Biosimilare Nachahmerprodukte

Herausforderung für Onkologen

Biosimilars in onkologischer Hand – das ist nicht gerade eine Liebesbeziehung, da Ärztinnen und Ärzte wieder einmal zusätzliche Verantwortlichkeiten aufgesattelt bekommen, die mit zentraler Patienten-Versorgung wenig, aber viel mit externen Interessen und einem Mehr an Bürokratie zu tun haben. Prof. Stephan Schmitz, Vorstandsvorsitzender des Berufsverbandes der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (BNHO), Köln, beschrieb bei einer Fachtagung die wesentlichen Fakten, die alle niedergelassenen Krebsärzte kennen sollten, die die in Zukunft immer weiter wachsende Zahl von Biosimilars einsetzen werden. Wie von dem streitbaren BNHO-Vorsitzenden nicht anders zu erwarten, fand er zu manchen Aspekten höchst kritische Worte.

Zunächst erläuterte Schmitz die wesentlichen Unterschiede zwischen biosimilaren Biologika und Generika, angesichts derer die Notwendigkeit eines erheblichen Mehrs an Fachwissen in der Kollegenschaft besteht (1). Nur wirklich informierte Onkologen könnten letztlich über den Einsatz von Biosimilars in Abhängigkeit von jedem einzelnen individuellen Patienten frei entscheiden. Und damit auch dem Ansinnen entgegentreten, Biosimilars durch Apotheker substituieren zu lassen, wie das bei Generika zum Alltag geworden sei. Aus Sicht des BNHO, so der Vorsitzende, sollen seine kritischen Worte Krebsmediziner jedoch nicht entmutigen, biosimilare Produkte einzusetzen.

Entsprechend der wesentlichen Charakteristika der neuartigen Produkte sollte Klarheit über Themen wie Extrapolation, Substitution, Kennzeichnung, Nachverfolgbarkeit, Sicherheit oder Immunogenität bestehen. Im Praxisalltag sollten diese Aspekte hierarchisch klar geordnet sein: An erster Stelle stehen die Patientenanliegen und -rechte, dann die medizinischen Indikationen, die Pharmakovigilanz und Sicherheit und erst dann das Wirtschaftlichkeitsgebot.

Das merkwürdige Konstrukt der Extrapolation

Extrapolation: Entsprechend der Zulassungsverfahren für Biosimilars müssen Hersteller, anders als bei Generika, nachweisen, dass ein Biosimilar dem Original-Biologikum in Hinblick auf Qualität, biologische Aktivität, Sicherheit oder Wirksamkeit in hohem Maße ähnlich ist. Hierfür werden analytische, präklinische und klinische Untersuchungen durchgeführt. Als Nachweis fordert die EMA mindestens eine präklinische und eine klinische Studie. Wenn die European Medicines Agency (EMA) auf deren Grundlage die Biosimilarität für ein Nachahmerprodukt feststellt, kann das neue Produkt für alle Anwendungsbereiche des Originals zugelassen werden, weitere klinische Studien sind hierfür nicht notwendig. Dieses Verfahren wird „Extrapolation" genannt.

Von den vielen Einwänden, warum dieses Konstrukt Kritik hervorruft, erwähnte Schmitz nur die, älteren Onkologen noch erinnerliche unselige Off-Label-Diskussionen vergangener Zeiten. Bis zu grundlegenden Gerichtsurteilen wurden Ärzte damals gerne mit Regressprozessen überzogen, wenn sie Onkologika off label einsetzten. Genau das, was man damals, so Schmitz, nicht machen durfte, nämlich von der Wirksamkeit bei einer Indikation auf eine andere zu extrapolieren, werde jetzt gefordert (diese Verdrehung der Argumente finde übrigens heute wie damals weitgehend ohne wissenschaftliche Evidenz statt). Aus seiner Sicht ist es schon sehr „bemerkenswert", dass gesundheitspolitische Diskussionen offenbar nicht immer nur nach wissenschaftlichen Kriterien, sondern – möglicherweise – auch nach Kassenlage geführt werden. Aus informationeller Sicht sollten sich Onkologen deswegen immer wieder verdeutlichen, dass es zu jedem Biosimilar in der Regel eine gute klinische Studie zu einer zentralen Indikation gibt. Und, so betonte Schmitz: „Auch diese kritische Betrachtung heißt nicht, dass Onkologen nicht extrapolieren dürfen! Sie sollen nur wissen, was sie tun" (siehe Kasten).

Sicherheit: Einer der wichtigsten Sicherheitsbedenken bei Biosimilars aus EMA-Sicht ist die potenzielle Immunogenität der Nachahmerprodukte. Selbst wenn Biosimilars von den Zulassungsbehörden nach der Zulassung wie neue Wirkstoffe behandelt werden, ist das Wissen über das vorgesehene, bzw. notwendige Risikomanagement, weitere Sicherheitsstudien oder zusätzliche Überwachung im Rahmen der Pharmakovigilanz (schwarzes Dreieck) auch für die Verordner wichtig, um die Anwendungssicherheit zu optimieren.

Eine entscheidende Forderung von Schmitz ist dabei, dass die lückenlose Zurückverfolgung der Biosimilars zu gewährleistet ist. Beispielsweise dadurch, dass Onkologen auch den Handelsnamen und die Nummer der Herstellungscharge in der Patientenakte verlässlich dokumentieren, und nicht nur die INN-Bezeichnung (festgelegt in der EU-Richtlinie 2001/83/EG). Wer Verbraucherschutz auch im Gesundheitswesen so ernst nehmen will, wie zum Beispiel heute beim Umgang mit Asbest, sollte Sorgfaltspflichten und Verbraucherschutz bei Biosimilars im Interesse der Patienten genauso ernst nehmen. Die Forderung nach verantwortungsvoller Pharmakovigilanz sollte auch nicht aus wirtschaftlichen oder sonstigen Gründen kleingeredet werden, betonte Schmitz. Diese Gefahr sieht er bei einigen Institutionen im Gesundheitswesen, die sonst externe Evidenz meist bis auf die Spitze treiben, beispielsweise das IQWiG und andere. Ein systematisches Programm zur Pharmakovigilanz nach Biosimilar-Markteinführung, das wirklich diesen Namen verdient und das alle Erkenntnisse systematisch sammelt und auswertet, wird nach Erachten von Schmitz derzeit noch nicht aufgebaut.

Kernaussagen zu Biosimilars (nach Schmitz, 2017)

- Alle verordnenden Ärzte sollten den Unterschied zwischen Biosimilars und Generika kennen.
- Bei Biosimilars bestehen erhöhte Anforderungen an Pharmakovigilanz.
- Alle Ärzte sollen aktiv entscheiden können, ob sie Biosimilars oder Originalprodukte verordnen.
- Auf dem Rezept sollte der Handelsname verordnet werden.
- Bei der Verordnung ist sowohl der medizinische Aspekt als auch die Wirtschaftlichkeit (im Sinne des SGB V) zu berücksichtigen.
- Bestehende Arzneimittelvereinbarungen sollten berücksichtigt werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018

Biosimilars: „Luft zum Atmen lassen“

Substitution: Wenn der Arzt unter Berücksichtigung aller Faktoren die freie Entscheidung zum Einsatz von Biosimilars trifft, betont der BNHO-Vorsitzende, dann heißt dies auch, dass Biologika-Nachahmerprodukte nicht substituiert werden dürfen, wie dies in klinischen Bereichen durchaus zum Alltag gehöre. Und weiter: „Dies bedeutet natürlich auch, dass wir unsere Patienten vollumfänglich über die Biosimilar-Option aufklären müssen“. Natürlich gibt es ein Problem, wenn Patienten trotz vernünftiger Aufklärung, die Verwendung eines Biosimilars ablehnen. Dann sei das Recht des Patienten höher zu bewerten als das Wirtschaftlichkeitsgebot, was vor allem bei Kassenärzten extrem wichtig sei. Dies ist für Schmitz ein weiteres Argument, beim Musterrezept 16 immer den Handelsnamen aufzuschreiben.

Ärztliche Entscheidungsfreiheit: Bereits vor über zehn Jahren stellte die EMA fest, dass die Behandlungsentscheidung für einen Innovator oder für ein Biosimilar durch einen „qualifizierten Healthcare Professional“ erfolgen sollte (EMEA/74562/2006). Aus Sicht von Schmitz kann dies nur ein Arzt sein, selbst wenn dies nach Vision des GKV-Spitzenverbandes anders ablaufen sollte. Würde dies gesundheitspolitisch anders geregelt werden, ist nach seiner Auffassung der Gesetzgeber gefragt. Denn bei einer für Verbraucher und Patienten so fundamentalen Frage sollte nicht der G-BA oder andere Gremien alleine entscheiden. Arzneimittelvereinbarungen sind aus Sicht von Schmitz solange akzeptabel, solange sie „intelligent“ seien. Sie sollten aber immer genügend „Luft zum Atmen“ lassen, also die Entscheidungsfreiheit des Arztes erhalten. Extrem hohe Verordnungsquoten seien aus seiner Sicht faktisch eine Einschränkung.

Information und Wissen: Wenn Information und Wissen die Grundlage der ärztlichen Entscheidung zum Biosimilar-Einsatz ist, stellt sich die entscheidende Frage, woher denn diese Informationen kommen (sollen). Klar ist, dass die meisten Onkologen in Klinik oder Praxis derzeit ihr Wissen aus Sekundär- oder Tertiärliteratur beziehen. Allerdings sollte auch bekannt sein, dass bei der EMA alle entscheidungsrelevanten Primärinformationen und -daten vorhanden sind (European public assessment reports – EPAR). Selbst wenn die meisten Onkologen die umfangreichen Dokumente als Überforderung empfinden, so Schmitz. Eine weitere Informationsquelle sind die Fachinformationen, die jedoch daran kranken, dass sie nur Informationen zu den Originalprodukten enthalten – und keinen Hinweis auf eben diese Datenquelle.

Rainer Bubenzer, Berlin

Literatur

1. Niederwieser D, Schmitz S Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. Eur J Haematol 2011; 86(4): 277–288.

Quelle: Jahrestagung „Biosimilare Antikörper in der Onkologie“ am 5. September 2017, Berlin. Veranstalter: Euroforum Deutschland GmbH, Düsseldorf.

Drei Fragen an Prof. Stephan Schmitz

? Prof. Schmitz, gestatten Sie drei kurze Fragen: Der Einsatz von Biosimilars in der onkologischen Praxis erfordert einen deutlich erhöhten Informationsaufwand für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Wird dieser derzeit in irgendeiner Weise honoriert?
Schmitz: Nein.

? Sehen Sie zusätzliche bürokratische Hürden für den onkologischen Einsatz der Biosimilar-Antikörper im Vergleich zu den Originalen?
Schmitz: Was meinen Sie mit bürokratischen Hürden? Bis auf den erhöhten Aufklärungsbedarf sehe ich keine unüberwindlichen Hürden. Wenn der Handelsname auf dem Muster 16 steht, sollte die Rückverfolgung auch kein Problem sein.

? Wenn ein Biosimilar keinen medizinischen, sondern nur einen ökonomischen Vorteil hat, gibt es dann überhaupt gute Argumente im Arzt-Patienten-Gespräch für den Einsatz von Biosimilars, sei es initial oder bei einem Switch? Was sagen SIE Ihren PatientInnen in einer solchen Situation?
Schmitz: Das ist schwierig. Einen harten medizinischen Grund vom Original zum Biosimilar zu wechseln gibt es nicht. Es gibt den wirtschaftlichen Aspekt, der durchaus auch relevant ist. Bei Neueinstellungen sehe ich grundsätzlich bei Berücksichtigung der besonderen regulatorischen Anforderungen kein Problem, ein Biosimilar zu verordnen. Ein Switch ist schwieriger. Auch bei einem Original besteht in der Hämatologie oder Onkologie das intrinsische Risiko, dass die Therapie nicht wirkt.

Wenn man beispielsweise das Original-Rituximab im Rahmen einer Lymphomerkrankung als Erhaltungstherapie einsetzt, dann auf ein Biosimilar wechselt (Switch), und es danach zu einem Rezidiv kommt, könnte der Patient den Onkologen fragen, ob die Ursache vielleicht der Switch sei. Der Patient fragt dann, ob ich ihm klar zusichern kann, dass das Biosimilar identisch zu dem Original sei. Antwort: Das kann ich nicht zusichern. Nachfrage des Patienten: Warum haben Sie es denn dann eingesetzt? Antwort: Aus Kostengründen. Diese Situation ist mindestens schwierig. Ich empfehle allen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere bei einem geplanten Switch, die Patienten sehr ausführlich über die Besonderheiten der Biosimiliars aufzuklären.

Bildquelle: bhno.de

Prof. Stephan Schmitz, Köln

Das Interview führte Rainer Bubenzer, Berlin

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.