

### Rheumatologie und Dermatologie

Biosimilars für eine nachhaltige und wirtschaftliche Versorgung der Patienten

Quelle: Lunch-Symposium „Biosimilars 2.0 in der Rheumatologie: Ein Update – status quo, quo vadis?“, im Rahmen des 45. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 8. September 2017, Stuttgart; Veranstalter: Hexal AG, Holzkirchen

# Rheumatologie und Dermatologie: Biosimilars für eine nachhaltige und wirtschaftliche Versorgung der Patienten

Seit Juni 2017 erweitern 2 neue Biosimilars das Therapiespektrum in der Rheumatologie und Dermatologie: Das Etanercept-Biosimilar (Erelzi®) wurde für alle Indikationen des Referenzpräparates zugelassen – darunter z. B. rheumatoide Arthritis (RA), axiale Spondyloarthritis und Psoriasis [1]. RA-Patienten, die von einer Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Blockade nicht hinreichend profitieren, können jetzt mit dem Rituximab-Biosimilar Rixathon® behandelt werden [2]. Bei der Zulassung von Biosimilars müssen die Hersteller – wie z. B. der Pionier in der Biosimilar-Entwicklung Hexal – strenge Anforderungen erfüllen. Als gleichwertige Alternative zum jeweiligen Referenzpräparat stellen Biosimilars eine nachhaltige und wirtschaftliche Versorgung der Patienten sicher.

Biosimilars sind biotechnologisch hergestellte Folgepräparate von Biologika („Referenzpräparate“), deren Patent abgelaufen ist. „Biosimilars werden nach höchsten wissenschaftlichen Standards entwickelt und mittels strenger regulatorischer Vorgaben zugelassen. Sie sind 'essentially the same' wie das jeweilige Referenzpräparat, unterliegen aber als komplexe biologische Arzneimittel wie das Referenzpräparat einer natürlichen inhärenten Variabilität und sind daher klar von Generika abzugrenzen“, erklärte die Biostatistikerin Heike Wöhling, PhD, Holzkirchen.

## Strenge Kontrollen

Ein zugelassenes Biosimilar und sein Referenzpräparat weisen die gleiche Aminosäuresequenz und Primärstruktur des Proteins auf. Eine vollständige Übereinstimmung wie bei niedrigmolekularen Generika gibt es jedoch bei Biologika nicht. Grund dafür ist die natürliche Variabilität von Glykoproteinen. Selbst bei gleichbleibendem Herstellungsprozess gibt es Differenzen von

Charge zu Charge, sowohl beim Referenzpräparat als auch bei einem Biosimilar. Die minimalen Unterschiede sind jedoch unproblematisch, solange sie keine klinische Relevanz haben. Die Herausforderung besteht darin, die Variationen in einem definierten Variabilitätskorridor konstant zu halten. Dies wird von der Zulassungsbehörde streng kontrolliert.

## Biosimilarzulassung – ein Gütesiegel

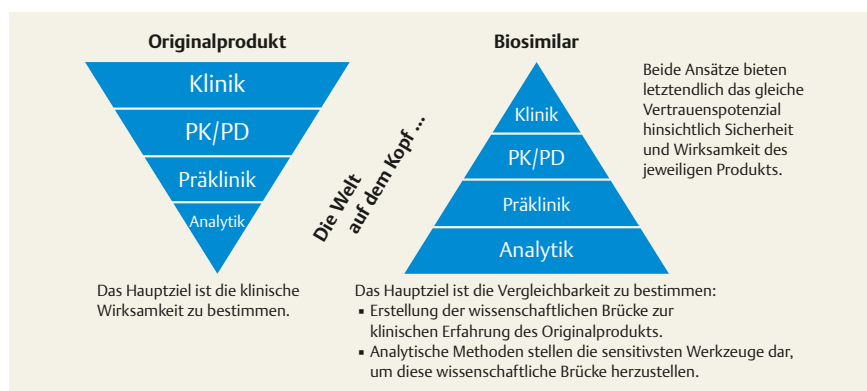
Bei der Zulassung eines Erstanbieterpräparates liegt der Fokus auf der grundlegenden Untersuchung des klinischen Effektes – der Wirksamkeit und Sicherheit des Biologikums. Der Anbieter eines Biosimilars muss dagegen „nur“ dessen Vergleichbarkeit mit dem Originalpräparat beweisen. Dem entsprechend wurde das Biosimilar-Konzept entwickelt (► **Abb. 1**). Moderne analytische Methoden liefern dabei aussagekräftige Analysen und Daten, die die wissenschaftliche Brücke zu den klinischen Erfahrungen

des Erstanbieters bilden. Ziel ist es, ein Biosimilar zu entwickeln, das über dasselbe Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit verfügt wie der Erstanbieter (Referenzpräparat).

## Phase-III-Studie mit sensitivem Endpunkt

Basis der Zulassung eines Biosimilars sind eine exakte Analytik für die biologische und physikochemische Charakterisierung des Proteins sowie präklinische Studien. Zur klinischen Bestätigung sind Wöhling zufolge außerdem Pharmakokinetik (PK)-Studien unverzichtbar, Pharmakodynamik (PD)-Studien würden durchgeführt, wann immer geeignete PD-Parameter verfügbar sind. In der Regel fordern die Zulassungsbehörden darüber hinaus eine klinische Studie der Phase III zur Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität in einer der für das Referenzpräparat zugelassenen Indikation.

Wöhling betonte, dass in der Phase-III-Studie Endpunkte und Studienpopulationen ausreichend sensitiv für die Feststellung etwaiger klinisch relevanter Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzpräparat sein müssen. Für eine für die Zulassung eines Biosimilars geeignete („sensitive“) Phase-III-Studie würde u. a. ein klinisch relevanter primärer Endpunkt (z. B. PASI [Psoriasis Area and Severity Index]-75-Ansprechen, DAS28 [Disease Activity Score]) gewählt, bei dem ein starker Wirkeffekt erwartet werden könnte, erläuterte Wöhling. So könnten selbst kleinste Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzpräparat aufgedeckt werden, falls diese existierten. Der Nachweis der Vergleichbarkeit erfolge mit Hilfe von 90- bzw. 95%-Konfidenzintervallen sowie spezifischen Margins (Äquivalenzgrenzen), so Wöhling weiter. Margins definieren einen Akzeptanzbereich für Konfidenzintervalle, in denen Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzpräparat als zufällig angesehen werden und keine klinische Relevanz haben. Der Einschluss einer immunkompetenten Population ermöglicht darüber hinaus die Überprüfung der potenziellen Immunogenität des Biosimilars. Wenn die Ver-



► **Abb. 1** Vergleich des Entwicklungsansatzes: Beim Originalpräparat liegt der Fokus auf dem Beleg von klinischer Wirksamkeit und Sicherheit, beim Biosimilars steht der Beleg der Vergleichbarkeit im Vordergrund. Basis dafür sind moderne analytische Methoden.

gleichbarkeit von Biosimilar zu Referenzpräparat in allen analytischen, präklinischen und klinischen Untersuchungen bestätigt sei, ist die wissenschaftliche Begründung für die Extrapolation auf weitere Indikationen des Referenzpräparates gegeben („Totality of Evidence“), schloss Wöhling.

## Etanercept-Biosimilar: EGALITY-Studie

Im Juni 2017 wurde das Etanercept-Biosimilar Erelzi® von der europäischen Arzneimittelagentur EMA zugelassen [3]. Entscheidender Bestandteil des Zulassungsdossiers war die konfirmatorische Phase-III-Studie EGALITY [4]. Dabei wurde die Psoriasis als sensitive Indikation gewählt, da zum einen der erwartete Wirkeffekt stark ausgeprägt ist um evtl. Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzpräparat zu detektieren, und zum anderen Psoriasis-Patienten i. d. R. eine hohe Immunkompetenz aufweisen (geringere Beeinflussung durch immunsupprimierende Co-Medikationen wie z. B. MTX bei Patienten mit RA).

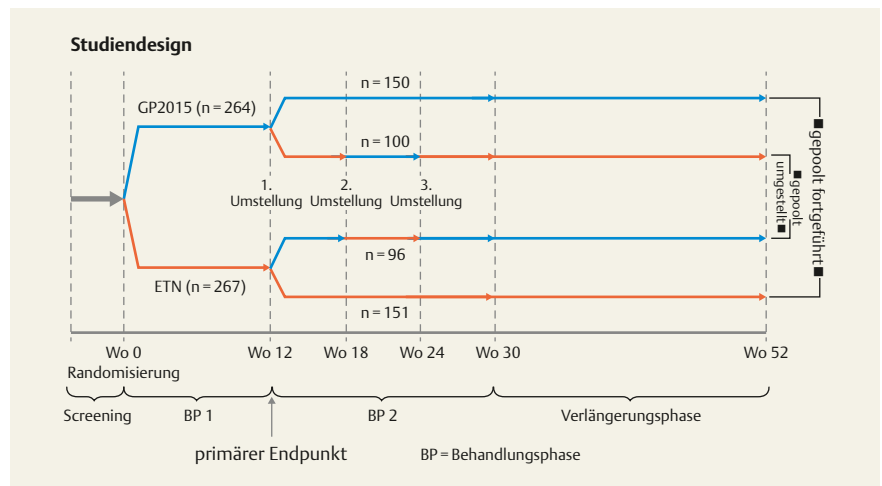
Im Rahmen der von Prof. Diamant Thaçi, Lübeck, präsentierten Studie mit einem innovativen Multi-Crossover-Design (► **Abb. 2**) erhielten 531 Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis litten, entweder das Etanercept-Biosimilar GP2015 oder das Referenzpräparat Enbrel® (1. Behandlungsphase [BP] bis Woche 12: 2 x/Woche 50 mg s. c. GP2015 oder Enbrel® [ETN]; dann für die 2. BP neue Randomisierung der Patienten mit PASI-50-Ansprechrates nach Woche 12: entweder GP2015 oder ETN wie in 1. BP oder 3-maliger Wechsel für je 6 Wochen zwischen GP2015/ETN/GP2015 bzw. ETN/GP2015/ETN mit je 50 mg s. c. 1 x/Woche). Die klinische Äquivalenz des Biosimilars zum Referenzpräparat wurde im primären (PASI-75-Ansprechen in Woche 12) und allen sekundären Endpunkten bestätigt (► **Abb. 3**) [4]. Auch das Sicherheitsprofil beider Präparate war vergleichbar, es wurden keine neuen oder unerwarteten sicherheitsrelevanten Aspekte beobachtet. Insbesondere die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern war niedrig, betonte Thaçi. Durch das Multi-Crossover-Design konnte zudem gezeigt werden, dass ein (auch mehrfacher) Wechsel zwischen Referenzpräparat und Biosimilar keinen klinisch relevanten Einfluss auf Wirksamkeit, Sicherheit und Im-

munogenität hat. Nur die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle war unter dem Biosimilar mit 8,5% niedriger als unter dem Referenzpräparat mit 15,8% [4]. Aufgrund der validen Daten des Äquivalenznachweises und einer fundierten wissenschaftlichen Begründung erfolgte die Extrapolation von der klinisch geprüften dermatologischen (sensitiven) Indikation Psoriasis auf weitere Indikationen des Referenzpräparates (► **Kasten**). Entsprechend wurde das Etanercept-Biosimilar auch für rheumatologische Erkrankungen wie RA, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondylarthritis zugelassen [3].

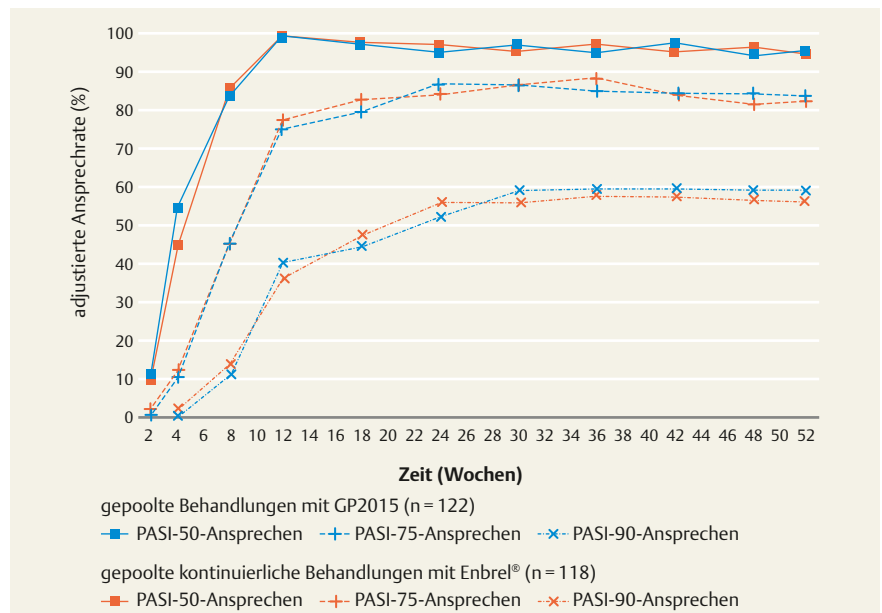
## Rituximab-Biosimilar: ASSIST-RA-Studie

Sprechen RA-Patienten nicht hinreichend auf eine Behandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren an, kann der chimäre CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt werden, erklärte Prof. Klaus Krüger, München. Rituximab bewirkt eine Depletion von B-Zellen, die den Entzündungsprozess bei RA fördern und chronifizieren können. Mit Rixathon® wurde ein zweites Rituximab-Biosimilar von der EMA zugelassen.

Die Bioäquivalenz des neuen Rituximab-Biosimilars zum Referenzpräparat wurde



► **Abb. 2** Die EGALITY-Studie wurde in einem innovativen Mehrfach-Cross-over-Design durchgeführt; mod. nach [4].



► **Abb. 3** Die mittlere Veränderung des PASI war unter Biosimilar und Referenzpräparat über die gesamte Studiendauer nahezu identisch; mod. nach [4].

## ZUSATZINFORMATION

## Extrapolation der Indikationen – kein Automatismus

Bestehen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzpräparat, kann bei fundierter wissenschaftlicher Begründung und unter der Annahme, dass sich dasselbe Molekül in allen Indikationen des Referenzpräparates und in allen Patientengruppen gleich verhält, von der klinisch geprüften (sensitiven) Indikation auf weitere Indikationen des Referenzpräparates extrapoliert werden [5]. Es gibt jedoch keine automatische Extrapolation: Jede Indikation muss durch eine eigene wissenschaftliche Begründung unterstützt und von den Regulierungsstellen (EMA, FDA) im Einzelfall bewertet und zugelassen werden [6]. Die Demonstration der „Gleichheit“ des Biosimilars zum Referenzpräparat erfolgt dabei auf Basis der Gesamtheit der verfügbaren Daten.

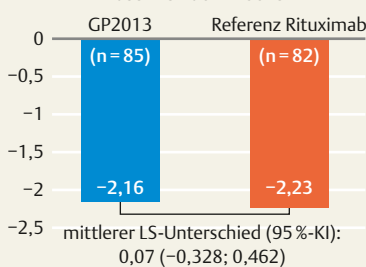
mit der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen ASSIST-RA-Studie bei erwachsenen Patienten mit aktiver RA nachgewiesen [7]. Die prospektive, randomisierte, doppelblinde Phase-I/II-Studie schloss 312 Patienten ein, deren RA unter einer Therapie mit Standard-DMARDs und bis zu 3 TNF $\alpha$ -Inhibitoren refraktär war oder die die vorherigen Therapien nicht vertragen hatten. Sie erhielten entweder das neue Rituximab-Biosimilar oder ein Referenzpräparat (MabThera<sup>®</sup>), jeweils 1000 mg i. v. an Tag 1 und 15. Nach Woche 24 erfolgte eine Datenanalyse, falls nötig wurde ein 2. Therapiezyklus angeschlossen (Sicherheits-Follow-up bis 24 Wochen nach letzter Infusion). Die abschließende Datenanalyse fand nach maximal 1,5 Jahren statt. Die Auswertung zeigte bei vergleichbaren pharmakokinetischen Profilen auch eine Äquivalenz hinsichtlich der peripheren B-Zell-Depletion. Darüber hinaus war das Biosimilar den Referenzpräparaten (MabThera<sup>®</sup> in EU; Rituxan<sup>®</sup> in US) hinsichtlich der Verbesse-

rung der Krankheitsaktivität innerhalb der ersten 24 Wochen – gemessen mittels DAS28 und CRP – nicht unterlegen (► **Abb. 4**). Es traten gleich viele (schwere) Nebenwirkungen und potenziell infusionsbedingte Reaktionen auf. Unter dem Referenzpräparat (MabThera<sup>®</sup>) entwickelten 21,4% Anti-Drug-Antikörper, während es in der Biosimilargruppe nur 11% waren [7]. Die für die Zulassung des Rituximab-Biosimilars erforderliche Phase-III-Studie erfolgte bei onkologischen Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (ASSIST-FL) [8]. Aufgrund desselben Wirkmechanismus (B-Zell-Depletion) konnte die Zulassung auf weitere Indikationen – RA, Wegnersche Granulomatose mit mikroskopischer Polyangiitis sowie chronisch lymphatische Leukämie (CLL) – extrapoliert werden, so Krüger [2].

## Leitlinien der AkdÄ

Die guten Biosimilar-Studiendaten stehen im Einklang mit den Einschätzungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Sie betont in ihren im August 2017 erschienen Leitlinien, dass in den mehr als 10 Jahren seit der Einführung des ersten Biosimilars für kein einziges der insges. 38 verfügbaren Präparate ein relevanter Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit oder der Art, Schwere bzw. Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum jeweiligen Referenzarzneimittel gezeigt worden wäre. Sowohl Erelzi<sup>®</sup> als auch Rixathon<sup>®</sup> sind bereits in die neue AkdÄ-Leitlinie sowie in die europäischen Empfehlungen zum Einsatz von Biosimilars zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen aufgenommen worden [9, 10].

## Veränderung des DAS28 gegenüber Baseline nach Woche 24



► **Abb. 4** Die Verbesserung des DAS28 war unter dem Rituximab-Biosimilar und dem Referenzpräparat vergleichbar gut; mod. nach [7].

## Einsparpotenzial

Biologika haben in der Rheumatologie und Dermatologie einen hohen Stellenwert. Biosimilars können so als wirtschaftliche und gleichwertige Alternative zu den Erstanbieterprodukten zu erheblichen Einsparungen im Gesundheitswesen beitragen.

Als einziger Anbieter in Deutschland hat Hexal als Teil der globalen Sandoz-Gruppe inzwischen 5 zugelassene Biosimilars im Portfolio und damit seine Rolle als Biosimilar-Experte ausgebaut. Das Unternehmen verfügt darüber hinaus über eine gut gefüllte Biosimilar-Pipeline.

## Literatur

- [1] Fachinformation Erelzi<sup>®</sup>, Stand Juni 2017
- [2] Fachinformation Rixathon<sup>®</sup>, Stand Juni 2017
- [3] [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004192/human\\_med\\_002112.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004192/human_med_002112.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Letzter Aufruf am 3.7.2017]
- [4] Griffiths CEM et al. Br J Dermatol 2017; 176: 928–938
- [5] Weise M et al. Blood 2014; 124: 3191–3196
- [6] Weise M et al. Blood 2012; 120: 5111–5117
- [7] Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2017; 0: 1–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211281
- [8] Jurczak W et al. Lancet Haematol 2017; 4: e350–e361
- [9] Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 1. Auflage, Version 1.1, August 2017
- [10] Kay J et al. Ann Rheum Dis 2017; doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937

## Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift  
Aktuelle Rheumatologie

42. Jahrgang, Heft 6, Dezember 2017

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie.

Berichterstattung: Monika Walter, München

Redaktion: Carolin Tetzner, Stuttgart

Titelbild: ©molekuul.be - stock.adobe.com (TNF-alpha)

**Eine Sonderpublikation unterstützt von Hexal AG, Holzkirchen.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart