

Biologika/Biosimilars: Kein Austausch ohne medizinischen Grund

Bei Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, sollte kein Therapiewechsel aus nicht medizinischen Gründen erfolgen. Dies forderten AbbVie-Experten in Anlehnung an die Positionen von Fachgesellschaften und Patientenorganisationen (1,2) im Rahmen des Pressetermins "Fascination Biologics - Qualitätsgesicherter Einsatz von Biologika. Heute und in Zukunft". Nachahmer-produkte von Biologika, sogenannte Biosimilars, sind nie identisch mit dem Referenzprodukt, da sie auf Basis einer anderen Zelllinie und anderer Herstellungsprozesse produziert werden (3). Unter dem Aspekt der Unterscheidbarkeit und Transparenz beleuchteten die Referenten die Implikationen der Unterschiede zwischen Original-Biologika und Biosimilars für die Austauschbarkeit und Nachverfolgbarkeit bei unerwünschten Ereignissen (4,5,6).

Ein weiterer Schwerpunkt des Pressetermins behandelte das Thema Innovation: Trotz moderner Therapien gibt es Patienten, die nicht ausreichend auf die zur Verfügung stehenden Behandlungen ansprechen (7). Damit die Versorgungssituation dieser Patienten auch in Zukunft verbessert werden kann, forscht AbbVie konsequent weiter an der Entwicklung innovativer Therapien.

Biosimilars sind keine Generika. Biosimilars sind im Gegensatz zu Generika mit dem Originalprodukt niemals identisch. Dies liegt am grundsätzlich verschiedenen Herstellungsprozess von Biologika im Vergleich zu chemisch synthetisierten Wirkstoffen (8). "Medikamente mit kleinem Molekulargewicht können chemisch hergestellt werden und daher von Nachahmern exakt reproduziert werden. Anders ist das bei den zum Teil aus mehr als 20.000 Atomen bestehenden komplexen Biologika, wie den monoklonalen Antikörpern und ihren Nachahmerprodukten, den Biosimilars: Für die Herstellung von Biologika benötigt man biologische Systeme, d.h. spezielle Zellen. Dadurch ist das Herstellungsverfahren und die Qualitätskontrolle produktbestimmend und wesentlich aufwendiger als bei chemisch synthetisierten Wirkstoffen", erklärte Dr. Björn Wolff, Head of Medical Immunology bei AbbVie Deutschland, im Rahmen des Fachpressetermins.

Biosimilars sind ähnlich, aber nicht gleich

Die verwendeten Zellen bzw. Zelllinien und das Wissen über den Herstellungsprozess sind proprietär und liegen dem Biosimilar-Hersteller nicht vor (9). Da diese jedoch maßgeblich für das Endprodukt sind, ist ein Biosimilar im Gegensatz zu einem Generikum per Definition nie identisch mit dem Original-Biologikum (3,4). Die Zulassung eines Biosimilars bedeutet demnach nicht, dass es ohne weiteres mit dem Referenzprodukt austauschbar ist.⁴ Der Fragestellung, ob auch Original-Biologika Biosimilars ihrer selbst sind, begegnete Dr. Stefanie Hauck, Leiterin New Biological Entities Process Development & Formulation Sciences: „Bei unserem biologischen Originalprodukt ist die Zelllinie über den Herstellungszeitraum von 15 Jahren unverändert geblieben. Änderungen im Herstellungsprozess wurden lediglich bei der Anpassung des Produktionsmaßstabs aufgrund der Erweiterung der Indikationen vorgenommen. Es wurden neue Herstellungsstandorte etabliert und die Spezifikationsgrenzen für die analytische Untersuchung unseres Produktes enger gesetzt. Dies alles erfolgte gemäß den Vorgaben der European Medicines Agency.“ Auch der Verband der European Biopharmaceutical Enterprises betont in seinem Positionspapier: "Ein Biologikum als ein Biosimilar seiner selbst zu bezeichnen, wird den Unterschieden zwischen einer Änderung im Herstellungsprozess des Originalprodukts einerseits und der Biosimilarität andererseits nicht gerecht und birgt das Risiko, das Vertrauen in Biologika zu schwächen." (9).

Extrapolation der Indikationen in der Diskussion

Für die Zulassung von Biosimilars durch die europäische Zulassungsbehörde EMA müssen die Hersteller eine ausreichende Ähnlichkeit des Biosimilars mit dem Original-Biologikum im Hinblick auf Qualität, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit nachweisen (10). Im Vergleich zum Referenzprodukt durchläuft das Biosimilar dabei ein reduziertes Studienprogramm (10). Die Ergebnisse in einer Indikation können dann unter bestimmten Voraussetzungen auf andere Indikationen, in denen das Referenzprodukt zugelassen ist, übertragen bzw. extrapoliert werden, ohne dass hierfür Studien durchgeführt werden müssen (11). Allerdings ist bei erfolgter Extrapolation für den behandelnden Arzt in der Fachinformation nicht ersichtlich, bei welchen Indikationen die Zulassung auf Basis einer Extrapolation erfolgte und welche Studien mit den Biosimilars vorliegen. Denn derzeit beinhaltet die Fachinformation eines Nachahmerproduktes in diesen Fällen nur die zulassungsrelevanten Daten des Referenzproduktes. Doch insbesondere wenn die Indikationen unterschiedliche Dosierungen und Zielpopulationen beinhalten, können die Aussagen zu Sicherheit und Immunogenität nicht automatisch als ausreichend angesehen werden (12). So fordert zum Beispiel der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) die Ergänzung der Fachinformation von Biosimilars um eine Übersicht, die angibt, welche Anwendungsgebiete durch klinische Vergleichsstudien belegt sind und welche durch Extrapolation abgeleitet wurden (13).

Eindeutige Unterscheidbarkeit zur Erfassung von Sicherheit und Wirksamkeit

"Die zurzeit zugelassenen Biosimilars werden mit demselben Freinamen (International Nonproprietary Name/INN) bezeichnet

wie das Referenzprodukt. Dadurch können sie nicht klar voneinander unterschieden werden, was aber essentiell ist, um mögliche Nebenwirkungen früh erfassen und klar zuordnen zu können. Deshalb fordern deutsche Fachgesellschaften und Patientenorganisationen eine eindeutig vom Referenzprodukt unterscheidbare Wirkstoffbezeichnung sowie ein engmaschiges Monitoring des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Biosimilars auch nach Marktzulassung", teilte Stefanie Zervos, Head of Biotherapeutics Value bei AbbVie Deutschland, mit. "Zudem sollte die Verschreibung von Biologika unter Verwendung des Produktnamens und der Chargennummer erfolgen." Für die genaue Bezeichnung der unterschiedlichen Biologika, einschließlich Biosimilars, schlug die Weltgesundheitsorganisation einen so genannten "Biological Qualifier (BQ)" vor. Er besteht aus einem zufälligen, vierstelligen Code, der zusätzlich in Verbindung mit dem INN aufgeführt werden soll (14). Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat diesen Vorschlag aufgegriffen und nun das erste Biosimilar eines monoklonalen Antikörpers mit einem unterscheidbaren Freinamen zugelassen (15).

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilars, genau wie bei Originalpräparaten, nach Marktzulassung zu untersuchen, ist deren Aufnahme in Register wichtig. Momentan sind noch zu wenige Patienten, die mit Biosimilars behandelt werden, in die bestehenden Biologika-Register eingeschlossen (16). "Im Sinne der Transparenz und Patientensicherheit befürworten wir die Aufnahme in nationale Register gleichermaßen für alle Hersteller. Denn nur so kann die Evidenz zum Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil erweitert und Ärzten zur Verfügung gestellt werden", sagte Stefanie Zervos.

Kein Therapiewechsel aus nicht medizinischen Gründen

Erkrankungen, die mit Biologika und insbesondere mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden, sind oft chronisch, schwerwiegend und komplex. Der Verlauf der Krankheitsaktivität ist häufig nur schwer vorhersehbar. Für die Behandlung liegt die Entscheidung über die entsprechende Biologika-Therapie beim Arzt, in Abstimmung mit dem Patienten unter Berücksichtigung seiner individuellen Situation (17). In Bezug auf die Wahl des Präparates plädiert der vfa für die Wahrung der Therapiehoheit des Arztes und spricht sich gegen einen unkontrollierten Wechsel aus (13). Ein Wechsel der Therapie aus nicht medizinischen Gründen, ob Original-Biologikum oder Biosimilar, sollte grundsätzlich vermieden werden, da dieser mit einer schlechteren Kontrolle der Krankheitsaktivität assoziiert sein kann (18). Diese Ansicht teilen verschiedene Fachgesellschaften und Patientenorganisationen: So fordert die Deutsche Rheuma-Liga in ihrer Stellungnahme zur Einführung von Biosimilars, dass Patienten nicht gezwungen werden sollten, aus Kostengründen ihre Medikation zu wechseln (1). Und auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) lehnt einen unkontrollierten Wechsel zwischen Biologika aus Kostengründen ab (2).

Mehrfache Therapiewechsel zwischen Original-Biologika und/oder Biosimilars könnten zudem das immunogene Potential steigern und Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit haben.¹⁹ „Bislang mangelt es an umfangreichen klinischen Daten zu den Konsequenzen, die ein Switch aus nicht medizinischen Gründen nach sich ziehen könnte. Bisherige Studien berücksichtigen nur einen einmaligen Wechsel zwischen Original und Biosimilar“, sagte Dr. Björn Wolff. "Aussagekräftige Studien zur Austauschbarkeit fehlen und sollten mehrfache Wechsel zwischen Original-Biologikum und Biosimilar beinhalten."

(12,20)

Weiterer Bedarf an medizinischer Forschung

Trotz moderner Ansätze und wegweisender Erfolge in der Behandlung von chronischen Erkrankungen sind viele Patienten nicht ausreichend therapiert und benötigen neue Behandlungsmöglichkeiten. So zeigten beispielsweise 30% der Patienten, die aufgrund einer rheumatoiden Arthritis mit einer Anti-TNF- α -Therapie behandelt wurden, ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie (7). Aus diesem Grund entwickelt AbbVie weiterhin innovative und zielgerichtete Therapien mit Biologika.

Auch in anderen Bereichen und bei seltenen Erkrankungen gibt es Bedarf für neue Behandlungsmöglichkeiten. Um auch in Zukunft die Versorgungssituation dieser Patienten zu verbessern, investiert AbbVie etwa 80 % seiner Bruttowertschöpfung in Forschung und Entwicklung (21). Allein im Jahr 2015 wurden 4,3 Milliarden US-Dollar dafür eingesetzt (22). "In unserer Pipeline befinden sich derzeit die Biologika der nächsten Generation für die Bereiche Immunologie, Onkologie und Neurodegeneration mit innovativen Behandlungsansätzen", teilte Dr. Corinna Klein, Laborleiterin Neuroanatomie bei AbbVie Deutschland, mit. Bis 2020 werden etwa 20 neue Zulassungen erwartet, unter denen sich ca. 30% Biologika befinden (22).

Literaturhinweise:

(1) Positionierung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. zur Einführung von Biosimilars in Deutschland:

<https://www.rheuma-liga.de/biosimilars/>

(2) Lorenz HM et al. Einführung und Gebrauch von „biosimilars“ in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Z Rheumatol 2014, 73: 784-786.

(3) vfa-Broschüre „Biopharmazeutika. Hightech im Dienst der Patienten“. Stand Dezember 2010.

(4) Ventola CL et al. Biosimilars: part 2: potential concerns and challenges for p&t committees. P T. 2013 Jun;38(6):329-35.

(5) Radtke MA et al. Biosimilars bei Psoriasis. Was können wir erwarten? J Dtsch Dermatol Ges. 2014 Apr;12(4):306-12.

(6) Biosimilars-Positionspapier der DCCV e.V., Februar 2015

(7) Rubbert-Roth and Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Research & Therapy 2009, 11(Suppl 1):S1

(8) Schiestl M et al, Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals, Nature Biotechnology 29, Pages: 310–312. Im Internet verfügbar unter: <http://www.nature.com/nbt/journal/v29/n4/abs/nbt.1839.html> am 19. Mai 2014, zuletzt abgerufen am 30.03.2016

(9) European Biopharmaceutical Enterprises (EBE): Biosimilarity and Comparability after Manufacturing changes: Can a biologic become a biosimilar of itself? 22.02.2016

Quelle: AbbVie