



Arzneimittel im Blickpunkt 44

Stand: 21. März 2016

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ Verordnungsberatung@kvb.de ▪ www.kvb.de/verordnungen

■ Benepali® - Biosimilar zu Enbrel® mit dem Wirkstoff Etanercept

Seit dem 15. Februar 2016 ist das erste Etanercept-Biosimilar in Deutschland verfügbar.

Benepali® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis sowie der Plaque-Psoriasis. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist Benepali® nicht zugelassen.

Das Arzneimittel steht als Fertigpen sowie als Fertigspritze zur subkutanen Injektion zur Verfügung. Der Fertigpen wird anders als bei Enbrel® über das Drücken eines Knopfes betätigt und ist latexfrei. Im Gegensatz zum Original sind die Präparate jedoch nur mit einer Wirkstoffmenge von 50mg Etanercept je Pen oder Spritze auf dem Markt. Beim Original Enbrel® sind neben der 50mg Dosierung auch 10mg und 25mg als Einzeldosis verfügbar. Die geringeren Dosierungen können zum gewichtsadaptierten Einsatz bei Kindern ab 2 Jahren (juvenile idiopathische Arthritis) bzw. 6 Jahren (Plaque-Psoriasis) und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 62,5 kg zum Einsatz kommen. Des Weiteren können Jugendliche und Erwachsene mit der 25mg Dosierung des Originals im Rahmen eines zweimal wöchentlichen Therapieschemas behandelt werden.

Gegenüber dem Original Enbrel® ergibt sich bei Verordnung von Benepali® eine Preisersparnis von rund 19%:

	4 Stück (€/DDD)	12 Stück (€/DDD)
Benepali® 50mg	50,62	49,37
Enbrel® 50mg	62,37	61,03

Preisübersicht der DDD, Stand Lauer-Steuer: 1. März 2016

Als Biosimilar darf es in Apotheken nicht ausgetauscht werden, auch nicht bei bestehendem Rabattvertrag. Ein Präparatewechsel kann nur durch Sie als Arzt erfolgen und sollte zu Beginn auch durch Sie begleitet werden.

Für die Zulassung von herkömmlichen Generika weist der Hersteller die pharmazeutische Qualität und im Rahmen von Bioäquivalenzstudien die Vergleichbarkeit in Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption mit dem Referenzprodukt nach. Demgegenüber muss der Biosimilar-Hersteller der Zulassungsbehörde sehr viel weitreichenderes Datenmaterial vorlegen. Hierzu gehören nicht nur Studien zum Nachweis der Qualität und der vergleichbaren Bioverfügbarkeit, sondern auch in Abhängigkeit von der Substanzklasse pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen sowie klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit. Die Begründung hierfür liegt in der komplexen Struktur des biotechnologisch produzierten Wirkstoffproteins. Veränderungen der Herstellungsbedingungen wie zum Beispiel Temperaturen und Reinigungsprozesse können Einfluss auf die räumliche Anordnung des Proteins und damit auf die Interaktion mit dem Zielrezeptor haben.

Qualität und Vergleichbarkeit des Biosimilars mit dem Originalprodukt müssen daher in verschiedenen Analysen und auch nach Zersetzungsprozessen des Wirkstoffes in Protein-Teilstücke gezeigt werden. Hierbei werden unter anderem die Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur des Proteins sowie dessen Glykosylierung und andere post-translationale Modifikationen untersucht.

Entscheidend für die räumliche Anordnung des Proteins ist vor allem die Herkunft des Wirtorganismus, in dem der Wirkstoff hergestellt wird.

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Zulassung den gesamten Herstellungsprozess umfasst. Eine Verlegung des Produktionsstandortes ist damit praktisch ausgeschlossen. Die Anforderungen an ein biosimilares Produkt reichen an die an ein Originalprodukt gestellten Anforderungen heran.

Die pharmazeutische Qualität des Biosimilars und die Vergleichbarkeit mit dem Originalpräparat wurden durch verschiedene Verfahren am vollständigen Wirkstoffprotein sowie auch nach Zersetzungsprozessen mit verschiedenen Proteasen nachgewiesen.

Hierzu wurde Benepali® sowohl mit in den USA produziertem Enbrel® als auch mit EU-Enbrel® und Enbrel® aus Korea verglichen, da auch zwischen verschiedenen Chargen vom Originalprodukt leichte Abweichungen in den räumlichen Strukturen des Wirkstoffes auftreten können. Es konnte gezeigt werden, dass nur kleine Unterschiede zwischen den Präparaten vorliegen, die jedoch keinen Einfluss auf die Bindungsaktivität an den Zielrezeptor haben.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Benepali® konnte in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppenstudie gegen das Referenzprodukt Enbrel® gezeigt werden. In der Hauptstudie zur Zulassung wurden 596 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die außer mit Methotrexat mit keinen weiteren Pharmaka antirheumatisch therapiert wurden, einmal wöchentlich für 52 Wochen mit entweder 50mg Benepali® oder 50mg Enbrel® subkutan behandelt.

Primärer Endpunkt war die ACR20-Ansprechraten (ACRⁱ, American College of Rheumatology) nach 24-wöchiger Behandlung.

	Medikament	n/n ⁱ	(%)	Adjustierte Differenz (%)	95% KI
Per-Protokoll-Analyse	Benepali®	193/247	78,1	-2,2	-9,41; 4,98
	Enbrel®	188/234	80,3		
Vollanalyse	Benepali®	220/298	73,8	1,9	-5,24; 9,07
	Enbrel®	213/297	71,7		

ACR20-Ansprechraten nach 24wöchiger Behandlung

n = Responder; nⁱ = Gesamtheit der Anwender; 95% KI = 95% Konfidenzintervall, vordefinierte Äquivalenzgrenzen -15% bis 15%

Der Hersteller konnte in seiner Hauptstudie zeigen, dass die ACR20-Ansprechraten von Benepali® mit denen vom Original Enbrel® vergleichbar sind. Das Konfidenzintervall lag innerhalb der vordefinierten Grenzen.

Um diese Ergebnisse zu stützen, legte der Hersteller weitere Vergleiche und Untersuchungen vor. Beispielsweise war auch die ACR70-Ansprechraten von Benepali® (25,5%) mit der von Enbrel® (22,6%) nach 24 Wochen bezogen auf die Per-Protokoll-Analyse vergleichbar.

Die Sicherheitsprofile von Benepali® und Enbrel® waren ähnlich. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in 5,1% (Benepali®) bzw. 6,0% (Enbrel®) der behandelten Patienten auf. Darunter: Pneumonie, Neutropenie, Erysipel und Brustkrebs. Häufigste Nebenwirkungen waren (mit absteigender Häufigkeit): Erythembildung auf der Injektionsseite, obere Atemwegsinfektionen, Alanin-Aminotransferase-Anstieg (ALT) und Nasopharyngitis sowohl beim Biosimilar als auch beim Original.

Vorübergehend bildeten sowohl Anwender von Benepali® als auch Anwender von Enbrel® Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen ADA und der klinischen Wirkung oder den unerwünschten Wirkungen festgestellt werden.

Fazit

- Benepali® zeigte sich in der Zulassungsstudie in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit äquivalent zu Enbrel®
- für Latexallergiker ist Benepali® die geeignete, latexfreie Variante
- die Verordnung von Benepali® ist wirtschaftlicher als die Verordnung von Enbrel®
- eine Umstellung oder Neu-Einstellung auf Benepali® kann nur durch den behandelnden Arzt erfolgen

Literaturangaben

European Assessment Report Download unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004007/human_med_001944.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Fachinformation Benepali® Download unter [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/004007/WC500200378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf)

Weitere Hilfe bekommen Sie – **als Mitglied der KVB** – von unseren Pharmakotherapie-Beratern. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-beratung/presenzberatung/verordnungen/>.

ⁱ Eine ACR20-Response liegt vor, wenn sich folgende Werte beim Patienten um mindestens 20% verbessert haben:

- Anzahl der empfindlichen oder druckschmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke
- Des Weiteren müssen sich von den folgenden Punkten mindestens drei von fünf um mindestens 20% verbessert haben:
 - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
 - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
 - Schmerz
 - HAQ-Funktionsbehinderungsindex (HAQ, Health Assessment Questionnaire)
 - CRP-Wert (CRP, c-reaktives Protein)