

Vergleichbar aber nicht gleich Biologika versus Biosimilars – wie die Psyche bremst

Biologika sind hochkomplexe, in lebenden Mikroorganismen hergestellte Medikamente, die sich seit ihrer ersten Zulassung vor zwanzig Jahren in unterschiedlichen Anwendungsbereichen als hochwirksame Therapeutika erwiesen haben. Seit dem Patentablauf verschiedener Biologika haben sich mit Biosimilars Nachahmerprodukte etabliert, die über eine den Referenzprodukten vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit verfügen, aber deutlich kostengünstiger sind. Ihre Beliebtheit hält sich allerdings in Grenzen. Wir sprachen mit dem Gastroenterologen Professor Dr. med. Stephan Vavricka, Zentrum für Hepatologie und Gastroenterologie AG, Zürich, über den Stellenwert von Biosimilars, ihr tatsächliches Einsparpotenzial und die psychologischen Hürden, die dem breiten Einsatz dieser Nachahmerprodukte gelegentlich im Wege stehen.



Prof. Dr. med. Stephan Vavricka

«Biosimilars sind Nachahmerprodukte von Biologika, deren Patentschutz abgelaufen ist.»

doXmedical: Herr Professor Vavricka, könnten Sie kurz zusammenfassen, worin sich Biologika und Biosimilars unterscheiden?

Prof. Dr. med. Stephan Vavricka: Biologika sind biotechnologisch hergestellte Moleküle, die deutlich grösser und in ihrem Aufbau komplexer sind als herkömmliche Arzneimittel, die in der Regel einen chemisch-synthetisch hergestellten Wirkstoff enthalten. Biologika wirken im menschlichen Körper gezielt auf pathologische Vorgänge in der Zelle ein. Biosimilars sind Nachahmerprodukte von Biologika, deren Patentschutz abgelaufen ist. Sie werden ebenfalls biotechnologisch hergestellt. Ihr Wirkstoff ist zwar vergleichbar mit dem des Originals (Referenzprodukt), allerdings nie iden-

tisch, sondern ähnlich («similar») – also in etwa vergleichbar mit einem eineiigen Zwilling. Für das Zulassungsverfahren müssen Biosimilars ihre Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich mit dem Original durch entsprechende Daten belegen.

Bei welchen Indikationen spielen Biologika heute die grösste Rolle?

Nimmt man die weltweit umsatzstärksten Medikamente als Massstab, ist der entzündungshemmende Antikörper Adalimumab die Nummer 1, gefolgt von Etanercept und Infliximab. Alle drei werden bei rheumatischen Erkrankungen sowie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Psoriasis eingesetzt. Danach kommen Substanzen, die man aus der Krebstherapie kennt, wie beispielsweise Rituximab oder Trastuzumab, gefolgt u.a. von Insulinanaloga zur Dia-

betestherapie. Von den erwähnten Wirkstoffen – und nicht nur von diesen – sind inzwischen verschiedene Biosimilars erhältlich ...

... die sicher auch wertmässig zu den wichtigsten Biosimilars gehören?

Ja, genau!

Gemäss verschiedener Analysen von Krankenkassen, Wirtschaftsverbänden oder der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZAHW) zum Einsatz beziehungsweise dem Einsparpotenzial von Biosimilars in der Schweiz würden sich die Arzneimittelkosten durch einen konsequenteren Einsatz von Biosimilars gegenüber Biologika um einen zweistelligen Millionenbetrag reduzieren lassen. Entspricht dieses Einsparpotenzial Ihren Erwartungen?

Absolut – ich bin überzeugt, dass sich durch eine vermehrte Verschreibung von Biosimilars ein Einsparpotenzial von mindestens 20 Prozent erzielen lässt. Es handelt sich um ein enormes Sparpotenzial; von daher kann es sich lohnen, gerade bei Patienten, die neu eingestellt werden, statt der teureren Referenzprodukte über den Einsatz von Biosimilars

nachzudenken. Ich finde es allerdings falsch, Patienten umzustellen, die bereits erfolgreich mit einem Biologikum therapiert werden. Aus meiner Sicht ist eine solche Therapieumstellung (genannt «Switch») ungünstig.

Weshalb erachten Sie das für ungünstig?

Jedes dieser Biologika verliert mit der Zeit seine Wirkung. Sollte das ausgerechnet dann passieren, wenn eine Umstellung beziehungsweise ein Switch der Medikation erfolgt ist, werde ich als behandelnder Arzt dafür verantwortlich gemacht, denn aus Sicht des Patienten kann der Wirkverlust ja nur an der Umstellung vom Originalprodukt auf das Biosimilar liegen. Es handelt sich hier um ein psychologisches Problem und das versuche ich zu umgehen, indem ich vorwiegend Neueinstellungen mit Biosimilars mache, aber keinen Switch. Ich glaube dieses Hin- und Herwechseln zwischen Biosimilars und Originalpräparaten ist grundsätzlich ungünstig.

Wie sieht es mit der Verträglichkeit der Biosimilars im Vergleich zu den Referenzprodukten aus? Von Generika weiss man ja, dass manche Nachahmerprodukte in ihrer Verträglichkeit durchaus gewisse Unterschiede zum Original aufweisen können.

Bei Biosimilars unterscheidet sich die Verträglichkeit nach meinen Erfahrungen absolut nicht vom Originalprodukt.

Wenn es kleine Unterschiede gibt, so sind sie nicht relevant. Im Gegenteil, manchmal kann ein Biosimilar in Wirkung und Verträglichkeit sogar besser sein als das Referenzprodukt. Dafür gibt's auch Beispiele. So hat man zum Beispiel die Pharmakokinetik eines Filgrastim Biologikums verbessert und so quasi ein Zweitgeneration-Biosimilar hergestellt, das auch eine bessere Wirksamkeit zeigte. Dies nennt man auch «Biobetter».

«Ich glaube dieses Hin- und Herwechseln zwischen Biosimilars und Originalpräparaten ist grundsätzlich ungünstig.»

Wie werden die Qualitätsstandards der Biosimilars überprüft?

Basis dieser Überprüfung ist das Prinzip des «Stepwise comparability exercise». Man kann ein Biosimilar-Produkt ja nicht durch alle klinischen Studien schicken, wie das Originalprodukt, sondern man führt im Rahmen des «Stepwise comparability exercise» auf verschiedenen Ebenen eine Reihe vergleichender Untersuchungen und Studien durch. In Schritt 1 geht es darum nachzuweisen, dass das Biosimilar vergleichbare chemische, physikalische und biologische Charakteristika besitzt wie das Referenzprodukt. Im zweiten und dritten Schritt wird überprüft, ob die Substanz auch dem Referenzprodukt vergleichbare pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften aufweist und toxiologisch unbedenklich ist. Erst dann folgt mit Schritt 4 der Einsatz des Biosimilars in vergleichenden klinischen Studien.

Was man den Biosimilars vorwerfen kann, ist, dass sie meistens in klinischen Studien geprüft werden, in die möglichst schnell möglichst viele Patienten eingeschlossen werden können, also zum Beispiel bei rheumatoider Arthritis. Auf Basis dieser einen Studie in rheumatoider Arthritis erfolgt dann eine «Extrapolation der Indikation». Man sagt also: Gemäss dem «comparability exercise» hat die Substanz in jeder Hinsicht vergleichbare physikochemische, biologische und pharmakologische Eigenschaften gezeigt wie das Referenzprodukt. Zudem konnte in der durchgeführten Studie eine vergleichbar gute Wirksamkeit nachgewiesen werden. Also kann davon ausgegangen werden, dass dies auch auf die anderen Indikationen zutrifft.

Mit diesem Vorgehen haben viele Ärzte Probleme. Gerade Gastroenterologen sind der Meinung, dass unser Patienten- und Krankheitsgut so heikel ist, dass wir solche Substanzen lieber in unserem eigenen Patientengut überprüfen würden.

Network Biosimilars CH

Biosimilars werden in der Schweiz bisher sehr zurückhaltend eingesetzt. Das grosse Sparpotenzial, das diese gleichwertigen, aber kostengünstigeren Therapien bieten, bleibt ungenutzt. Der im Januar 2020 gegründete Verein Network Biosimilars CH hat sich zum Ziel gesetzt, das gesellschafts- und gesundheitspolitische Verständnis für dieses brachliegende Potenzial zu steigern und den bedarfsgerechten Einsatz von Biosimilars, insbesondere bei Neuverschreibungen, zu fördern. Dabei setzt der Verein auf die Information des medizinischen Fachpublikums und der breiten Bevölkerung sowie auf die Schaffung von geeigneten Rahmenbedingungen.

Network Biosimilars CH verfolgt einen partnerschaftlichen Ansatz. Der Verein strebt den Dialog und die Zusammenarbeit mit allen zentralen Interessengruppen im Bereich Biosimilars an, namentlich der Ärzteschaft, Patientenorganisationen, Politik und Behörden, Pharmazie, Krankenkassen, Pharmaunternehmen sowie Branchenverbänden. Anfang 2020 hat er Vertreter aller dieser Akteure zum Round Table «Biosimilars in der Schweiz» geladen und im Anschluss ein gemeinsam verfasstes Positionspapier veröffentlicht. Seither wurde der Dialog mit den Akteuren intensiviert.

Die Mitgliedschaft bei Network Biosimilars CH steht allen natürlichen und juristischen Personen offen, die den Vereinszweck zu fördern bereit sind. Getragen wird der Verein aktuell von Accord Healthcare AG, Fresenius Kabi (Schweiz) AG sowie Mundipharma Medical Company. Weitere Informationen unter www.network-biosimilars.ch



*Dr. phil.-nat.
Roger Konrad*

Dr. phil.-nat. Roger Konrad
Geschäftsführer, Network Biosimilars CH

Es scheint, als ob die grössten Hürden, die einer breiteren Anwendung der Biosimilars im Wege stehen, im psychologischen Bereich liegen und weniger mit Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit zu tun haben?

Ja, genau! Ich glaube, das Ganze hat einen vorwiegend psychologischen Hintergrund. Dazu gehört natürlich auch – der Mensch ist ja ein Gewohnheitstier – dass Ärzte, die jahrelang mit einem bestimmten Präparat recht gute Erfahrungen gemacht haben, und/oder sich zum Beispiel durch den Besuch von Fortbildungsveranstaltungen intensiver damit beschäftigen haben, oder den Aussendienstmitarbeiter kennen, vielleicht zurückhaltender sind, einen Wechsel zu einem anderen Präparat vorzunehmen.

Die Psyche spielt also auch bei den Ärzten eine grosse Rolle im Umgang mit Biosimilars. Allerdings gibt es ja ausser dem Einsparpotenzial kaum rationale Gründe, die für den Einsatz von Biosimilars sprechen?

Wenn man davon ausgeht, dass diese Medikamente in Wirkung und Sicherheit mit den Referenzprodukten vergleichbar sind, dürfte es keine weiteren Gründe geben.

Das heisst, nur wer kostenbewusst denkt, wird sich leichter überzeugen lassen.

Auf jeden Fall.

Erwarten Sie in dieser Hinsicht mehr Unterstützung von den Fachmedien?

Das Thema wird in den Fachmedien durchaus bereits aufgegriffen. Wir sehen immer wieder Aus- und Weiterbildungen

zu diesem Thema, wo den Ärzten beigebracht wird, dass Biologika und Biosimilars in ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und Stabilität vergleichbar und damit austauschbar sind. Ich denke, die Fachmedien machen schon ganz gute Überzeugungsarbeit.

Dennoch: Wie sollte ein Facharzt vorgehen, wenn er einen Patienten, der seit Jahren mit einem Biologikum behandelt wird, das seine Wirksamkeit in Kürze verlieren könnte, auf ein Biosimilar umstellen möchte?

Wenn wir mal davon ausgehen, dass eine Infliximabtherapie ihre Wirksamkeit verliert wegen Ausbildung von anti-Infliximab-Antikörpern, sollte ein Wechsel erfolgen. Dann sollte man den Patienten darüber informieren, dass man zum Beispiel gern einen anderen TNF-Antikörper einsetzen würde, von dem es Originalprodukte und Biosimilar gibt. Nachdem der Patentschutz des Originalprodukts abgelaufen ist, könnte er ihm also auch das Biosimilar anbieten, was den Vorteil hat, dass das Medikament 10 bis 20 Prozent günstiger ist, in Studien jedoch genau die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt hat. Vom Patienten kommen dann aber immer kritische Fragen wie: «Ja aber, ist es denn genau gleich?» «Müssen wir uns jetzt Sorgen machen?» «Warum ist das denn nötig?» usw. Da muss man sich als Arzt auf schwierige Diskussionen einstellen. Die Patienten lassen sich leider nicht immer so leicht überzeugen. **X**

Wir danken Ihnen für das interessante Gespräch.

Das Interview führte Claudia Reinke