

Verordnung aktuell

Juli 2008

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Verordnungsberatung@kvb.de

Tel.: 01805-909290-30*

Fax: 01805-909290-31*

*14 Cent je Min. für Anrufe aus dem Festnetz /
abweichende Preise aus den Mobilfunknetzen

Einsparpotentiale durch Erythropoetin-Biosimilars

Durch die Entwicklung von *Biosimilars* (biotechnologisch hergestellten Analogpräparaten, vgl. [Arzneimittel im Blickpunkt, November 2007](#)) ergeben sich erhebliche Einsparpotentiale. In Deutschland sind zur Zeit drei Nachahmer-Präparate von Erythropoetin alpha verfügbar. Diese werden ebenso wie die Erythropoetin alpha- und Erythropoetin beta-Präparate in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt.

In Deutschland befinden sich zur Zeit mehrere Erythropoetin-Varianten auf dem Markt. Von der Nomenklatur her bezeichnen die an das Wort Epoetin angefügten griechischen Buchstaben unterschiedliche Glykosilierungsmuster (dem Molekül angehängte Zuckerstrukturen), während unterschiedliche Vorsilben für eine veränderte Aminosäurestruktur stehen. Die Varianten Erythropoetin alpha und beta stammen beide aus CHO-Zellen und unterscheiden sich etwas in ihrer Molekülmasse und dem Sialisierungsgrad (dem Anteil der endständigen Sialinsäurereste in den Zuckerseitenketten des Moleküls). Erythropoetin delta wird in humanen Zelllinien hergestellt (HDC-Zellen). Erythropoetin zeta ist das erste *Biosimilar* mit einem eigenen INN-Namen, im Prinzip handelt es sich aber um Erythropoetin alpha. Darbepoetin alpha stellt ein gentechnisch verändertes Erythropoetin dar, bei dem durch den Austausch von fünf Aminosäuren weitere Zuckerseitenketten entstehen. Durch diese Modifikation wird die Halbwertszeit des Moleküls verlängert. Pegyliertes Epoetin beta weist durch die Polymerisierung ebenfalls eine verlängerte Halbwertszeit auf.

Wichtigste Voraussetzung für die Zulassung der Erythropoetin alpha-*Biosimilars* ist der Nachweis der klinisch gleichen Wirksamkeit im Vergleich zu Originalpräparaten. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) fordert für diese Präparate auch die Vorlage von Sicherheitsdaten von mindestens 300 Patienten über einen Zeitraum von wenigstens 12 Monaten, um eine starke Immunogenität der Präparate auszuschließen. In der Vergangenheit haben Vorkommnisse um Erythropoetin alpha gezeigt, warum bei biotechnologisch hergestellten Proteinen der Herstellungsprozess so wichtig und eine genaue Überwachung notwendig ist. Beim Originalpräparat kam es wahrscheinlich durch eine geringfügige Umstellung des Herstellungsprozesses im Jahr 1998 zum Auftreten der antikörpervermittelten Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA). Die genaue Ursache dafür konnte bis heute nicht genau geklärt werden. Aus diesem

Grund schreibt die EMEA auch vor, *Biosimilars* - wie andere biotechnologisch hergestellte Produkte auch - nach der Zulassung weiter zu beobachten und noch weitere Studien durchzuführen. Die neuen *Biosimilars* haben bisher noch keine Zulassung zur chronischen subcutanen Gabe bei renaler Anämie erhalten, bei dieser Indikation ist bisher nur die i. v.-Anwendung zugelassen.

Eine Übersicht über den aktuellen Zulassungsstatus der verschiedenen Erythropoetin-Präparate finden Sie auf Seite 4 in Tabelle 2.

Die *Biosimilar*-Präparate Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Silapo® und Retacrit® sind je nach Packungsgröße und Dosierung etwa 25 % preiswerter als Erythropoetin-alpha-Originalpräparate.

Im 2. Halbjahr 2007 wurden in Bayern 1,2 Millionen DDDs (Daily Defined Doses) Erythropoetin für 17,5 Millionen € verschrieben. Davon lag der DDD-Anteil der *Biosimilars* mit 22.872 DDDs für etwa 248.925,43 € bei etwa 2%. Da die DDD-Kosten bei den *Biosimilars* um 3,50 € preiswerter sind, können sich durch die Umstellung auf *Biosimilars* enorme Einsparpotentiale bieten.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die aktuellen Verordnungsdaten von Erythropoetin-Präparaten in Bayern im 3. und 4. Quartal 2007.

Präparat	Ausgaben in Bayern	Verordnete DDDs	Anteil verordneter DDDs an DDD-Gesamtmenge	Durchschnittlicher Preis je DDD
Epoetin alpha (Original)	4.907.213,35 €	337.608	27,65 %	14,54 €
Epoetin alpha Biosimilars:	248.925,43 €	22.872	1,88 %	10,88 €
▪ Abseamed®	51.921,49 €	4.596	0,38 %	11,30 €
▪ Binocrit®	5.007,02 €	480	0,04 %	10,43 €
▪ Epoetin alfa Hexal®	191.996,92 €	17.796	1,46 %	10,79 €
▪ Epoetin zeta (Ritacrit®, Silapo®)	0 €	0	0 %	--
Epoetin beta	4.286.476,78 €	287.175	23,52 %	14,93 €
PEG Epoetin beta	69.590,37 €	5.131	0,42 %	13,56 €
Epoetin delta	1.079.373,05 €	94.542	7,74 %	11,42 €
Darbepoetin alpha	6.951.964,17 €	473.802	38,80 %	14,67 €
Gesamt	17.543.543,15 €	1.221.130	100,00 %	14,37 €

Tabelle 1: Verordnungsdaten von Erythropoetin-Präparaten

Ein einfacher und schneller Austausch verschiedener Präparate in der Apotheke wie bei klassischen Generika ist bei *Biosimilars* sicherlich noch nicht denkbar, da sich eine Überwachung der klinischen Antwort beim Wechsel des Präparates empfiehlt. Eine kontrollierte Umstellung des Patienten auf ein *Biosimilar* ist jedoch möglich und kann bei etwa 25% günstigerem DDD-Preis im Vergleich zu Originalpräparaten bei gleicher klinischer Wirkung ökonomische Vorteile bieten. Ebenso kann jederzeit die Neueinstellung eines Patienten mit solchen preisgünstigen Alternativen erfolgen.

Ihre
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

PS: Haben Sie uns Ihre aktuelle E- Mail Adresse schon mitgeteilt?

- Unter arztregister@kvb.de nehmen wir sie gern entgegen!

Tabelle 2: Übersicht über zugelassene Indikationen verschiedener Erythropoetin-Präparate

	Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal® (Epoetin alpha [CHO])	Aranesp® (Darbepoetin alpha [CHO])	Erypo® (Erythropoetin alpha [CHO])	Dynepo® (Erythropoetin delta [HDC])	Mircera® (PEG- Erythropoetin beta [CHO])	Neorecor- mon® (Erythropoetin beta [CHO])	Retacrit®, Silapo® (Erythropoetin zeta [CHO])
Anämie bei chronischem Nierenversagen unter Hämodialysebehandlung	i.v. E+K	i.v. + s.c. E+K	i.v. + s.c E+K	i.v. + s.c. E+(K)*	i.v. + s.c E	i.v. + s.c E+K	i.v. E+K
Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialyse	i.v. E	i.v. + s.c. E+K	i.v. + s.c E	i.v. + s.c E+(K)*	i.v. + s.c E	i.v. + s.c E+K	i.v. E
schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz ohne Dialysepflicht	i.v. E	i.v. + s.c. E+K	i.v. + s.c E	i.v. + s.c E+(K)*	i.v. + s.c E	i.v. + s.c E+K	i.v. E
symptomatische Anämie bei Tumorpatienten unter Chemotherapie	i.v. + s.c.	s.c.	i.v. + s.c	-	-	s.c.	s.c.
autologe Blutgewinnung/ Reduktion von Fremdblut	i.v. + s.c.	-	i.v. + s.c	-	-	i.v. + s.c	i.v.
Vorbeugung der Frühgeborenenanämie	-	-	-	-	-	i.v. + s.c	-

*Erfahrungen bei der Anwendung bei Kindern sind begrenzt.

E: Zulassung zur Anwendung bei Erwachsenen, K: Zulassung zur Anwendung bei Kindern (Quelle: Fachinformationen)

Arzneimittel im Blickpunkt

Biosimilars

Ausgabe 9 / 2007

Seit diesem Jahr gibt es in Deutschland eine neue Art von Arzneimitteln: so genannte *Biosimilars*. *Biosimilars* sind Zweitanbieterprodukte von rekombinant hergestellten biologischen Arzneistoffen. Damit unterscheiden Sie sich von üblichen Generika, die Zweitanbieterprodukte von meist synthetisch hergestellten Wirkstoffen darstellen.

In dieser Verordnung aktuell legen wir Ihnen näher dar, worum es sich bei *Biosimilars* genau handelt und worin sich diese Präparate von Generika unterscheiden.

Rekombinant hergestellte Wirkstoffe, auch „Biologicals“ genannt, sind keine einfachen Moleküle, sondern meist Proteine, die mit Hilfe lebender Zellen - Wirtszellen - hergestellt werden. Die Funktion eines Proteins wird nicht alleine durch die Abfolge der Aminosäuresequenz bestimmt, sondern auch durch die räumliche Anordnung der Molekülketten, der Tertiärstruktur des Proteins. Für die Wirkung des Stoffes ist daher letztlich die resultierende räumliche Anordnung entscheidend. Diese Tertiärstruktur wird oft durch andere Proteine der produzierenden Zelle beeinflusst und kann durch zahlreiche Faktoren bei der Herstellung (wie z.B. Art der Wirtszelle, Glykosylierung, Stabilisatoren, Fermentationsbedingungen, Aufreinigung des Produktes) beeinflusst werden. Dadurch ergibt sich, dass das Protein als Arzneistoff in seiner Identität wesentlich durch den Herstellungsprozess bestimmt wird. Ein Generikum eines solchen Proteins kann es also per se nicht geben. Denn der Herstellungsprozess des Proteins des Zweitanbieters wird sich fast immer von dem des Erstanbieters unterscheiden, womit die Funktionalität der beiden Proteine auch bei gleicher Aminosäuresequenz nicht zwangsläufig gleich ist.

Reichte es bisher für die Zulassung eines klassischen Generikums aus zu beweisen, dass die Pharmakokinetik des Wirkstoffes mit dem des Originalpräparats vergleichbar ist, die beiden Präparate also bioäquivalent sind, so gelten für die Zulassung eines *Biosimilars* striktere Voraussetzungen. Die Zulassung eines rekombinanten Wirkstoffes kann nur zentral bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beantragt werden. Die EMA erarbeitet meist in Zusammenarbeit mit dem Hersteller, der die Zulassung eines *Biosimilars* beantragen möchte, erstmals Leitlinien zur Zulassung für jeden einzelnen Wirkstoff. Im Zulassungsantrag muss dann gezeigt werden, dass nicht nur die Pharmakokinetik des *Biosimilars* mit dem Erstanbieter vergleichbar ist, sondern es müssen auch Studien zur Pharmakodynamik, klinischen Wirksamkeit und Sicherheit an Probanden vorgelegt werden. Die Zulassung wird nur erteilt, wenn die EMA die beiden Produkte für vergleichbar hält. Nach der Zulassung wird die Sicherheit der *Biosimilars* in entsprechenden Post-Marketing-Surveillance-Programmen überwacht, in denen auch die Immunogenität des Produktes überprüft wird, denn fast alle rekombinanten Wirkstoffe - *Biosimilars* ebenso wie das Originalprodukt - können eine Immunantwort induzieren.

Mittlerweile befinden sich in Deutschland *Biosimilars* zu zwei rekombinant hergestellten Wirkstoffen auf dem Markt: **Epoetin alpha und Somatropin**. Diese sind im Vergleich zum Originalpräparat um etwa 25% preiswerter. Es existieren schon erste Rabattverträge einiger Krankenkassen mit *Biosimilar*-Herstellern. Ein einfacher und schneller Austausch verschiedener Präparate wie bei klassischen Generika z.B. in der Apotheke ist bei *Biosimilars* sicherlich noch nicht denkbar, da sich eine Überwachung der klinischen Antwort beim Wechsel des Präparates empfiehlt. Eine kontrollierte Umstellung des Patienten auf ein *Biosimilar* kann jedoch ökonomische Vorteile bieten, ebenso kann die Neueinstellung eines Patienten mit solchen preisgünstigen Alternativen erfolgen.

Weitere Zulassungen von *Biosimilars* werden in Zukunft folgen und Einsparpotentiale bei rekombinant hergestellten Arzneistoffen ermöglichen.

Ihre
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

Falls Sie Fragen oder Anregungen zu dem Thema haben, dann nehmen Sie gerne Kontakt mit uns auf.

Verordnungsberatung@kvb.de

Tel. 0 18 05 / 90 92 90 – 30 *

Fax: 0 18 05 / 90 92 90 – 31 *

*0,14 € - je Min. aus dem dt. Festnetz /
abweichende Preise aus den Mobilfunknetzen

Außerdem finden Sie weitere Veröffentlichungen auf www.kvb.de. Hier finden Sie Hinweise zu Bewertungen Klinischer Studien und Hinweise zum Umgang mit medizinischen Statistiken.