffen zugefügt werden, könne einen Einfluss auf die Funktionalität haben. Werden laut Prof. Revers für die gentechnische Produktion des Proteins komplexe eukaryotische Organismen wie Säugerzellen eingesetzt, hängen Zellorganellen wie das endoplasmatische Retikulum und der Golgi-Apparat an das neu gebildete Protein grundsätzlich Zuckermoleküle an, wobei dieser Glykosylierungsprozess bei der Herstellung zwar vorhersehbar ist, aber variabel verläuft. Das Glykosylierungsprofil eines solchen Glykoproteins müsse ständig sorgfältig kontrolliert werden, denn kleinste Änderungen im Herstellungsprozess könnten das Gleichgewicht der verschiedenen Glykoformen stören und sich negativ auf das Endprodukt auswirken.

Kanadische Behörde fordert weitere Studien

Die Komplexität der Herstellung von mAk sei einer der Gründe, warum sich die kanadischen Zulassungsbehörden dem Extrapolationsverfahren bisher nur teilweise angeschlossen haben, berichtete Prof. Revers. So wurde ein mAk-Biosimilar zwar in der Rheumatologie und Dermatologie, nicht aber für die Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zugelassen. Begründet wurde dies mit der Beobachtung, dass zwischen dem Biosimilar und dem Original Unterschiede im

Ausmaß der Fucosylierung, der Bindung an FcγRIIIa und in der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) gefunden wurden. Nach Ansicht der kanadischen Behörden ist die ADCC ein wichtiger Aspekt bei der Wirkung von TNF-α-Inhibitoren auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Die Wirksamkeit des Biosimilars könnte in dieser Indikation daher nur durch klinische Studien belegt werden. Eine Meinung, der sich die meisten Experten auf dem Symposium anschlossen. Generell sahen sie diese und weitere offene Fragen in Bezug auf Biosimilars als noch nicht zufriedenstellend gelöst an.

Literaturhinweise:

Biosimilars - An update focused on quality considerations. Steven Kozlowski, Office of Biotechnology Products. FDA. Aug 8, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/advisorycommitteeforpharmaceuticalscienceandbiologics/ucm333211.pdf>
Zuletzt abgerufen am 02.06.2015.

Biosimilars – An update focused on quality considerations. Steven Kozlowski, Office of Biotechnology Products. FDA. Aug 8, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/advisorycommitteeforpharmaceuticalscienceandbiologics/ucm333211.pdf>
Zuletzt abgerufen am 02.06.2015.

Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *Journal of clinical pharmacology*. 2015;55 Suppl 3:S123-32.

Positionspapier Biosimilars der DCCV e.V.: <https://www.dccv.de/aktuelles/nachricht/news/detail/News/positionspapier-der-dccv-ev-zu-biosimilars/>

Lorenz et al. *Z Rheumatol* 2014, 73: 784-786.

Positionierung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. zur Einführung von Biosimilars in Deutschland:
<https://www.rheuma-liga.de/stellungnahmen/>

Danese S et al. *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 586-589.

EuropaBio. Guide to Biologic Medicines: A Focus on Biosimilar Medicines.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nature reviews. Rheumatology*. Online

publication 25. August 2015; doi:10.1038/nrrheum.2015.110.

Quelle: AbbVie