

«Biosimilars» in der Onkologie

Dem Original ebenbürtige Alternativen?

Biosimilars der wichtigsten therapeutischen Antikörper wie Rituximab, aber auch Herceptin und Avastin etc werden nun in hoher Kadenz den Markt auch bei uns erreichen. Damit stellen sich aber auch klinisch relevante Fragen welche einen Blick in die faszinierende und anspruchsvolle Entwicklung und Zulassung dieser Medikamente erfordern. Rituximab wird wiederum den Anfang machen.



Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny
St. Gallen

+ Les biosimilaires des anticorps thérapeutiques les plus importants tels que le Rituximab, mais aussi l'Herceptin et l'Avastin, etc. vont maintenant atteindre le marché à un taux élevé. Cependant, cela soulève également des questions d'intérêt clinique qui appellent un examen du développement et de l'approbation fascinants et exigeants de ces médicaments. Rituximab fera à nouveau le début.

Kürzlich konnte die EMA (European Medicine Agency) nach den ersten 10 Jahren Erfahrung mit der Zulassung von Biosimilars in der Medizin eine sehr positive Bilanz ziehen: alle zugelassenen Biosimilars haben sich in der Praxis bewährt und es gab keine nachträglichen Zulassungseinschränkungen oder nennenswerte Probleme in der breiten klinischen Anwendung, weder in der Wirkung noch in der Verträglichkeit. Dabei handelte es sich bisher vorwiegend um die «kleineren» Biosimilars wie Wachstumsfaktoren und Wachstumshormone, Insuline und Interferone. Auch in den USA und der Schweiz sind die klinischen Erfahrungen rundum positiv. Nun haben vermehrt auch die molekular «grossen» Biosimilars, die uns bekannten Blockbuster Antikörper, ihren Patentablauf erreicht

oder stehen kurz davor und ein Blick in die Welt der onkologischen Biosimilars drängt sich auf da erste solche Rituximab Biosimilars bereits in der EU zugelassen sind und auch die Swissmedic bald positive Signale geben dürfte.

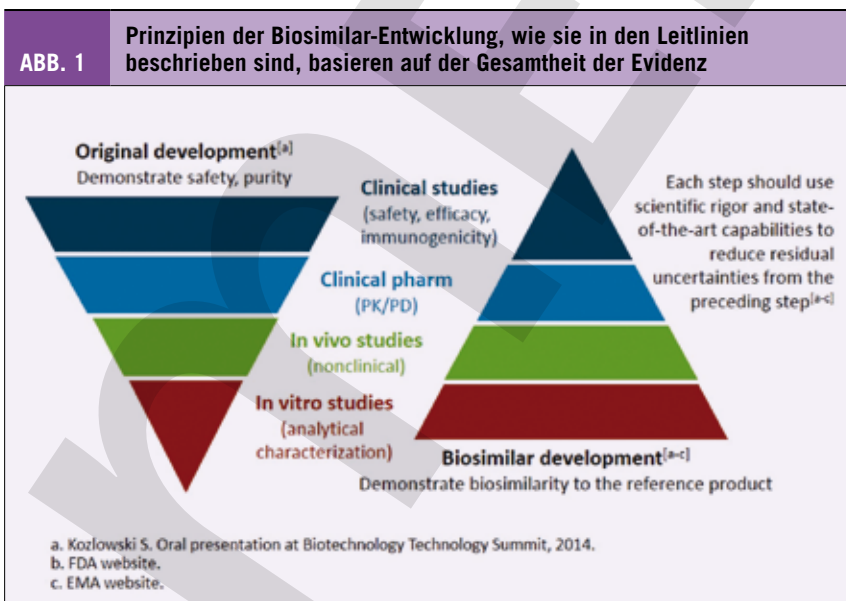
Bemerkenswert ist, dass diverse Biosimilars von den bewährten onkologischen Antikörpern z.B. in Indien bereits seit mehreren Jahren im Handel sind und dass hier bereits viele Firmen aktiv am Markt sind (Tab. 1). Zudem hat die WHO auf ihrer für die Welt essentiellen Medikamentenliste auch Rituximab und Herceptin angeführt.

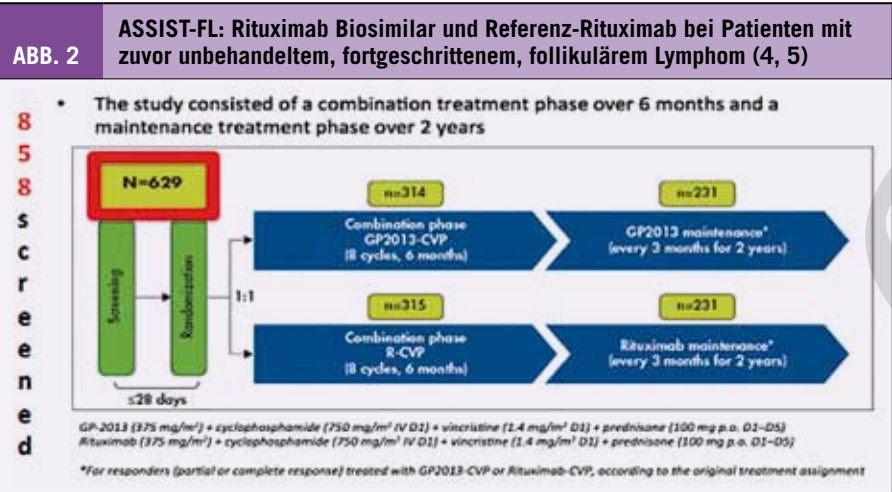
Zulassung von Biosimilars

Sowohl in der Substanz-Similarität, wie auch in der Wirk- und Verträglichkeits-Similarität sind klar vorgegebene hohe Auflagen zu erfüllen. Je nach Struktur-Komplexität der «Originators» sind auch entsprechende aufwändige präklinische Tests zu dokumentieren. Dabei gilt als Grundsatz, dass kleinste Abweichungen zum Originator in der gleichen Grössenordnung sein müssen, wie die Abweichungen des Originators selber in den verschiedenen Chargen des Präparates (1, 2). Wir sind uns im klinischen Alltag nicht immer bewusst, dass wir bei der Verabreichung der Antikörper immer kleinste Chargendifferenzen in Kauf nehmen, die gelegentlich auch dazu führen, dass ein Patient auf eine Antikörper-Infusion ungewöhnlich heftig reagiert und dann später wieder nicht mehr beim gleichen Präparat, jedoch von einer anderen Herstellungsladung.

Die Vorgehensweise im Zulassungsverfahren eines Biosimilars im Vergleich zum Originator ist in der Abbildung 1 gut nachvollziehbar dargestellt.

Bezüglich der klinischen Wirksamkeitsäquivalenz verlangen die Zulassungsbehörden eine grosse Vergleichsstudie mit dem Originator in einer der wichtigsten bewährten Indikationen. Ist diese Äquivalenz-Studie erfolgreich, kann





die ganze Breite der bereits zugelassenen Indikationen für dieses Krankheitsspektrum beansprucht werden. Im Folgenden werden wir dies am Beispiel von Rituximab kurz erläutern.

Biosimilars von Rituximab

Rituximab war 1998/99 der erste therapeutische Antikörper mit breiter Anwendung in der Onkologie in der westlichen Welt und ist bis heute ein unverzichtbarer und auch kurativ wirkender «Blockbuster». So ist es nicht verwunderlich, dass viele westliche Firmen hier an Biosimilars arbeiten und einen Teil dieses Weltmarktes beanspruchen möchten und umso mehr als Mabthera auch bei nicht onkologischen Indikationen wie zB in der Rheumatologie und bei Autoimmunerkrankungen eine weite Verbreitung hat.

In der EU hat sich ein interessantes Phänomen bei der ersten Zulassung von Rituximab gezeigt, indem eine Firma (Celltrion) ihr neu zugelassenes Biosimilar für verschiedene Indikationen unter verschiedenen Namen zulassen liess. Was auf den ersten Blick verwirrend scheint, ist aber markttechnisch möglicherweise vorteilhaft, da nun für jede Indikation eine andere Marketing- und Preisstrategie gefahren werden kann, welche versicherungstechnisch nicht einfach zu umgehen ist. Dies ist angesichts der heissen aktuellen Preis-Nutzen-Diskussionen nicht unerheblich. Ein Hauptargument aller generischen Therapeutika ist ja, dass die Preise nun im Wettbewerb mit dem Originator und anderen Biosimilars sind. Da aber der Biosimilar Entwicklungsaufwand gegenüber herkömmlichen Generika wesentlich grösser ist, wird das Preisniveau nicht vergleichbar tief korrigieren.

Erstzulassung von Rituximab Biosimilar durch EMA

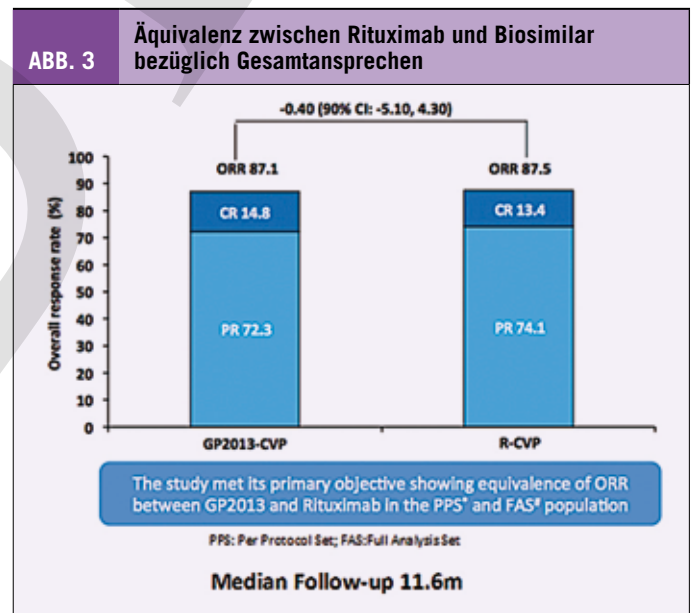
Im April 2017 wurde von der EMA die erste Zulassung eines Biosimilars von Rituximab ausgesprochen. Für die onkologische Indikation wurde eine grosse internationale Phase-3-Studie bei follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen in der Erstlinienbehandlung eingereicht (Abb 2).

Dabei ist zu bemerken, dass solche Studien ja für die forschenden Kliniken nicht so attraktiv sind, da sie keine therapeutische Innovation beinhalten. So ist auch in diesen Studien bemerkenswert, dass die Rekrutierung der Patienten eher in «ärmeren» Ländern erfolgt und die Daten- und Behandlungsqualität gut dokumentiert und nachgeprüft werden muss.

Diese im Lancet Hematology prominent publizierte Studie (5) zeigte, dass dieses Biosimilar sich klinisch absolut bewährt hat und als genügend «similar» in allen relevanten klinischen Aspekten zugelassen werden kann (Abb. 3). Mit diesem formalen Äquivalenznachweis für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem NHL wird aber grundsätzlich auch die Indikationszulassung für die ganze bereits bestehende Zulassungsbreite für CD20 positive maligne Lymphome erreicht sofern die Firma diese nicht selbst einschränkt.

Schlussbemerkungen

Die sogenannte «Patentklippe» welche nun vielen therapeutischen Antikörpern bevorsteht wird Bewegung in unser therapeutisches Armamentarium bringen und damit auch einige Probleme auslösen. So wird die Frage des Wechsels vom Originator zum Biosimilar und umgekehrt häufig gestellt werden und wird pragmatisch zu lösen sein wie dies die Rheumatologen bereits in eigenen Studien gezeigt haben. Auch ist die Patientenseite nicht zu vernachlässigen, da Patientenbefragungen darauf hinweisen, dass die Wahrnehmung von Biosimilars nicht unproblematisch ist. Patienten befürchten offenbar häufig, dass sie nun ein billigeres und damit auch schlech-



TAB. 1 Beispiele von Rituximab Biosimilars in verschiedenen Entwicklungsländern (3)

Rituximab	ABP 798	Amgen
	BCD-020	BIOCAD
	GP2013	Novartis, Basel, Switzerland
	MabionCD20	Mabion, Konstanyń Łódzki, Poland
	MK-8808	Merck, Kenilworth, NJ
	PF-05280586	Pfizer
	RTXM83	mAbxience, Lugano, Switzerland

ter wirksames und verträgliches Präparat erhalten. Hier ist also noch Aufklärungsarbeit im Gespräch mit den Patienten zu leisten bevor ein Biosimilar eingesetzt wird. Dies dürfte sich aber bald einstellen und eine Selbstverständlichkeit werden. Verwirrung könnte auch die neue Namensgebung auslösen, wenn vermehrt indikationsbezogene gleiche Biosimilars unter vielen Namen auftauchen. Auch sind wir gespannt auf die zu erwartenden Preisentwicklungen und die nächsten Biosimilars wie z. B. der Antikörper Herceptin und Avastin.

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

Rosengartenstrasse 1d, 9000 St. Gallen
thomas.cerny@kssg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf
2. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: Non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
3. Chopra R, Lopez, G. Improving Access to Cancer Treatments: The Role of Biosimilars. *J Glob Oncol* 2017;3(5):596-610
4. Jurczak W et al. Abstract 1809, presented at the 58th ASH, San Diego, 3.-6.12.2016
5. Jurczak W et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol* 2017;4(8):e350-e361

Messages à retenir

- ◆ Biosimilars von therapeutischen Antikörpern, dürfen als umfassend und hochwertig geprüfte und klinisch dem Original ebenbürtige Alternativen angesehen werden
- ◆ Ein Wechsel zu einem Biosimilar muss den Patienten aber gut erklärt werden, damit sie nicht durch das Vorurteil belastet sind, dass es sich um minderwertige, da billigere Antikörper handelt.
- ◆ Biosimilars müssen auch in der Pharmakovigilanz von uns wie Originalpräparate gut beobachtet werden, damit unerwartete präparatebezogene Effekte frühzeitig bemerkt werden können.
- ◆ Die EMA zieht nach 10 Jahren Erfahrung mit zugelassenen Biosimilars eine sehr positive Bilanz und musste in keinem Fall ein Biosimilar vom Markt nehmen.

Take-Home Message

- ◆ Les biosimilaires d'anticorps thérapeutiques peuvent être considérés comme des alternatives qui ont été testées de façon exhaustive et qualitative et qui sont cliniquement équivalentes à l'original.
- ◆ Cependant, un changement vers un biosimilaire doit être bien expliqué aux patients, afin qu'ils ne soient pas accablés par le préjugé que les anticorps sont inférieurs, car ils sont moins chers.
- ◆ Les biosimilaires doivent également être bien observés en pharmacovigilance, comme les préparations originales, afin que des effets inattendus liés au médicament puissent être détectés à un stade précoce.
- ◆ Après 10 ans d'expérience avec des biosimilaires approuvés, l'EMA tire un bilan très positif et n' a jamais eu à retirer un biosimilaire du marché.