

Positionspapier
Biosimilars von monoklonalen Antikörpern
in der Medizinischen Onkologie

Zusammenfassung

Nach Patentablauf der ersten therapeutisch eingesetzten, monoklonalen Antikörper in der Medizin kommen jetzt verschiedene Biosimilars auf den Markt. Das ermöglicht wirtschaftlichen Wettbewerb mit dem Potenzial von Kosteneinsparungen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich von Biosimilars mit originalen monoklonalen Antikörpern aus der Rheumatologie und der medizinischen Onkologie zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit.

Da Biosimilars nicht völlig identisch mit dem jeweiligen Originalwirkstoff und nicht alle bisher vorliegenden bzw. geplanten Zulassungen durch vergleichende klinische Studien zur Wirksamkeit abgedeckt sind, kann es in der Phase der Einführung von neuen Biosimilars zu Verunsicherungen kommen. Hier kann eine aktive Information der Patienten durch den behandelnden Arzt sinnvoll sein, die DGHO stellt hierfür ein Informationsblatt zur Verfügung. Zusätzlich empfehlen wir die folgenden Maßnahmen bei Neueinstellung oder bei Umstellung auf ein Biosimilar:

- Dokumentation des verordneten Präparates
- besonderes Augenmerk auf Pharmakovigilanz.
-

In der Patientenaufklärung zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte der Wirkstoff, nicht der Präparatename, aufgeführt werden.

Einleitung

Biologische Arzneimittel (Biologics) unterscheiden sich von niedermolekularen Wirkstoffen durch den komplexen Herstellungsprozess in lebenden Organismen. Anders als bei herkömmlichen Arzneimitteln kommt es nach dem Patentablauf nicht zur Markteinführung von identischen Generika, sondern von Biosimilars. Die European Medicines Agency (EMA) definiert Biosimilars in ihrer „Guideline on similar biological medicinal products“ als biologische Arzneimittel, die die aktive Substanz eines bereits zugelassenen, originalen biologischen Arzneimittels enthalten. Ähnlichkeit zum Referenzprodukt muss in Bezug auf Qualitätskriterien, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit auf der Basis eines umfassenden Vergleichs nachgewiesen werden [1]. Auch die World Health Organization (WHO) hat ihre „Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)“ im Oktober 2016 aktualisiert. Besonderer Schwerpunkt wird neben

den rigorosen Qualitätsanforderungen an die Herstellung auf die Durchführung einer „Comparability Exercise“ zum Nachweis der Vergleichbarkeit gelegt [2].

Die ersten Biosimilars in der Hämatologie und der medizinischen Onkologie betrafen ab dem Jahr 2007 das Erythropoietin, die zweite Gruppe ab 2008 das G-CSF. Aktuell kommen Biosimilars für therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper auf den Markt. Das erste Biosimilar für Rituximab wurde im März 2017 von der EMA für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, diffus großzelligem Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie zugelassen [3]. Zwei weitere Rituximab-Biosimilars erhielten in der Sitzung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA im April 2017 eine positive Empfehlung für die Behandlung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen, eines der beiden zusätzlich auch für die chronische lymphatische Leukämie [4].

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften prüfen im Rahmen ihrer Leitlinien-Empfehlungen zur medikamentösen Therapie kritisch die Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Nutzen onkologischer Therapeutika. Bei Generika kann sich die zusätzliche Überprüfung auf abweichende Zulassungsbestimmungen beschränken. Bei Biosimilars muss darüber hinaus geprüft werden, ob zusätzliche Risiken durch die biologische Herstellung und die damit verbundene Variabilität entstehen. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) hat die Besonderheiten von Biosimilars in der Onkologie ausführlich in einem aktuellen Positionspapier dargestellt und diskutiert [5].

Risiken

Ein Biosimilar wird so entwickelt, dass es ein analoges Spezifikationspektrum wie die Referenzarznei aufweist. Aufgrund des biologischen Herstellungsprozesses ist ein gewisser Grad an molekularer Variationsbreite unvermeidlich. Dieser entsteht auch bei bereits zugelassenen monoklonalen Antikörpern, z. B. in unterschiedlichen Chargen oder durch nachträgliche Änderungen des Herstellungsprozesses. Risiken der biologischen Ähnlichkeit liegen in

- geringerer Wirksamkeit
- höherer Wirksamkeit
- Änderungen der Immunogenität und des Nebenwirkungsspektrums.

Wirksamkeit

Die umfangreichsten vergleichenden Studien mit monoklonalen Antikörpern zu klinischen Endpunkten wurden in der Rheumatologie durchgeführt [6]. Dabei zeigten sich bisher sowohl bei Biosimilars für Infliximab als auch für Etanercept keine signifikanten Unterschiede bei Wirksamkeit und Nebenwirkungen [7, 8]. Auch der Wechsel vom Originalpräparat Infliximab auf das Biosimilar CT-P13 führte in der Studie NOR-Switch nicht zu einer Unterlegenheit im Biosimilar-Arm [9]. Die Rate von Antikörpern gegen das Arzneimittel war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich [SB2, Infliximab].

Die bisher größte randomisierte Studie in der Onkologie zu einem Rituximab-Biosimilar wurde von Jurczak et al. bei 629 Patienten mit follikulärem Lymphom in der Erstlinientherapie durchgeführt und als Abstract beim ASH Annual Meeting 2016 vorgestellt [10]. In der Chemoimmuntherapie-Kombination Rituximab + Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison zeigten sich zwischen dem

Originalpräparat und dem vorgeschlagenen Biosimilar GP2013 keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Remissionsraten und Nebenwirkungen. Daten zum progressionsfreien und zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. In einer zweiten randomisierten Studie zu dem vorgeschlagenen Biosimilar CT-P10 an 121 Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in dem pharmakokinetischen Endpunkten und bei den Nebenwirkungsraten [11]. Die Zulassungen für die bisher von der EMA zugelassenen bzw. bewerteten Rituximab-Biosimilars gehen über die in diesen Studien getesteten Indikationen hinaus.

Zu Trastuzumab wurde die bisher größte randomisierte Studie bei 458 Patientinnen mit HER2 positivem, metastasiertem Mammakarzinom im Rahmen der HERITAGE-Studie mit dem vorgeschlagenen Biosimilar Myl-1401O durchgeführt [12]. Patientinnen wurden 1:1 zwischen dem Trastuzumab-Original und Myl-1401O randomisiert, jeweils in Kombination mit einem Taxan. Parameter der Wirksamkeit (Remissionsrate, Zeit bis zum Progress, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) waren in beiden Armen nicht unterschiedlich. Auch die Nebenwirkungen zeigten kein unterschiedliches Spektrum und keine unterschiedlichen Häufigkeiten [12]. In der Studie REFLECTIONS B3271002 zu dem vorgeschlagenen Trastuzumab-Biosimilar PF-05280014 bei 226 Patientinnen mit HER2 positivem, metastasiertem Mammakarzinom wurde der primäre Endpunkt einer Äquivalenz der Remissionsraten erreicht, die Ergebnisse aber bisher nur in Pressemitteilungen kommuniziert [13].

Chancen

Der Vorteil von Biosimilars liegt in der Einführung des wirtschaftlichen Wettbewerbs in die Substanzklasse der monoklonalen Antikörper. Bisherige Erfahrungen mit Biosimilars zeigen, dass die Tageskosten um 20-30% niedriger als bei den Originalpräparaten liegen. Bis 2020 werden 12 der umsatzstärksten Biologicals in Deutschland ihren Patentschutz verlieren [14]. Dazu gehören vor allem Arzneimittel für Patienten mit Autoimmunerkrankungen, aber auch Rituximab, Trastuzumab und Cetuximab aus der Onkologie. Biologische Arzneimittel machten im Jahr 2015 19,5% des gesamten Arzneimittelmarktes aus [15]. Damit eröffnet die Einführung von Biosimilars ein substanzielles Einsparpotenzial.

Die bisherigen Erfahrungen mit Biosimilars zeigen allerdings auch, dass ihre Akzeptanz sehr unterschiedlich und von vielen Faktoren abhängig ist. In Analysen aus Deutschland zum Einsatz von Infliximab-Biosimilars aus den Jahren 2015 und 2016 variierten die Versorgungsanteile mit den Biosimilars um ein Mehrfaches [16].

Diskussion

Aus pharmazeutischer Sicht sind Biosimilars gleichwertige Alternativen zu Originalprodukten. Sie bewegen sich in einem molekularen Variationskorridor, der von den Originalprodukten vorgegeben ist und der auch von den Originalprodukten genutzt wird. Aus klinischer Sicht ist Obacht angebracht. Die unterschiedliche Glykosylierung von Biologicals kann die Rezeptorbindung beeinflussen z. B. auch bei dualer Blockade, die Wirkung verändern und zu verstärkter Immunogenität mit dem Risiko einer erhöhten Rate neutralisierender Antikörper führen. Im Verlauf einer längerdauernden Therapie können durch Arztwechsel mehrere, biologisch ähnliche Substanzen zum Einsatz kommen. Die ESMO hat in ihrem Positionspapier gefordert, dass verordnende Ärzte ein umfassendes Verständnis des

jeweiligen Präparates mit Kenntnis der Produktzusammenfassung und des European Public Assessment Report (EPAR) haben müssen, ihre Patienten über den Einsatz informieren und engmaschig überwachen müssen [9].

Diese Forderungen sind nachvollziehbar, unterscheiden sich aber nicht substantiell von den Anforderungen, die grundsätzlich an die qualifizierte Verordnung von Onkologika im Rahmen einer medikamentösen Tumorthherapie aufgestellt werden [17]. Bei vielen neuen Arzneimitteln ist die Datenbasis zum Zeitpunkt der Zulassung schmal [18]. Jede Verordnung bedarf besonders sorgfältiger Überwachung im Kontext von Komorbidität und Komedikation sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch die Arzneimittelsicherheit.

Die Forderung nach unabhängigen Registerdaten zu neuen Arzneimitteln in der Hämatologie und der medizinischen Onkologie betrifft auch neu zugelassene Biosimilars. Nur so kann die Sicherheit in allen Indikationen und die Wirksamkeit auch in den Indikationen getestet werden, die nicht in vergleichenden Studien untersucht wurden.

In den Patientenunterlagen soll nicht nur der Wirkstoff, sondern auch das verordnete Präparat dokumentiert werden.

Literatur

1. European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products, Oct 23, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
2. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Geneva, 17 to 21 October 2016. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/expert_committee/mAb_SBP_GL-ECBS_review_adoption-2016.10.26-11.7post_ECBS-Clean_Version.pdf?ua=1
3. European Medicines Agency: Truxima. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004112/human_med_002077.jsp
4. European Medicines Agency: Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 18-21 April 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/04/news_detail_002732.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
5. Cohen S, Kay J: Biosimilars: implications for rheumatoid arthritis therapy. *Curr Opin Rheumatol* 29:260-268, 2017. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000379](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000379)
6. Vencovsky J, et al.: A phase III, randomized, double-blind clinical study comparing SB4, an etanercept biosimilar, with etanercept reference product (Enbrel®) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy (52-week Results) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10), 2015
7. Choe JY et al.: A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 76:58-64, 2017. DOI: [10.1136/annrheumdis-2015-207764](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207764)

8. Jørgensen K et al.: LB15 - biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: results from the 52-week randomized NOR-SWITCH trial.' Abstract presented at the United European Gastroenterology (UEG) Week meeting 2016, 15-19 October, Vienna, Austria
9. Taberero J et al.: Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open 1:e000142, 2016. DOI: DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000142
10. Jurczak W et al.: [A phase III efficacy and safety study of the proposed rituximab biosimilar GP2013 versus rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.](#) ASH Annual Meeting, San Diego, USA:1809, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper89113.html>
11. Coiffier B et al.: Pharmacokinetic and Safety of CT-P10, a Biosimilar Candidate to the Rituximab Reference Product, in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Follicular Lymphoma (AFL). ASH Annual Meeting, San Diego, USA:1809, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper89565.html>
12. Rugo H et al.: Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in Ppatients with ERBB2 (HER2)–positive metastatic breast cancer: a randomized clinical trial. JAMA 317:37-47, 2017. DOI: 10.1001/jama.2016.18305. <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2590051>
13. <http://www.biosimilarnews.com/pfizer-announces-positive-results-from-the-reflections-study-for-potential-biosimilar-to-herceptin-trastuzumab>
14. <https://www.aerzteblatt.de/pdf/111/11/a452.pdf>
15. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2016, http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_avr2016_pk_0916.pdf
16. Flume M: Regional management of biosimilars in Germany. GaBi Journal 5:125-127, 2017. DOI: <http://gabi-journal.net/regional-management-of-biosimilars-in-germany.html>
17. Freund M, Rottmann M, Wilhelm M: Medikamentöse Tumorthherapie: Anordnung, Durchführung und Nachsorge, Onkopedia, 2012. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medikamentoese-tumorthherapie-anordnung-durchfuehrung-und-nachsorge/@@view/html/index.html>
18. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie, 2011 – 2016. Analysen und Impulse. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 10, 2017.