

- ▶ **Nichtidentität** ist ein normales Prinzip bei der **Synthese glykosylierter Proteine**. So ist auch das Originatorbiologikum von 2020 *de facto* ein Biosimilar seiner Vorgänger.
- ▶ **Similarität:** Am Ende der „**comparability exercise**“ muss das Biosimilar dem Originator in einem sehr engen Rahmen auf Ebene der Struktur, Funktion, pharmakologischen Eigenschaften sowie klinischen Effektivität und Sicherheit entsprechen.
- ▶ **Im österreichischen Register BioReg** werden derzeit 6,5 % der Patienten mit Biosimilars behandelt. Nichtmedizinisch begründete Therapiewechsel stellen in Österreich eher die Ausnahme dar.



Biosimilars in der Rheumatologie – Status quo in BioReg

Nicht ausschließlich, aber in großem Ausmaß, wurde die Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen durch die Einführung der Biologika gegen Ende des letzten Jahrtausends und zuletzt von sogenannten „targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs“ (tsDMARDs) zum Positiven verändert. Biologika, und das kann man nicht oft genug betonen, sind nicht „grüne Medikamente“, sondern biotechnologisch hergestellte Eiweißkörper, die als Gegenspieler entzündungsfördernder Faktoren ihre Wirkung entfalten. Wie man sich leicht vorstellen kann, ist die Synthese von Proteinen aufwendig und kompliziert, daher auch teuer. Ob allerdings in diesem Bereich wirklich Kostenwahrheit und damit eine nachvollziehbare Preisgestaltung herrscht, darf bezweifelt werden.

Mit dem Ablauf der Patente für die originalen Biologika (Originatoren), beginnend um 2014, erhofften sich viele Stakeholder durch die Einführung sogenannter Biosimilars, analog den Generika, eine deutliche Preisreduktion für das System, aber trotzdem auch satte Gewinne für die Industrie, denn niemand macht Geschäfte nur um der Humanität willen, und vom Draufzahlen kann und will keiner leben.

Similarität

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass Biosimilars Generika in keiner Weise gleichgesetzt werden können; selten ist eine Gruppenbezeichnung so richtig gewählt worden. Eine Proteinsynthese kann ab einer gewissen Größe des Eiweißkörpers nie identisch sein, daher kann nur Ähnlichkeit in einem engen Rahmen (Similarität) bei der Herstellung von Biosimilars das Ziel sein. Dies wird bei deren Herstellung durch die sogenannte *comparability exercise*, die von der europäischen Behörde (EMA) vor-

gegeben wird, gewährleistet. Übrigens muss hier auch positiv angeführt werden, dass die Europäische Union bei den Regulativen gegenüber den USA deutlich fortschrittlicher und innovativer war.

Auch bei der Herstellung von Originatoren gibt es keine Identität, denn Nichtidentität ist ein normales Prinzip bei glykosylierten Proteinen, kommt auch im menschlichen Körper natürlich vor und ist somit normalerweise nicht problematisch. Kein „batch“ (das ist die Bezeichnung für eine hergestellte Einheit) eines Biologikums ist mit anderen „batches“ identisch. Das heißt also auch: Das Originatorbiologikum von 2020 ist ein Biosimilar seiner Vorgänger. Darüber hinaus werden Änderungen im Produktionsprozess häufig vorgenommen, daraus resultierende Unterschiede der Merkmale sind oft größer als die Variabilitäten zwischen „batches“. Solche Änderungen werden von den Aufsichtsbehörden strikt kontrolliert und nur dann genehmigt, wenn sie nicht zu klinisch bedeutsamen Unterschieden führen können. Das heißt in Wahrheit gilt die *comparability exercise* auch für Originatoren, nur wird darüber seltener geredet. Das relativiert natürlich auch die Debatte über die Extrapolation der Ergebnisse klinischer Studien mit Biosimilars.

Extrapolation

Am Ende des Prozesses muss das Biosimilar dem Originator in einem sehr engen Rahmen auf vier Ebenen entsprechen: der Struktur, der Funktion, der pharmakologischen Eigenschaften sowie der klinischen Effektivität und Sicherheit. Dies wird durch umfangreiche Untersuchungen gewährleistet und bildet die Basis für die bei Biosimilars übliche Extrapolation der Ergebnisse klinischer Studien. Die entsprechenden klinischen Prüfungen (Nichtin-

ferioritätsvergleiche mit den Originatoren, aber nicht in allen zugelassenen Indikationen) sind, anders als bei Generika, obligatorisch, und könnten auch bei zu positivem Ergebnis paradoxerweise dazu führen, dass ein derartiges Biosimilar nicht zugelassen wird. Dann nämlich, wenn sich herausstellen sollte, dass das Biosimilar dem Originator überlegen wäre. Dann müsste diese Substanz die normale Zulassungsprozedur mit vielen klinischen Studienphasen durchlaufen. Dem Vernehmen nach soll das schon einmal vorgekommen sein, das Präparat wurde nicht weiterverfolgt. Insgesamt erfolgte bisher die Zulassung von Biosimilars nicht wesentlich rascher als die der Originatorbiologika.

Kurzer „side step“ in die Nomenklatur: Neben dem Begriff Biosimilar existieren auch noch Begriffe, wie Me-too-Biologika oder Non-Innovator-Biologika. Darunter verstanden werden eigenständige Produkte, die gegen dasselbe Ziel wie der Originator gerichtet sind. A priori sind daher physikochemische Unterschiede bekannt, und der klinische Vergleich alleine ist nicht ausreichend, um relevante Differenzen zu erkennen; daher wäre in diesem Falle auch die Extrapolation der Ergebnisse problematisch.

Vorteile von Biosimilars

Laut dem österreichischen Biosimilarsverband (<https://biosimilarsverband.at/>) bestehen folgende Vorteile bei der Verwendung von Biosimilars:

- Biosimilars bieten eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie das Referenzprodukt – bei wesentlich günstigeren Preisen.
- Geringere Kosten bedeuten Einsparun-



Tab.: Im BioReg gelistete Biologika, Biosimilars und tsDMARDs (Stand 31. 5. 2019)

Substanz	Originator	Biosimilars
Abatacept	Orencia	
Adalimumab	Humira	Amgevita Hyrimoz Imraldi
Anakinra	Kineret	
Belimumab	Benlysta	
Certolizumab	Cimzia	
Etanercept	Enbrel	Benepali Erelzi
Infliximab	Remicade	Flixabi Inflectra Reimsima
Ixekizumab	Taltz	
Rituximab	MabThera	Ritemvia Truxima
Sarilumab	Kevzara	
Secukinumab	Cosentyx	
Tocilizumab	RoActemra	
Ustekinumab	Stelara	
Apremilast	Otezla	
Baricitinib	Olumiant	
Tofacitinib	Xeljanz	

gen für Kostenträger und Gesundheitssysteme und führen zu einer langfristigen Finanzierungssicherheit bei der Arzneimittelversorgung.

- c) Biosimilars eröffnen so den notwendigen finanziellen Spielraum, um mehr Patienten mit hochqualitativen Therapien zu versorgen.
- d) Es werden Impulse gesetzt und Mittel für die Forschung und Entwicklung neuer, innovativer Produkte bereitgestellt.

Diese vier Punkte klingen natürlich, weil von der Interessensvertretung ins Netz gestellt, sehr positiv und stimmen jeder für sich in einer idealen Welt wahrscheinlich wirklich, aber wie heißt das so schön: „Auch bei uns, in Bagdad?“

Punkt a) kann man sicherlich am einfachsten bejahen; auf Gruppenniveau stimmt der erste Teil dieser Aussage sicherlich, auf individueller Ebene nur noch bedingt, denn selbst das goldene Kalb der Biosimilars-Verfechter, die NOR-

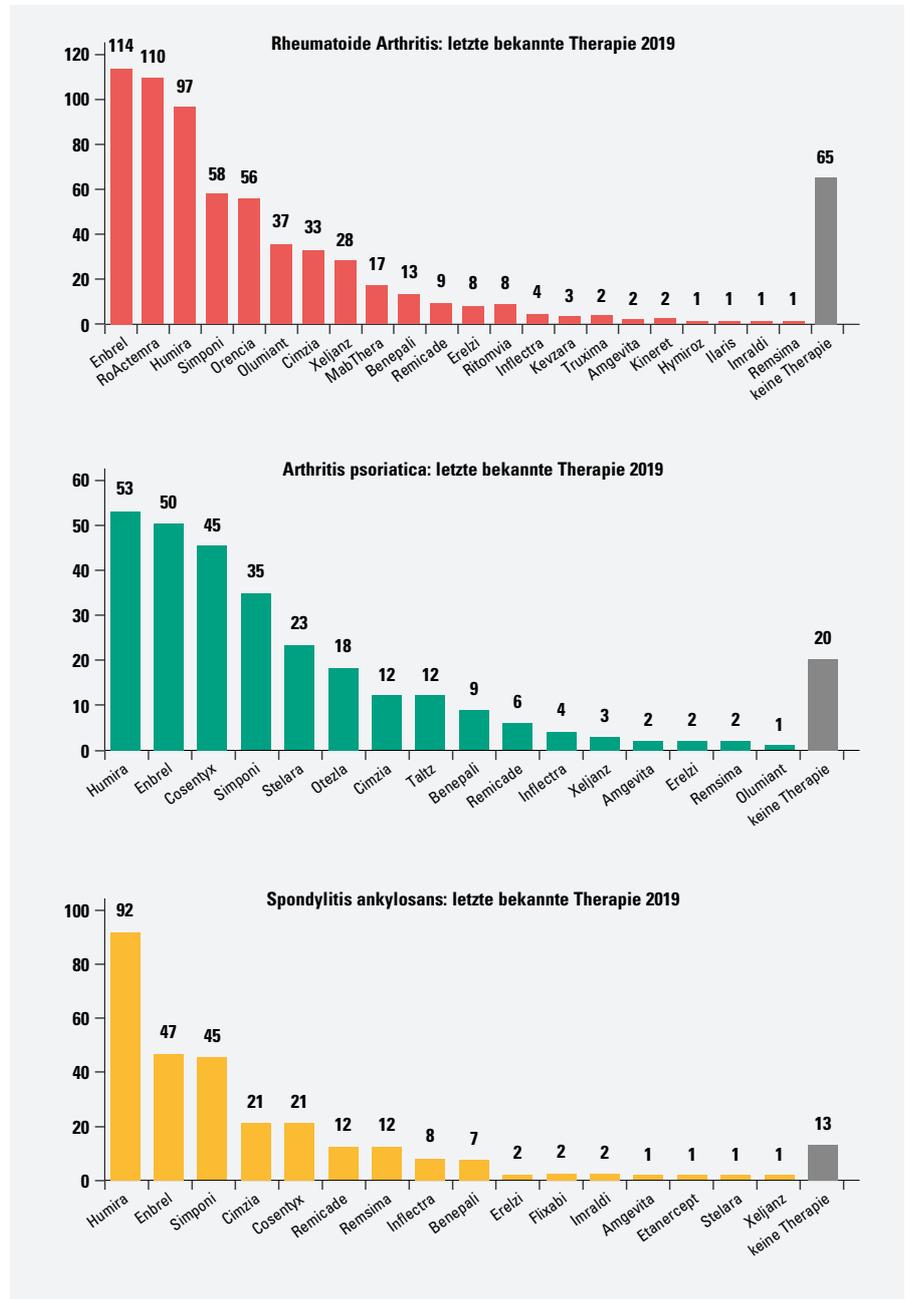


Abb. 1: Verteilung der Originatoren, Biosimilars und tsDMARDs im BioReg 2019
Kollektiv: Patienten mit einer Visite zwischen 31. 5. 2018 und 31. 5. 2019

SWITCH-Studie (übrigens methodisch ausgesprochen fragwürdig) zeigte bis zu 30 % Fluktuationen der Krankheitsaktivität bei den Patienten nach Umstellung auf das Infliximab-Biosimilar. Und ob das Biosimilar wirklich günstiger ist, hängt selbstverständlich von der Bezugsebene, nämlich dem Preis des Originators, und in Österreich von sogenannten Preismodellen ab. So bedeutet die Einführung von

Biosimilars insgesamt wohl mit ziemlicher Sicherheit eine Ersparnis, was zu den drei anderen Punkten (b–d) überleitet, die wohl mehr als Wunschliste, besonders in Österreich, zu bewerten sind. Österreich, und das muss auch einmal gesagt werden, ist ein Niedrigpreisland und ein, auch wenn wir das nicht gerne hören, völlig unbedeutender Markt, obwohl die Ausgaben im niedergelassenen Bereich für Biolo-

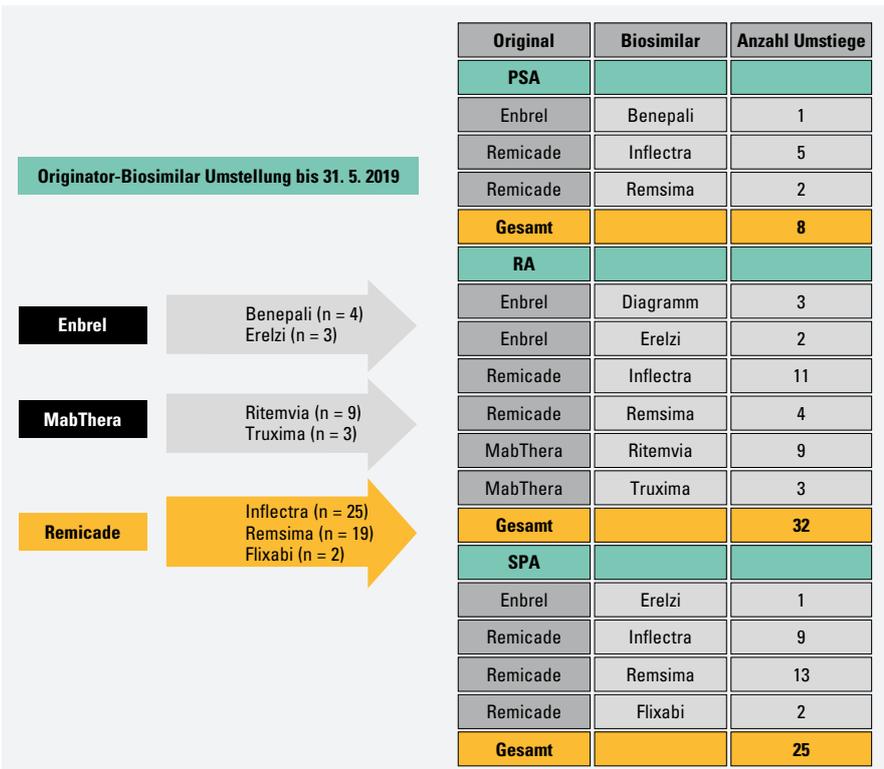


Abb. 2: Nichtmedizinisch begründete Umstellungen auf Biosimilars im BioReg

gika und Biosimilars, mit der Ausnahme Rituximab, in der rheumatologischen, dermatologischen und gastroenterologischen Indikation im Jahre 2017 etwa € 263.000.000,00 ausmachten.

Österreichische Registerdaten

Im österreichischen Register BioReg (Register für Biologika, Biosimilars und tsDMARDs bei der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen) werden derzeit Behandlungen mit fünfzehn Originatorbiologika und mit zehn Biosimilars neben drei tsDMARDs registriert (**Tab.**). Zum Stichtag der letzten Analyse, dem 31. 5. 2019, waren 2.647 Patienten (1.407 rheumatoide Arthritis [RA], 613 Spondylitis ankylosans [SpA], 547 Psoriasis Arthritis [PsA] und 107 sonstige Erkrankungen [SERE]) in das Register eingeschlossen, am 21. 2. 2020 waren es bereits 2.995 Patienten. Der Einschluss in das Register begann 2010, sodass der Prozentsatz von 2 % registrierten Biosimilartherapien zu Baseline nicht wirklich unverändert, wurden doch die ersten Biosimilars (Infliximab) erst 2015 eingeführt. Allerdings ist der Anteil von Biosimilars an der letzten erheblichen Therapie im letzten Jahr vor dem Stichtag mit 6,5 % der Patienten (82 von 1.256) auch nicht gerade berauschend. Der höchste Prozentanteil Biosimilars wird aktuell bei SpA-Patienten

verwendet, nämlich 12,2 % (35 von 288), was mit der Bedeutung von TNF-Blockern bei dieser Indikation zusammenhängen dürfte, sind doch die meisten Biosimilars aus dieser Medikamentengruppe. Bei RA-Patienten liegt der entsprechende Prozentsatz bei 4,2 (28 von 671), bei PsA bei 6,4 (19 von 297) (**Abb. 1**). Eine weitere Möglichkeit, einen Eindruck von der Marktdurchdringung von Biosimilars in der österreichischen Rheumatologie zu bekommen, besteht darin, den Anteil von Biosimilar-Verschreibungen bei den Patienten zu ermitteln, die als biologikanaive Patienten im BioReg eingeschlossen wurden; fairerweise wurde zu diesem Zweck der Zeitraum ab 1. 1. 2016 untersucht. Und da zeigt sich ebenfalls eine nicht erwartete geringe Frequenz von Biosimilars, nämlich bei RA 10,1 % (15 von 148 Patienten), bei SpA 17,7 % (9 von 51) und bei PsA 5,7 % (6 von 106). Interessanterweise spielen Etanercept-Biosimilars bei dieser Patientengruppe mit insgesamt 23 Patienten die wesentlich größere Rolle als Adalimumab-Biosimilars mit sieben Patienten und Infliximab-Biosimilars (ein Patient).

Österreich gehört mit hoher Wahrscheinlichkeit zu den Ländern der zivilisierten Welt mit der höchsten Biologikaverschreibungsrate in der Rheumatologie, diese ist z. B. drei- bis viermal so hoch wie bei unseren nördlichen Nachbarn Deutschland. Hierzulande wird auch bereits bei im Schnitt moderater Krankheitsakti-

vität mit einer Biologikatherapie begonnen, ganz im Gegensatz zu Deutschland oder auch Großbritannien. Daher erschien der nichtmedizinische Switch von Biologika zu Biosimilars als ein besonderes Hoffungsgebiet für die Biosimilars. Wie stellt sich nun der rein ökonomisch begründete Therapiewechsel im BioReg dar? Insgesamt wurde 65-mal ein derartiger Therapiewechsel vollzogen: 7-mal vom Etanercept-Originator, 12-mal vom Rituximab-Originator und 46-mal von Infliximab-Originator (dem ersten Präparat, bei dem der Patentschutz verloren ging); interessanterweise erfolgte kein Switch vom Adalimumab-Originator (**Abb. 2**). In Wahrheit wurde nur teilweise der Infliximab-Anteil an den Biologikaverschreibungen signifikant anders aufgeteilt, die Marktleader blieben im Wesentlichen unbehelligt. Somit war, bei Extrapolation dieser Daten auf ganz Österreich, die Bereitschaft der Ärzteschaft, diese, nur wirtschaftlich begründeten, Therapieänderungen durchzuführen, gelinde gesagt, enden wollend.

Zu hohe Erwartungen?

Man kann also für das BioReg, und mit einiger Wahrscheinlichkeit auch für Österreich, feststellen, dass die Einführung von Biosimilars nicht ganz zu den Erfolgen geführt hat, die den Herstellern von einigen Seiten, bewusst oder unbewusst, in Aussicht gestellt wurden. Hierfür lassen sich einige Gründe festmachen. Das Argument, dass durch die Preisreduktion mehr Patienten die Möglichkeit der Therapie erhalten, zieht in Österreich mit seiner hohen Biologikarate, im Gegensatz zu Deutschland, nicht, denn der Einsatz von Biosimilars ist im Wesentlichen auf Ersteinstellungen bzw. krankheitsbedingte Therapiewechsel beschränkt. Hinzu kommt, dass die Originatoren Etanercept und Adalimumab – was man ahnen hätte können – relativ zeitnah nach der Biosimilar-Einführung ebenfalls preisgeseht wurden, sodass teilweise der Originator wieder billiger als das Biosimilar war. Die allgemein verständliche Attitüde des Beharrens („never change winning tactics“) oder „nil nocere“ als allgemeines medizinisches Prinzip konnte auf diese Weise jedenfalls den österreichischen Rheumatologen nicht ausreichend ausgedrückt werden. Anders liegt das bei Infliximab und Rituximab (vor allem durch öffentliche Krankenanstalten), wo es doch zu teilweise signifikanten Veränderungen der Marktanteile kam, doch erfolgten diese Therapiewechsel nicht immer freiwillig.

Da die Einstufung der Präparate in das Boxensystem hauptsächlich durch deren Preis bestimmt wird, hat auch die „Flucht“ in die Grüne Box, außer der Möglichkeit einer weniger kontrollierten Verschreibung mit entsprechender Reduktion der Patientensicherheit, keine Vorteile für die Biosimilars gebracht; jetzt sind alle in der Grünen Box und damit billiger. Davon sollte wenigstens die Allgemeinheit einen finanziellen Vorteil haben, aber inwieweit die allgemeine Preisreduktion den Betroffenen zugutekommen wird, kann erst die Zukunft

zeigen; als gelernter Österreicher hat man da so seine Zweifel.

Im BioReg werden derzeit 6,5 % der Patienten mit Biosimilars behandelt, die weitere Entwicklung wird sicher spannend, ist doch eine neue Gruppe von oralen Medikamenten, die tsDMARDs, ins Rampenlicht getreten. Selbstverständlich ist das Auftreten der Biosimilars zu begrüßen, allerdings erscheinen das Einsparpotenzial und die Marktchancen für Österreich zu optimistisch angenommen worden zu sein. Nichtmedizinisch begründete Therapiewech-

sel sind in Österreich die Ausnahme, bei Ersteintritt einer Substanz, also auch beim Präparatewechsel, macht es nach derzeitiger Datenlage aber keinen Unterschied, welches Produkt verwendet wird. Es ist nicht zu erwarten, dass sich diese Situation durch neue Biosimilars (z. B. Anti-IL-6-Präparate), die in näherer Zukunft auf den Markt kommen, ändern wird. ■

Literatur beim Verfasser