



Arzneimittel im Blickpunkt 45

Stand: 29. Juni 2016

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

■ Update Biosimilars

10 Jahre sind seit der Zulassung des ersten Biosimilars in Deutschland vergangen. Wie sieht der Markt heute aus? Welche biosimilaren Wirkstoffe stehen zur Verfügung und welche Vorteile bietet deren Verordnung?

Was sind Biosimilars?

Biosimilars sind Zweitanbieterprodukte von rekombinant hergestellten biotechnologischen Wirkstoffen.

Diese Wirkstoffe - Biologicals - sind keine einfachen Moleküle, sondern meist Proteine, die in 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 durch die produzierenden Zellen beeinflusst und kann durch zahlreiche Faktoren bei der Herstellung (wie z.B. Art der Wirtszelle, Glykosylierung, Stabilisatoren, Fermentationsbedingungen, Aufreinigung des Produktes) verändert werden. Dadurch ergibt sich, dass das Protein als Arzneistoff 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.

Da die Herstellung aufgrund der Wirtszellen auch natürlichen Schwankungen unterworfen ist, treten Unterschiede auch zwischen verschiedenen Chargen desselben Originalproduktes auf und nicht nur zwischen Original und Biosimilar. Wichtig ist, dass beide Produktlinien ihre jeweiligen Spezifikationsgrenzen einhalten und damit ihre volle Wirksamkeit behalten.

Wie werden Biosimilars zugelassen?

Anders als bei Generika müssen für die Zulassung von Biosimilars umfangreiche Unterlagen inklusive klinischer Studien bei der EMA (European Medicines Agency) eingereicht werden. Für jeden Wirkstoff entscheidet die EMA vorab, welche Studien zur Erlangung einer Zulassung nötig sind. Für Biosimilars reicht es also nicht aus, die Bioäquivalenz im Vergleich zum

Originalprodukt darzustellen. Neben der Darstellung der Pharmakokinetik im Vergleich zum Original müssen wie bei der Zulassung eines neuen Arzneistoffes klinische Studien der Phase III zum Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität eingereicht werden.

Nach der Zulassung wird die Sicherheit der Biosimilars in entsprechenden Post-Marketing-Surveillance-Programmen überwacht. Hier wird auch die Immunogenität des Produktes überprüft, denn fast alle rekombinanten Wirkstoffe - Biosimilars wie Originalprodukte - können eine Immunantwort auslösen.

Welche Wirkstoffe sind bisher als Biosimilars verfügbar?

Verfügbare Biosimilars, Stand 16.06.2016

Wirkstoff	Original	Biosimilar
Somatropin	Genotropin®	Omnitrope®
Epoetin alfa	Eprex®	Abseamed, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®
Epoetin zeta	Eprex®	Retacrit®, Silapo®
Filgrastim	Neupogen®	Accofil®, Biograstim®, Filgrastim Hexal®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®
Infliximab	Remicade®	Inflectra®, Remsima®
Follitropin alfa	Gonal-f	Bemfola®, Ovaleap®
Insulin glargin	Lantus®	Abasaglar®
Etanercept	Enbrel®	Benepali®

Wie erfolgt der Austausch eines Originals in ein Biosimilar?

Originale und Biosimilars sind nicht im Rahmen der Aut-Idem-Regelung austauschfähig. Bitte beachten Sie, das von Ihnen gewünschte Präparat namentlich zu nennen und nicht nur den Wirkstoff zu verordnen, da dies eine unklare Verordnung darstellen würde. In der Apotheke wird das von Ihnen verordnete Medikament an den Patienten abgegeben. Auch das Bestehen von Rabattverträgen bewirkt keinen Austausch des Präparates.

Die Einstellung auf ein Biosimilar erfolgt ausschließlich durch den verordnenden Arzt. Besonders bei der Neueinstellung von Patienten kann ohne Mehraufwand von den ökonomischen Vorteilen der Verordnung eines Biosimilars profitiert werden.

Je nach Wirkstoff sind die Biosimilars ca. 20 bis 30% preisgünstiger als die dazugehörigen Originalpräparate.

Die FDA verlangt im Rahmen der Markteinführung von Biosimilars auch sogenannte Interchangeability-Studien, die den Nachweis erbringen sollen, dass Originale und Biosimilars

austauschbar sind. Dieser Austausch wird nach unseren Analysen im Bereich der Erythropoetine von den Vertragsärzten bereits vorgenommen und kann sicherlich auch bei anderen Produkten in Erwägung gezogen werden.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) bei der EMA bewertet als Teil des Zulassungsverfahrens, bei dem Nutzen und Risiko eines Arzneimittels gegenübergestellt werden, primär die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und auch Sicherheit von Biosimilarkandidat und Originatormolekül im direkten Vergleich und nicht die Austauschbarkeit.

Nach derzeitigem Diskussionsstand im CHMP und seinen Arbeitsgruppen können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originalprodukte auch. Dies beinhaltet daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten haben als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben.

Wie beeinflussen Biosimilars die Zielerreichung der Wirkstoffvereinbarung?

Für Sie gilt nach wie vor der einfache Leitspruch:

Generika - Leitsubstanzen - Rabattverträge

Ein Biosimilar ist kein Generikum und auch nicht automatisch eine Leitsubstanz, da die Vertragspartner aus bayerischen Krankenkassenverbänden und KVB den Status Leitsubstanz gemeinsam beschließen müssen. Ein eigenständiges Biosimilar-Ziel wurde bisher noch nicht in die Wirkstoffvereinbarung integriert. Biosimilars mit einem Rabattvertrag bei der jeweiligen Krankenkasse des Patienten wirken sich immer positiv auf Ihre Zielwerterreichung aus.

Bei Wirkstoffen, die bisher nicht der Wirkstoffvereinbarung unterliegen, können Sie den Biosimilars dennoch aus ökonomischen Gesichtspunkten den Vorzug geben. Hierbei seien unter anderem die Wirkstoffe Somatropin und Insulin glargin genannt.

Fazit:

Biosimilars sind sichere Arzneimittel, die den Originalprodukten in nichts nachstehen. Für die Zulassung der Präparate ist unter anderem ein Wirknachweis durch mindestens eine klinische Phase III Studie nötig.

Durch die Wahl eines Biosimilars anstelle des zugehörigen Originalpräparates ist eine wirtschaftlichere Verordnung von Biologicals möglich.

Unsere Pharmakotherapieberater stehen Ihnen – **als Mitglied der KVB** - als Ansprechpartner zur Verfügung. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-Beratung/presenzberatung/verordnungen/>.