

Bei CED zu Biosimilars switchen

Expertenbericht. Dieses Positionspapier beantwortet Fragen betreffend Biosimilartherapien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Von Clemens Dejaco, Gottfried Novacek, Thomas Haas, Harry Fuchssteiner, Alexander Moschen, Christoph Högenauer, Wolfgang Petritsch

Biologika bzw. Biosimilars sind seit Jahren ein integraler Bestandteil der wirksamsten Behandlungsmethoden immunedierter Erkrankungen und aus dem österreichischen Arzneimittelmarkt nicht mehr wegzudenken. Durch den vermehrten Einsatz werden laufend Erfahrungen mit Biosimilars im Bereich der verschiedenen Indikationen und Anwendungen gewonnen.

In Anbetracht der rezent geänderten Verschreibungsgebarung von Biosimilars in Österreich soll dieses Positionspapier Kollegen bzw. Ärzte entsprechend informieren und beim Einsatz bzw. Rezeptieren dieser neuen, zunehmend verfügbaren Präparate unterstützen. In diesem Statement adressiert der Ausdruck „Biosimilars“ ausschließlich Produkte, die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Biosimilars zugelassen worden sind. Diese Präparate erfüllen die geforderten Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, die auch für alle anderen in der EU zugelassenen biologischen Arzneimittel gelten.

Bei den Biosimilars im gastroenterologischen Bereich handelt es sich um Medikamente, die eine wichtige Behandlungsoption in der Therapie von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) darstellen. Laut Regeltext dürfen diese immunsuppressiv wirkenden Medikamente nur von Fachärzten mit Spezialisierung im Bereich Gastroenterologie, Rheumatologie oder Dermatologie verordnet und verschrieben werden, wenngleich die rezente Positionierung dieser Medikamente in der „grünen Box“ ein Rezeptieren auch durch den Allgemeinmediziner bzw. Internisten möglich macht.

Das vorliegende Positionspapier der Arbeitsgruppe für CED der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) hat den Zweck, die verschiedenen Aspekte des Themas Biosimilars speziell in den Bereichen „grundsätzliche Einstellung zu Biologika/Biosimilars“, „Verwendung von Biosimilars und deren Einsparungspotenzial in Österreich“, „Switch und Multiswitch innerhalb der Substanz/Wirkstoffspezifität“ sowie „Indikationsstellung und Therapieänderung durch die Fachärzte“ näher zu beleuchten und eine Empfehlung für Internisten und Gastroenterologen herauszugeben. Die Arbeitsgruppe CED hat in den vergangenen Jahren durch eine Vielzahl an Aktivitäten zur sicheren Anwendung der Therapien mit Biosimilars maßgeblich beigetragen und steht auch in Zukunft als kompetente Ansprechpartnerin zur Verfügung.

Factbox 1

- Biologika bzw. Biosimilars haben im klinischen Alltag einen festen Stellenwert erreicht.
- Biosimilars sind gegenüber ihren Referenzprodukten gleichwertig hinsichtlich biologischer Aktivität und Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität.
- Biosimilars werden nicht für alle klinischen Indikationen des Originators getestet. Von einer äquivalenten Wirksamkeit kann jedoch ausgegangen werden (Extrapolation).

Factbox 2

- Eine überschaubare Präparatervielfalt mit vergleichbaren Preisen im Biologika/Biosimilarsektor in Österreich ist auch für die Zukunft erstrebenswert.
- Das Einsparungspotenzial über Biosimilars ist weltweit wie auch in Österreich erheblich und kann zur finanziellen Entlastung des Gesundheitsbereichs maßgeblich beitragen.
- Die deutliche Preissenkung der Referenzprodukte ist eine Konsequenz der Einführung von Biosimilars und nur durch deren Marktpräsenz möglich.

Factbox 3

- Die Unbedenklichkeit eines Switchs von einem Referenzprodukt auf ein Biosimilar und umgekehrt wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Die Entscheidung und Verantwortung für den Switch auf ein Biosimilar soll in der Hand der behandelnden Fachärzte liegen.
- Bei Switch auf ein Biosimilar (gleich wie bei Neueinstellung) ist neben der vergleichbaren Wirksamkeit der Biologika/Biosimilars der Handhabung des Pens, der Patient compliance und der verlässlichen Verfügbarkeit des Präparats ein hoher Stellenwert einzuräumen.
- Wie auch bei der primären Therapieeinstellung mit Biosimilars sind es primär ökonomische Gründe, die für einen Switch sprechen, medizinische Gründe gibt es dafür nicht.
- Ein Multiswitch sollte vermieden werden, da zu wichtigen Fragen wie der Immunogenität noch keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen.

Biologika und Biosimilars

Biologische Arzneimittel (Biologika) enthalten aktive Wirkstoffe aus einer biologischen Quelle wie aus lebenden Zellen oder Organismen. Es handelt sich um moderne Arzneimittel, die zur Behandlung komplexer Erkrankungen, wie Malignomen, Stoffwechsel- und immunmedierten Erkrankungen, herangezogen werden. Diese unterliegen einem komplexen und umfangreichen Entwicklungsprozess und sind vergleichsweise kostenintensiv.

Biosimilars sind biotechnologische Nachfolgepräparate von Biopharmazeutika. Aufgrund des Patentablaufs einiger wichtiger Biologika kamen und kommen solche Nachfolgearzneimittel vermehrt auf den Markt ähnlich wie Generika nach dem Patentablauf chemisch synthetisierter Medikamente. Biosimilars sind mit einer merklichen Kostenreduktion für das Gesundheitssystem verbunden. Grundsätzlich sind Generika fast idente Nachbauten des Originalpräparats. Da zur Herstellung von Biosimilars lebende Zellsysteme verwendet werden, liegt es in der Natur dieses Prozesses, dass immer minimale strukturelle Unterschiede nachweisbar sind. Dies betrifft allerdings auch den Herstellungsprozess der Originatorsubstanz, da sich auch hier im Lauf der Zeit geringe Änderungen in den Kulturbedingungen ergeben (Chargen bleiben über Jahre nicht 100% ident). Aus diesem Grund wurde statt Generika der Begriff „Ähnlichkeit“ (hohe Ähnlichkeit) eingeführt. Um zugelassen zu werden, müssen Nachfolgeprodukte beweisen, dass keine biologisch bzw. klinisch rele-

vanten Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt bestehen. Um dies sicherzustellen, fordern die Zulassungsbehörden modernste und umfangreiche Tests zur Charakterisierung von Struktur, Funktion, Reinheit und Stabilität, von nichtklinischer Pharmakokinetik, -dynamik und schließlich klinische Studien im Hinblick auf äquivalente klinische Pharmakologie, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität. Dies wurde in Äquivalenzstudien, die Referenzprodukt und Biosimilar verglichen, untersucht.

Somit ist der Aufwand zur Herstellung eines Biosimilars noch immer beträchtlich. Die Entwicklung des geeigneten Herstellungsverfahrens, um Biosimilarität zu erreichen, ist oftmals zeitintensiver als die Evaluierung des Herstellungsprozesses beim Referenzprodukt. Wenn dann ein Biosimilar in dieser „comparability exercise“ gegenüber dem Referenzarzneimittel strukturell, funktionell, pharmakologisch und klinisch sehr ähnlich ist, kann das Biosimilar zugelassen werden. Die Besonderheit dabei ist aber, dass sich die Zulassung dann nicht nur auf die getestete, im Idealfall sensitivste Indikation erstreckt, sondern von den regulatorischen Behörden auf alle für das Referenzarzneimittel zugelassene Indikationen ausgedehnt werden kann (Prinzip der Extrapolation Factbox 1).

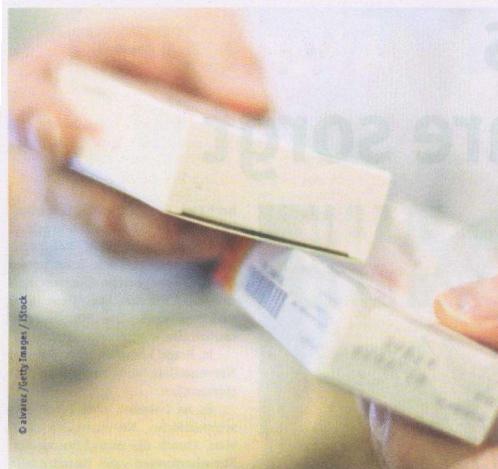
Verwendung und Einsparung

Wenn ein Biosimilar die nachfolgenden Kriterien erfüllt, ist es mit dem Referenzprodukt vergleichbar und

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 22



© ijjahphoto / Getty Images / iStock (Symbolik mit Fotomodellen)



© Alvarez/Getty Images / iStock

Fortsetzung von Seite 20

kann als Primärprodukt verwendet werden:

- aufreichte EMA-Zulassung,
- keine Nachteile gegenüber dem Referenzprodukt (z. B. Gleichwertigkeit in der Benutzerfreundlichkeit für den Patienten),
- verlässliche Verfügbarkeit/Lieferbarkeit,
- Preisvergleichbarkeit.

Grundsätzlich ist eine überschaubare Präparatevielfalt im Biologika/Biosimilarsektor von Vorteil, um die Patienten über einen längeren Zeitraum mit demselben Präparat behandeln zu können. Jegliche Art der rein preisorientierten Marktversorgung, die zum laufenden Switch/zur Umstellung der Patienten führt, ist abzulehnen.

Aufgrund des Patentablaufs einiger wichtiger Biologika sind derzeit über 50 Biosimilars in der EU zugelassen und etwa 92 neue Biosimilars befinden sich aktuell in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium. In Österreich sind bislang 35 Biosimilars zu 12 Wirkstoffen am Markt erhältlich. Biopharmazeutika sind eines der am schnellsten wachsenden Segmente im Pharmamarkt. Zahlreiche Biopharmazeutika verlieren ihre Patente, in Österreich wird das Marktvolumen der Biologika insgesamt (Referenzprodukt und Biosimilars) im Jahr 2023 im niedergelassenen und Krankenhausbereich bei rund 500 Millionen Euro liegen. Bei vergleichbaren Preisen zwischen Originator und Biosimilars wäre eine entsprechend faire Zuordnung von Marktanteilen durch behördliche Regularien wünschenswert, um eine fortführende Implementierung neuer Biosimilars in den Markt zu fördern (Factbox 2).

Switch und Multiswitch

- Als Switch wird der Wechsel der Therapie innerhalb des Wirkstoffs vom Originator auf ein Biosimilar oder umgekehrt bzw. von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar bezeichnet (z.B. Infliximab zu Adalimumab).
- Als Umstellung wird der Wechsel der Therapie innerhalb der Substanzklassen (Adalimumab zu Infliximab) oder auf ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus bezeichnet. Dieses Positionspapier befasst sich nur mit dem Thema „Switch/Multiswitch“, nicht mit dem Thema „Umstellung“. Eine Umstellung sollte primär aus medizini-

schon Gründen zum Wohl des Patienten und nicht aufgrund der Kosten erfolgen.

Zahlreiche nationale und internationale Behörden haben sich aus Kostengründen für einen Switch von einem Referenzprodukt auf ein Biosimilar ausgesprochen. Auch die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) sieht keinen medizinischen Einwand gegen einen Switch vom Referenzprodukt auf ein Biosimilar unter entsprechender Kontrolle durch den behandelnden Arzt. Die European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) hat in den Jahren 2013 bis 2016 ihre Empfehlung dahingehend geändert und sich in ihrer Erklärung 2016 deutlich positiv zur Verwendung von Biosimilars sowie einem Switch vom primär teuren Originalprodukt auf ein Biosimilar ausgesprochen.

Beginnend mit der randomisierten und kontrollierten NOR-SWITCH-Studie konnte für CED in mehreren Studien belegt werden, dass die Umstellung des Referenzprodukts auf das Biosimilar keinen Unterschied hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen erbrachte – dies allerdings bei deutlich geringeren Kosten). So konnte beispielsweise im Non-inferiority-Vergleich bei Morbus Crohn nachgewiesen werden, dass die Switch-Gruppe vom Infliximab-Referenzprodukt zu CT-P13 hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar war mit der Gruppe, die mit dem Originator weiterbehandelt worden waren. Im Fall eines Switchs ist der Zeitraum der verabreichten Präparate sowie der Grund der Therapieänderung nachvollziehbar zu dokumentieren. Eventuell auftretende Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen müssen eindeutig zugeordnet werden können. Wesentlich weniger eindeutige Daten gibt es zum Thema Multiswitch. Durch die Zunahme an Biosimilars kommt es aus Kostengründen vermehrt zu Switchs, die bereits ohne das Wissen der betroffenen Ärzte durch Einkäufer oder Apotheker erfolgen. Zudem gibt es zum Thema Multiswitch kaum klinisch geprüfte Daten. Neben der Wirksamkeit und der Sicherheit ist auch die lokale Verträglichkeit von subkutan verabreichten Originatoren bzw. Biosimilars sowie die Einschulung auf das entsprechende Equipment zu beachten, um die Adhärenz bzw. Compliance der Patienten zu unterstützen (Factbox 3).

Factbox 4

- Indikationsstellung, Festlegung der Dosis bei Therapiestart und Adaptierung, Monitoring sowie jegliche Therapieänderungen bedürfen spezieller Erfahrung und Fachwissens und haben ausschließlich durch die Fachärzteschaft zu erfolgen. Diese ist auch zuständig für die Einschulung der Patienten und gegebenenfalls für das Beenden der Therapie.
- Der Status der Erstattung nimmt darauf keinen Einfluss. Die „grüne Box“ erleichtert lediglich die Weiterverschreibung, wengleich dadurch ein wichtiger Kontrollmechanismus verloren geht.

Indikationsstellung

Die Entscheidung des österreichischen Hauptverbands erlaubt gewissen Biologika/Biosimilars seit Kurzem aus Preisgründen den Zugang zur grünen Box. Aus einer Vielzahl an Gründen, die folgend angeführt sind, muss die Verschreibungshoheit wie bisher bei den spezialisierten Fachärzten bleiben, um weiterhin die richtige und sichere Anwendung zu gewährleisten. Durch die Freigabe in den grünen Bereich könnten diese Medikamente trotz entsprechender Einschränkung laut Regeltext zukünftig auch durch nichtspezialisierte Ärzte vermehrt freizuschreiben werden.

Hier ist auf die strenge Indikationsstellung und Verordnungshoheit durch spezialisierte Fachärzte zu achten, um die richtige Anwendung dieser Medikamente und die Umsetzung der Empfehlungen der Fachgesellschaften (z.B. Anti-TNF-Checkliste vor Therapie) zu gewährleisten. Die klinische Erfahrung und Daten aus großen Registerstudien zeigen, dass diese Medikamente bei richtigem Einsatz ein hohes Sicherheitspotenzial haben, jedoch auch mit schweren – potenziell lebensgefährlichen – Nebenwirkungen assoziiert sein können. Die verschreibenden Ärzte sind nicht nur verantwortlich für die Aufklärung der Patienten, sondern auch für deren Einschulung

auf das entsprechende Injektionswerkzeug (z. B. Pen). Bei einer Umstellung eines Biologikums auf ein Biosimilar hat der verschreibende Arzt daher auch die Verantwortung für die Neueinschulung der Patienten, da hier das Risiko durch die unterschiedliche Handhabung für fehlerhafte Injektionen besteht.

Indikation, Dosisauswahl, Dosisanpassung inklusive Therapiebeendigung und Handhabung von Nebenwirkungen bedarf des Wissens von Spezialisten. Der falsche Einsatz dieser Medikamente kann zu vorzeitigem Wirkungsverlust und Gefährdung der Patienten führen. Aufgrund der sehr limitierten Therapiealternativen bei CED-Patienten bedeutet dies vor allem für junge Patienten eine deutliche Prognoseverschlechterung ihrer chronischen Erkrankung bis hin zur Erwerbsunfähigkeit und Frühinvalidität. Auch besteht die Gefahr, dass vermeidbare Nebenwirkungen dieser Medikamente durch den nichtoptimalen Einsatz gehäuft auftreten (siehe dazu Factbox 4).

Der Originalbeitrag ist inklusive Literaturangaben im Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen in 01/2020 erschienen. Der korrespondierende Autor Prof. Dr. Clemens Dejaco ist an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien, Medizinische Universität Wien tätig.