

Schlaglicht: Rheumatologie

Warum sollte man Biosimilars verschreiben?

Vier der Hauptakteure des Gesundheitswesens (Patientenschaft, Ärzteschaft, Versicherungen und Pharmaindustrie) in wirtschaftlicher Hinsicht zufriedenzustellen, kommt der Quadratur des Kreises gleich. Die Verschreibung von Biosimilars könnte eine Chance sein.

Dr. med. Pierre-Alain Buchard, Dr. med. Camille Zambaz

Service d'évaluation et de consultations, Clinique romande de réadaptation, Sion

Einleitung

Zwei grosse Revolutionen haben die Behandlung und das Gesicht von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verändert: eine chemische zu Beginn der 50er-Jahre durch den Einsatz synthetischer Kortison-Derivate, ein halbes Jahrhundert danach eine biotechnologische durch die Einführung der monoklonalen Antikörper. Auch wenn sich therapeutischen Ziele in den letzten 20 Jahren vervielfacht haben und Biologika in zahlreichen Bereichen der Medizin eingesetzt werden, konzentrieren wir uns in diesem Artikel auf Biosimilars von Antikörpern gegen den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), die bei rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis verschrieben werden.

Vom Biologikum zum «Biobetter»

Ein Arzneistoff gilt als *Biologikum*, wenn er ausgehend von lebenden Organismen hergestellt wird, zum Beispiel aus genetisch veränderten Zellen. Diese können tierischer Herkunft sein, etwa murinen Ursprungs im Falle von Infliximab [1], das 1999 als erster TNF- α -Antikörper in der Schweiz auf den Markt kam. Weitere Arzneistoffe folgten, wobei ihre Struktur von einem Fusionsprotein [2] (Etanercept, 2000) bis zu vollhumanen monoklonalen Antikörpern (Adalimumab, 2002) variiert. Die TNF- α -Antikörper respektive TNF- α -Blocker haben sich sicherlich aufgrund ihrer Wirksamkeit durchgesetzt, aber auch wegen des hervorragenden Verträglichkeitsprofils: Ihre Beteiligung an der antitumorale Abwehr etwa gab wegen der möglichen Induktion von Krebserkrankungen zu Bedenken Anlass, die sich angesichts der Daten aus der Nachbeobachtung jedoch als unbegründet erwiesen [3]. Nach mittlerweile 20 Jahren ist man heute in der

Lage, den Risiken (insbesondere infektiöser Art [Tuberkulose]), denen die Behandelten ausgesetzt sind, vorzubeugen und mit den meisten unerwünschten Wirkungen umzugehen, die sich im Rahmen der Pharmakovigilanz gezeigt haben [4].

Die wichtigste Einschränkung für ihre Verschreibung sind die Kosten, auch wenn sie als Zweitlinientherapie eingesetzt werden, nachdem vor allem Methotrexat versagt hat. Aufgrund des Ablaufs der Patente (in der Schweiz höchstens 20 Jahre) konnten ab 2015 Biosimilars mit günstigerem Preis auf den Markt gebracht werden. Ein *Biosimilar* ist ein Biologikum, das dem von Swissmedic zugelassenen Originalpräparat (Referenzprodukt) in ausreichendem Ausmass ähnelt. Anders als chemisch synthetisierte Wirkstoffe sind Biologika Makromoleküle, die nicht völlig identisch reproduziert werden können, weshalb man nicht von Generika sprechen kann. Um eine Marktzulassung zu erhalten, muss man nachweisen, dass das Biosimilar mit dem originalen Biologikum vergleichbar ist hinsichtlich der Qualität (physikalisch-chemische Eigenschaften), Sicherheit und Wirksamkeit (Nicht-unterlegenheit im Hinblick auf mindestens eine Indikation des Originalpräparats). Die Entwicklung von Biosimilars konzentriert sich auf die ersten Phasen (ähnliche Analyseeigenschaften, tierexperimentelle, dann Phase-1-Studie) [5]. Das klinische Forschungsprogramm dagegen ist reduziert, besonders die Phase-3-Studien, wodurch sie zu deutlich geringeren Kosten auf den Markt kommen können. Die Dosierung und die Art der Verabreichung des Biosimilars müssen mit jenen des Originalpräparats identisch sein. In jüngerer Vergangenheit aufgekommen ist der Begriff *Biobetter*, der ein Biosimilar mit einem bestimmten Mehrwert bezeichnet: Zum Beispiel

steht für das intravenös verabreichte Infliximab nunmehr ein Biobetter zur Verfügung, das subkutan zu injizieren ist. Zu den Vorteilen, auf die die neuen Präparate abzielen, zählen die Latex- und Citratfreiheit, ein geringes Injektionsvolumen, neue Dosierungen und eine verringerte Injektionsfrequenz.

Wirtschaftliche Aspekte

Die Kosten der TNF- α -Blocker sind seit rund 15 Jahren deutlich gesunken. In absoluten Zahlen kosteten die Originalpräparate in den ersten 2000er-Jahren rund 25 000 CHF pro Jahr. Dieser Betrag ist insgesamt auf etwa die Hälfte gesunken, wenn man den Rückgang der Preise der Originalpräparate und die zusätzliche Ersparnis von 25% einbezieht, die die Verschreibung eines Biosimilars zu Beginn einer Therapie oder bei der Verlängerung einer Verordnung für eine bereits behandelte Person (Umstellung) ermöglicht. Derzeit sind 12 Biosimilars von TNF- α -Blockern verfügbar: 8 für Adalimumab, 2 für Infliximab und 2 für Etanercept (Abb. 1).

Die Zahl der Verschreibungen beschreibt eine besondere Kurve: In den ersten zwei bis drei Jahren nach der Marktzulassung ist bei allen Produkten ein Anstieg der Verkaufszahlen zu beobachten, bevor sie ein Plateau erreichen und die Marktanteile bei rund 35% stagnieren (Abb. 2). Ungeachtet dieser ein wenig enttäuschenden Progression schätzt man das Einsparpotential allein im Bereich der TNF- α -Blocker auf jährlich etwa 50 Millionen CHF [6].

Die Umstellung auf Biosimilars ist von Land zu Land sehr unterschiedlich. In Dänemark führte die Pflicht zur Umstellung zu erheblichen Einsparungen in der Grössenordnung von 70% [7]. In den Vereinigten Staaten hingegen konnten nicht einmal 10% des pro-

Anti-TNF- α -Wirkstoff	Originalpräparat	Biosimilars
Infliximab	Remicade®	Inflectra®
		Remsima®
		Benepali®
Etanercept	Enbrel®	Erlezi®
		Abrilada®
		Amgevita®
Adalimumab	Humira®	Hukyndra®
		Hulio®
		Hyrimoz®
		Idacio®
		Imraldi®
		Yuflyma®

Abbildung 1: Verfügbare Biosimilars der TNF- α -Blocker.
TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha.

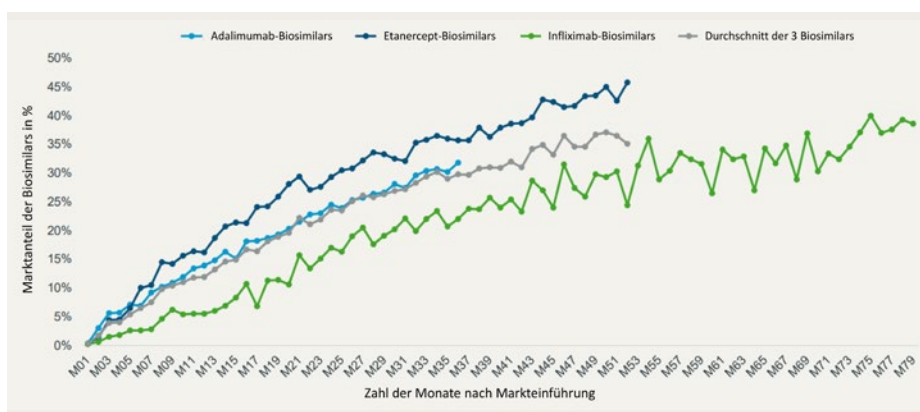


Abbildung 2: Entwicklung der Marktanteile der Biosimilars der TNF- α -Blocker, Stand der Daten: Oktober 2022 (erstellt von Daniel Sarbach, PhD, Leiter von biosimilar.ch, Nachdruck mit seiner freundlichen Genehmigung).
TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha.

gnostizierten Einsparungspotentials durch die Verschreibung von Biosimilars erreicht werden [8]. Aber auch lokal sind Unterschiede zu beobachten: Bei Infliximab, das im Zusammenhang mit der Infusion weiterhin ein kostenintensives medizinisches Umfeld erfordert, liegt der Biosimilar-Anteil in der Region Bern bei 14%, in mehreren Kantonen der Romandie bei 40%. Im ambulanten Bereich sind die Unterschiede ebenfalls gross, da die Leistungserbringer (Apotheken respektive Ärztinnen und Ärzte) eine Vergütung proportional zum Preis des Arzneimittels erhalten. Auch hier hinkt die Deutschschweiz bei den Verschreibungsgewohnheiten gegenüber der Lateinischen Schweiz erheblich hinterher.

Ein Rückstand, den es aufzuholen gilt

Von einer unterstellten Käuflichkeit abgesehen geben die Widerstände gegen ein Arzneimittel, das ebenso wirksam und verträglich wie das

Originalpräparat, aber kostengünstiger ist, zu diversen Hypothesen Anlass. Die Gewinnspanne für das Unternehmen ist nicht so gross und beträgt höchstens 25%. Dass die Ärztinnen und Ärzte ein Arzneimittel nur ungern umstellen, nachdem durch bisweilen subtile Anpassungen eine Krankheitsremission erreicht wurde, ist zudem verständlich. Die Schwierigkeit, die Verschreibungsgewohnheiten der Ärztinnen und Ärzte, die ihrem im Laufe der Jahre aufgebauten Wirkstoffarsenal gerne treu bleiben, zu verändern, ist bekannt. Ausserdem können Verhandlungen zeitraubend sein, vor allem mit Patientinnen und Patienten, die wenig begeistert von der Aussicht auf Veränderung sind und möglicherweise einem Nocebo-Effekt unterliegen. Mit den Biosimilars ist es darüber hinaus wohl ähnlich wie mit den Generika: Der Gedanke, dass sich der Preis des Originalpräparats durch die Forschungs- und Entwicklungskosten rechtfertigt, ist in der

Schweiz sehr verbreitet – man möchte nicht «die Nachahmenden belohnen».

Nach mehreren Jahren der Verschreibung von Biosimilars zeigt sich jedoch, dass diese auf einer soliden wissenschaftlichen Grundlage beruht und nunmehr eine Rotation möglich ist (Übergang von einem Biosimilar zu einem anderen). Manche Länder, etwa Frankreich, versuchen, die Umstellung zu fördern, indem sie den Dispensierenden einen finanziellen Anreiz als Kompensation für den Zeitaufwand durch die Verhandlungen mit den Patientinnen und Patienten anbieten (Vertrag zur Verbesserung der Qualität und Effizienz im Gesundheitswesen). Die Umstellung ist das Ergebnis einer geteilten medizinischen Entscheidung. Schenken die Ärztinnen und Ärzte dem nicht genug Aufmerksamkeit, könnte das Gespenst der Substitution erscheinen, das heisst des systematischen Ersatzes des Biologikums durch das Biosimilar durch die Apotheke ohne Einholen der Meinung der Behandelten. Unsere Verbundenheit mit einer liberalen Praxis und das Vertrauensverhältnis mit den Patientinnen und Patienten wären ein weiteres Mal gefährdet.

Korrespondenz

Dr. med. Pierre-Alain Bucharde
Centre d'évaluation et de consultations
Clinique romande de réadaptation
Av. du Grand-Champsec 90
CH-1950 Sion
pierre-alain.bucharde[at]crr-suva.ch

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Empfohlene Literatur

- 1 Ishii-Watabe A, Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;34(1):64–70.
- 2 biosimilar.ch [Internet]. Biosimilar-Barometer Schweiz – Ausgabe April 2022: Biosimilars werden in der Schweiz weiterhin zu zögerlich verwendet. 25. April 2022 [aufgerufen im November 2022]. Verfügbar unter: <https://biosimilar.ch/de/biosimilar-barometer-schweiz-ausgabe-april-2022-2/>
- 3 Jensen TB, Bartels D, Sædder EA, Poulsen BK, Andersen SE, Christensen MMH, et al. The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(1):35–40.
- 4 Jinoos Yazdany. Failure to Launch: Biosimilar Sales Continue to Fall Flat in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):870–3.
- 5 swissmedic.ch [Internet]. Médicaments autorisés à usage humain avec un principe actif produit par génie génétique (état au 30 novembre 2022). Verfügbar unter: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/informationen/anpassung_wlbiosimilar.html

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09418>.



Dr. med. Camille Zambaz
Service d'évaluation et de consultations,
Clinique romande de réadaptation, Sion