

Dr. Gabriele Haas  
Christoph Haeger

## Biopharmazeutika – medizinischer Fortschritt und Innovation zum Wohl des Patienten

Biopharmazeutika sind Arzneimittel, deren Wirkstoffe im Rahmen eines gentechnischen Herstellungsprozesses mit Methoden der DNA-Rekombination gewonnen werden. Dieser Herstellungsprozess unterscheidet sich grundsätzlich von der Synthese der Wirkstoffe chemischer Arzneimittel. Während ein chemischer Syntheseweg identisch kopiert werden kann, ist die Herstellung von Arzneimitteln aus gentechnisch veränderten Organismen wesentlich komplexer und resultiert darin, dass der Wirkstoff einzigartig bleibt und von einem anderen Hersteller nur nachgeahmt, aber nicht identisch reproduziert werden kann. Aus diesem Grund spricht man bei Nachahmerpräparaten von Biopharmazeutika von Biosimilars und nicht wie bei chemischen Medikamenten von Generika. In den nächsten Jahren werden etliche Biopharmazeutika ihre Exklusivität verlieren, so dass neue Biosimilars den bislang auf drei Arzneimittelgruppen beschränkten Biosimilar-Markt ergänzen dürften. Auch wenn hierdurch Kostenersparnisse für die Kostenträger zu erwarten sind, ist es insgesamt nicht möglich, eine Marktentwicklung valide zu prognostizieren.

>> Der Einsatz von Molekularbiologie, Biotechnologie und Gentechnik zur Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln hat die medikamentöse Therapie revolutioniert. Basierend auf diesen Techniken können Moleküle aus dem menschlichen Organismus „nachgebaut“ werden und damit schließlich krankheitsbedingt fehlende Botenstoffe, Enzyme oder andere Proteine ersetzen. Das erste rekombinant hergestellte Medikament wurde 1982 auf dem deutschen und US-amerikanischen Markt eingeführt: humanes Insulin zur Behandlung von Diabetes mellitus. Die rekombinante Herstellung von Insulin in großen Mengen ist ein wahrer Quantensprung. Zuvor musste Insulin mühsam in geringen Mengen aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen oder Rindern gewonnen werden, und Immunreaktionen gegen dieses tierische Protein waren dabei nicht auszuschließen. Auch war damals schon absehbar, dass mit dieser Produktionsmethode der weltweit steigende Insulinbedarf langfristig gar nicht zu decken wäre.

Insulin ist aber nur ein Beispiel dafür, dass Biopharmazeutika inzwischen unverzichtbar geworden sind. Mit mittlerweile mindestens 156 in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, in denen 117 verschiedene, rekombinant hergestellte Wirkstoffe enthalten sind, wurden viele Durchbrüche in der Medizin erreicht. Sie haben die Therapie in vielen Anwendungsgebieten mit hohem medizinischen Bedarf revolutioniert und häufig erstmalig überhaupt möglich gemacht. Wichtige Anwendungsgebiete sind unter anderem Diabetes (Insuline), Multiple Sklerose und Rheumatoide Arthritis (Immunmodulatoren, Antikörper), Krebserkrankungen (u.a. monoklonale Antikörper), angeborene Stoff-

### Zusammenfassung

Biopharmazeutika stellen einen Quantensprung in der Medizin dar und haben die Therapie vieler Erkrankungen revolutioniert oder überhaupt erst möglich gemacht. Da gentechnisch hergestellte Arzneimittel nicht wie chemische Moleküle kopiert werden können, spricht man bei biopharmazeutischen Nachahmerprodukten nicht von Generika, sondern von Biosimilars. Letztendlich sind diese Moleküle dem Original lediglich ähnlich, aber eben nicht gleich. In den nächsten Jahren werden etliche Biopharmazeutika ihre Exklusivität verlieren, so dass neue Biosimilars den bislang auf drei Arzneimittelgruppen beschränkten Biosimilar-Markt ergänzen dürften. Auch wenn hierdurch Kostenersparnisse für die Kostenträger zu erwarten sind, ist es insgesamt nicht möglich, eine Marktentwicklung valide zu prognostizieren. Bestrebungen, den Marktzugang für Biosimilars, z.B. über Verordnungsquoten, zu erleichtern, sind aus Kostensicht vielleicht sinnvoll. Gleichzeitig darf die Patientensicherheit jedoch nicht aus dem Auge verloren werden.

### Schlüsselwörter

Biopharmazeutika, Biosimilars, Patientensicherheit, Arzneimittelkosten

wechsel- und Gerinnungsstörungen (Enzyme, Gerinnungsfaktoren), Anämie bei Niereninsuffizienz oder Krebs (Epoetine), Minderwuchs (Wachstumsfaktoren), Schlaganfall und Herzinfarkt (Thrombolytika), Osteoporose (Peptidhormone, monoklonale Antikörper) sowie Schutzimpfungen (Antigene z.B. gegen die Erreger von Gebärmutterhalskrebs und Hepatitis B).

### Eigener Zulassungsweg für Biosimilars aufgrund komplexer Produktionsprozesse

Die gentechnische Herstellung von Arzneimitteln ist aufgrund der beteiligten Prozesse und Verfahren sowie der Größe der Moleküle sehr

Arzneimittelgruppe	ATC*	Indikationsbeispiele
Insuline, Glucagon	A10C, A10S, H4B	Diabetes
Enzyme und Inhibitoren	A16A, B2C, M4A	Autoimmunkrankheiten, Stoffwechselstörungen/Gen-Defekte, Krebs
Antithrombotika/ Fibrinolytika	B1C, B1D, B1E	Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall
Gerinnungsfaktoren	B2B, B2D	Hämophilie
Thrombozyten-R-Agonist	B2E	Störungen im Blutbild (Thrombozytopenien)
Epoetine	B3C	Nierenleiden, Blutarmut bei Nierenleiden, Krebserkrankungen
Sexualhormone	G3G	Unerfüllter Kinderwunsch
Wachstumshormone, andere Hormone und Antagonisten	H4C, H1C, H4E	Hormonelle Wachstumsstörungen v.a. bei Kindern, Knochenschwund (Osteoporose)
Immunmodulatoren, Zytokine und andere Immunologika und Wachstumsfaktoren	H4C, H1C, H4E	Krebs, Multiple Sklerose, Hepatitis, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
Antikörper und -derivate	J5B, L3B, L3A, M1C, V3D	Krebs, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Multiple Sklerose, Knochenschwund (Osteoporose), Asthma, Altersblindheit (AMD)
Impfstoffe	D5B, L1X, J6H, L4B, M1C, M5B, R3X, S1P	Prävention von u.a. Hepatitis B, Gebärmutterhalskrebs

**Tab. 1:** Übersicht über Biopharmazeutika in wichtigen Arzneimittelgruppen, die bei vielen Krankheiten bedeutende medizinische Fortschritte gebracht haben. Legende: \*ATC = „Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“ der WHO.

komplex. Darüber hinaus handelt es sich bei Biopharmazeutika um Proteine, bei denen nicht nur die Aminosäure-Sequenz für die Funktion von Bedeutung ist, sondern auch die dreidimensionale Struktur sowie posttranslationale Modifikationsmuster wie beispielsweise Glykosylierungen. Aufgrund intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeit erreichten in den vergangenen Jahren immer mehr Biopharmazeutika den Patienten und führten zu bedeutenden medizinischen Fortschritten. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Arzneimittelgruppen findet sich in Tabelle 1. Die Entwicklung der monoklonalen Antikörper (mAb), die ungefähr 25 Mal größer sind als einfache Proteine wie Insulin, ist hierbei besonders hervorzuheben. Mit den mAbs ist die Medizin Paul Ehrlichs Traum der zielgerichteten Therapie („The magic bullet“) ein Stück näher gekommen. In Tabelle 2 sind alle bis heute zugelassenen mAbs aufgeführt.

Mit dem Ablauf der Marktexklusivität der ersten Biopharmazeutika wie den Somatotropinen, Filgrastimen und Epoetinen kamen in Europa seit 2006 einige Biosimilars auf den Markt. Am Beispiel des Insulins hat die Erfahrung gezeigt, dass die Entwicklung eines Biosimilars große Herausforderungen mit sich bringt. Bereits zwei Mal sind entsprechende Zulassungsanträge aufgrund von Fragen der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) insbesondere zur Herstellung sowie Wirksamkeit zurückgenommen worden.

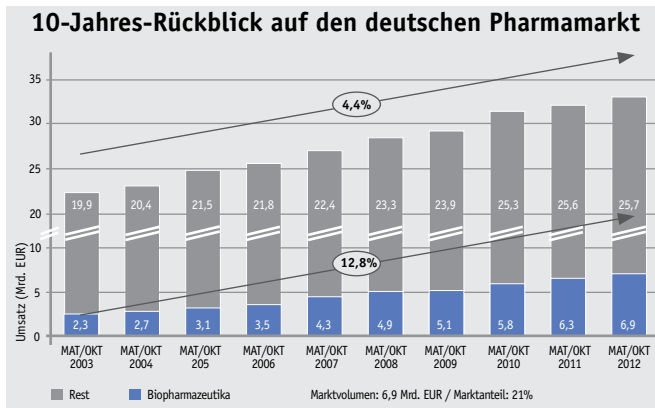
Biosimilars können aufgrund des nicht vollständig reproduzierbaren Herstellungsprozesses lediglich ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem Originalpräparat sein. Entsprechend wurde für Biosimilars auch ein separater Zulassungsprozess in Europa vorgeschrieben, der sich von einer generischen Zulassung deutlich unterscheidet, aber längst nicht so umfänglich ist wie bei einem Originalprodukt. Letztendlich geht es also um den Nachweis der „Similarity“. Dabei kann für die Zulassung eines Biosimilars zum Teil auf die Daten für das Original Bezug genommen werden, so dass die Entwicklungskosten insgesamt geringer ausfallen. Zulassungsanträge von Biosimilars müssen in Europa ausführliche vergleichende Daten zur Qualität sowie nicht-klinische und klinische Daten umfassen, um zu zeigen, dass ein Biosimilar pharmazeutisch und klinisch im Vergleich zu dem jeweiligen Originalprodukt ähnlich ist.

Die EMA sagt dazu, dass bei der Zulassung eines Biosimilars für dieses Produkt nachzuweisen ist, „dass seine Variabilität sowie etwaige Abweichungen zwischen diesem und seinem Referenzarzneimittel keine Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit haben“. Dabei wird nicht die Wirksamkeit eines Biosimilars per se geprüft. Die EMA dazu: „Die Studien zur Qualität umfassen umfangreiche Vergleiche der Struktur und der biologischen Aktivität ihrer Wirkstoffe, während mit den Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen werden muss, dass im Hinblick auf deren Nutzen und Risiken, einschließlich des Risikos für Immunreaktionen, keine bedeutsamen Unterschiede bestehen.“<sup>1</sup>

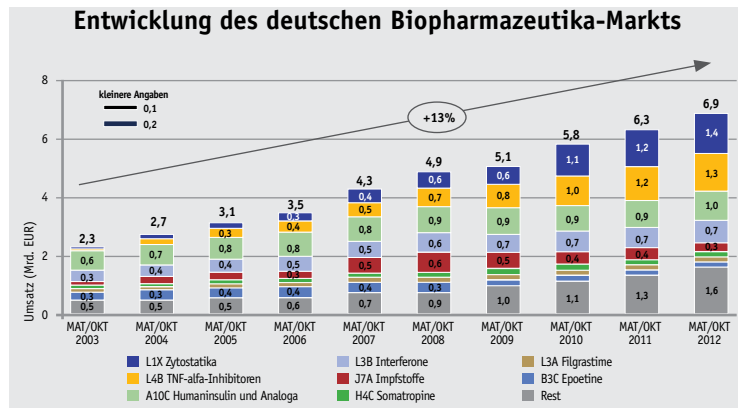
Es erscheint angemessen und im Hinblick auf die Patientensicherheit ausgesprochen relevant, diese hohen Zulassungsstandards aufrecht zu erhalten. Dies sollte im Interesse aller - inklusive der Biosimilar-Anbieter - sein, da der Erfolg der Biosimilars auf Vertrauen basiert und insbesondere darauf, dass kein Sicherheitsdefizit bei einem Präparat das ganze Marktsegment in Misskredit bringt. Insofern ist die Option in der derzeit als Entwurf vorliegenden sogenannten „Overarching Guideline“ der EMA (Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/049)<sup>2</sup>, die Ähnlichkeit unter besonderen Umständen basierend auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zu zeigen, äußerst kritisch zu sehen.

mAb*	Erstzulassung	Indikationen (Beispiele)
Abciximab (ReoPro)	Mai 95	(1) Vermeidung ischämischer kardialer Komplikationen bei perkutaner Koronarintervention (2) Instabile Angina pectoris
Rituximab (Mabthera)	Juni 98	(1) Non-Hodgkin Lymphom (NHL) (2) Chronische lymphatische Leukämie (CLL) (3) Rheumatoide Arthritis
Basiliximab (Simulect)	Oktober 98	Prophylaxe der akuten Nierentransplantatabstoßung
Infliximab (Remicade)	August 99	(1) Rheumatoide Arthritis (2) Morbus Crohn (3) Colitis ulcerosa (4) Ankylosierende Spondylitis (5) Psoriasis
Palivizumab (Synagis)	August 99	Prävention von Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern
Trastuzumab (Herceptin)	August 00	(1) Brustkrebs (2) Metastasiertes Magenkarzinom (MGC)
Adalimumab (Humira)	September 03	(1) Rheumatoide Arthritis (2) Morbus Crohn (3) Colitis ulcerosa (4) Ankylosierende Spondylitis (5) Psoriasis
Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin)	Januar 04	(1) Follikuläres Lymphom (2) Rezidivierendes oder refraktäres CD20-positives follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ
Cetuximab (Erbix)	Juni 04	(1) Kolorektalkarzinom (2) Plattenepithelkarzinom im Kopf und Halsbereich
Bevacizumab (Avastin)	Januar 05	(1) Metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom (2) Brustkrebs (3) NSCLC (4) Nierenzellkarzinom (5) Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom
Natalizumab (Tysabri)	Juni 06	Multiple Sklerose (MS)
Abatacept (Orencia)	Mai 07	Rheumatoide Arthritis
Panitumumab (Vectibix)	Dezember 07	Kolorektales Karzinom
Tocilizumab (RoActemra)	Januar 09	Rheumatoide Arthritis
Ustekinumab (Stelara)	Januar 09	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis
Canakinumab (Ilaris)	Oktober 09	(1) Cryopyrin-assoziiertes periodische Syndrom (CAPS) (2) Gichtarthritis
Certolizumab pegol (Cimzia)	Oktober 09	Rheumatoide Arthritis
Golimumab (Simponi)	Oktober 09	Rheumatoide Arthritis
Ofatumumab (Arzerra)	April 10	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
Denosumab (Prolia)	Mai 10	Osteoporose
Belatacept (Nulojix)	Juni 11	Prophylaxe der akuten Nierentransplantatabstoßung
Belimumab (Benlysta)	Juni 11	Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
Ipilimumab (Yervoy)	Juni 11	Melanom
Brentuximab vedotin (Adcetris)	Oktober 12	(1) CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) (2) Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)

**Tab. 2:** Mit der Entwicklung der monoklonalen Antikörper (mAb) wurde Paul Ehrlichs Traum der zielgerichteten Therapie wahr; eine Liste der bis Februar 2013 in Europa zugelassenen mAbs. Legende: \*Die monoklonalen Antikörper LeukoScan (Sulesomab), Orthoclone Okt3 (Muromonab-CD3), Removab (Catumaxomab) sowie Scintimun (Besilesomab), die nicht mit Hilfe der Gentechnik hergestellt wurden, sind in dieser Übersicht nicht berücksichtigt. Die Nennung der mAbs erfolgte nach dem Datum der Erstzulassung.



**Abb. 1:** 10-Jahres-Rückblick auf den deutschen Pharmamarkt. Der Umsatz der Biopharmazeutika wuchs mit der zunehmenden Bedeutung der Präparate für die Therapie. Quelle: IMS Health (DKM + Pharmascope; 2003-2012; d.h. es wurde der Apotheken- und Krankenhausmarkt betrachtet auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU); der Zwangsrabatt der Hersteller nach §130a SGB V sowie weitere Rabatte sind nicht berücksichtigt).



**Abb. 2:** Entwicklung des deutschen Biopharmazeutika-Markts unterteilt nach Arzneimittelgruppen (ATC). Quelle: IMS Health (DKM + Pharmascope; 2003-2012; d.h. es wurde der Apotheken- und Krankenhausmarkt betrachtet auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU); der Zwangsrabatt der Hersteller nach §130a SGB V sowie weitere Rabatte sind nicht berücksichtigt) MAT/OKT 2012: Moving Annual Total NOV 2011 - OKT 2012, Umsatz Biopharmazeutika inkl. Biosimilars sortiert nach Umsatz der ATC Klasse (die fünf größten + Rest) in MAT/OKT 2012.

### Therapieentscheidung basierend auf medizinischer Abwägung

Unter der Voraussetzung, dass es zu einem Original noch keine Weiterentwicklungen mit Zusatznutzen für die Patienten gibt, und dass ein Biosimilar - bei gleicher Dosierung - keine bedeutsamen Unterschiede zum Originalpräparat aufweist und dabei günstiger ist, wäre der Einsatz von Biosimilars aus Kostengründen für unser Gesundheitssystem sinnvoll.<sup>3</sup> Da es sich aber im Gegensatz zu Generika hier nicht um ein identisches Produkt handelt, sollte man ausreichende Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit ergreifen wie bei anderen neu zugelassenen Biopharmazeutika auch.

Vor allem aber sollte bei der Therapieentscheidung die medizinische Rationale im Vordergrund stehen. Dabei sind zwei Aspekte zu beachten:

- 1) Ein freier Wettbewerb der verschiedenen Präparate ohne dirigistische Markteingriffe wie Ordnungsquoten, die einen Arzt in seiner Therapiefreiheit einschränken und
- 2) die Tatsache, dass Biosimilars stets langjährig etablierte Biopharmazeutika nachbilden, zu denen es mitunter schon Weiterentwicklungen oder gänzlich neue Therapieansätze gibt.

In jedem Fall sollten Ärzte abwägen, welche Vorteile der Einsatz eines Biosimilars oder des etablierten Originalpräparates bietet und ob nicht gegebenenfalls der medizinische Vorteil neuerer Präparate (Weiter- oder Neuentwicklungen) die höheren Kosten gegenüber einem Biosimilar aufwiegen würde. Die künftige Bedeutung der Biosimilars im Besonderen und weitere Marktdynamik bei den Biopharmazeutika im Allgemeinen ist derzeit noch unklar. Auf diese Aspekte soll in der vorliegenden Publikation im Detail eingegangen werden.

### Ständig wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika

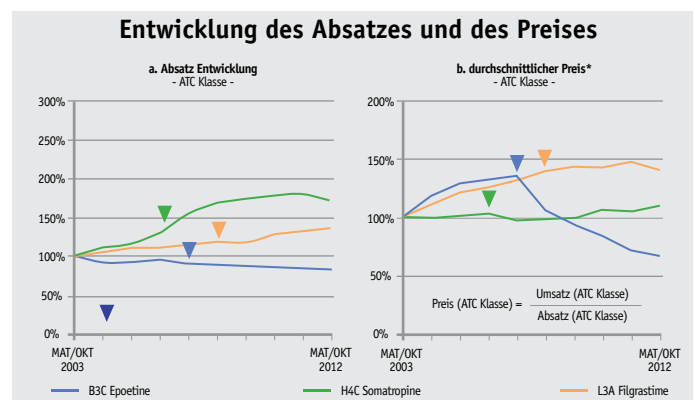
Die Bedeutung der Biopharmazeutika für den medizinischen Fortschritt der medikamentösen Therapie zeigt sich auch in Zahlen - in den letzten zehn Jahren ist ihr Marktanteil in Deutschland von 10 auf 21% des Gesamtpharmamarktes gestiegen. Während der deutsche Pharmamarkt in den letzten 10 Jahren nach Umsatz lediglich mit einer jährlichen Wachstumsrate von gut 4 % gestiegen ist, wuchs der Markt der Biophar-

mazeutika in Deutschland im Schnitt jährlich um knapp 13%. In absoluten Zahlen ausgedrückt wuchs der deutsche Biopharmazeutika-Markt von 2,3 Milliarden Euro im Jahr 2003 auf 6,9 Milliarden Euro im Jahr 2012, wobei sich die einzelnen Arzneimittelgruppen (klassifiziert nach ATC = „Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“ der WHO) unterschiedlich entwickelten (vgl. Abb. 1 und 2).

Das künftige Wachstum der Biopharmazeutika wird weiterhin vor allem durch den medizinischen Bedarf - auch durch den demografischen Wandel - bestimmt werden sowie durch das Ordnungsverhalten der Ärzte und die Einführung neuer Medikamente, die einen deutlichen Mehrwert gegenüber aktuell verfügbaren Therapien bieten werden.

### Verlässliche Prognosen künftiger Biosimilars nicht möglich

Bislang gibt es nur in drei Arzneimittelgruppen Nachahmerpräparate, nämlich bei den Epoetinen, den G-CSF-Präparaten (Filgrastimen) und den Somatotropinen (vgl. Tab. 3). Diese drei Märkte haben sich seit



**Abb. 3a/b:** Die Entwicklung des Absatzes (a) sowie des durchschnittlichen Preises (b) über die jeweilige ATC-Klasse hat sich in den drei bislang existierenden Biosimilar-Märkten sehr unterschiedlich entwickelt, so dass kaum eine allgemeingültige Prognose für zukünftige Biosimilar-Märkte abgeleitet werden kann. Quelle: IMS Health (Epoetine, Filgrastime und Somatotropine) MAT/OKT 2012: Moving Annual Total NOV 2011 - OKT 2012; \*Der durchschnittliche Preis basiert nicht auf dem Listenpreis, sondern auf dem Verhältnis Umsatz/Absatz. D.h. wenn mehr große als kleine Packungen abgegeben werden, wobei die großen Packungen natürlich mehr kosten, dann steigt der durchschnittliche Preis.

Einführung der Biosimilars – erstmalig mit Somatropin-Biosimilars im Jahr 2006 – sehr unterschiedlich entwickelt. In Abbildung 3 ist die Entwicklung des Absatzes (a) sowie des durchschnittlichen Preises (b) über die jeweilige ATC-Klasse abgebildet. Während der Gesamt-Absatz der Epoetine über den Zeitverlauf sinkt, steigt er bei den G-CSF seit der Einführung der Biosimilars an. Der Somatropin-Absatz ist sogar deutlich angestiegen, wobei dieser Effekt durch eine erhöhte Dosis (50-100%) während der Pubertät und durch Indikationserweiterungen zu erklären ist.

In Bezug auf den durchschnittlichen Preis ergibt sich ein ebenso heterogenes Bild:

- Zum Teil steigt der durchschnittliche Preis (Filgrastime),
- zum Teil fällt er (Epoetine) und
- teils bleibt er mehr oder weniger konstant (Somatropine).

Dieses heterogene Bild resultiert daraus, dass jeweils die gesamte ATC-Klasse betrachtet wurde. Wirft man einen tieferen Blick in die Arzneimittelgruppen und unterteilt diese jeweils in die etablierten Präparate und die Weiterentwicklungen (z.B. langwirksame Epoetine oder Filgrastime), zeigt sich, dass die Weiterentwicklungen innerhalb der ATC-Klasse einem viel geringeren Preisdruck ausgesetzt waren. Hier blieben die Preise mehr oder weniger stabil mit Ausnahme der weiterentwickelten Epoetine (vgl. Abbildung 4b). Dabei gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass der G-BA für die Epoetine ohne Rücksicht auf die Weiterentwicklungen eine gemeinsame Festbetragsgruppe gebildet hat. Vergleicht man die Absatzentwicklung zwischen etablierten Präparaten und den Weiterentwicklungen - wie in Abbildung 5 a/b dargestellt - wird ersichtlich, dass sich die Weiterentwicklungen durchsetzen konnten und - vermutlich aufgrund des höheren Patientennutzens - häufiger verordnet wurden als die etablierten Präparate inklusive der vorhandenen Biosimilars.

Insgesamt zeigt sich damit, dass sich die drei Produkt-Märkte, in denen heute schon Biosimilars verfügbar sind, sehr unterschiedlich entwickelt haben, was auch unterschiedlichen Rahmenbedingungen im jeweiligen Markt geschuldet ist. Wenn sich Absatz und Preise jedoch so heterogen entwickeln, ist es schwer, potenzielle Einsparungen durch den Markteintritt neuer Biosimilars zu extrapolieren. Dies gilt insbesondere für so grundsätzlich verschiedene Therapiefelder wie Rheumatoide Arthritis oder Onkologie.

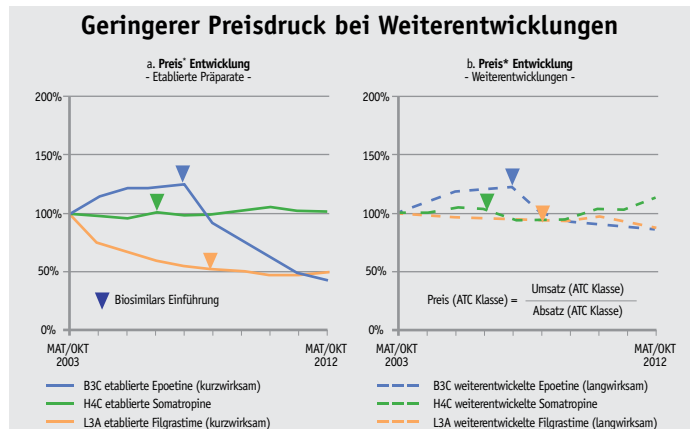
Selbst der genaue Zeitpunkt des Markteintritts neuer Biosimilars, die derzeit in der Entwicklung sind, ist offensichtlich wegen der großen Komplexität der Entwicklungs- und Zulassungsanforderungen schwer zu prognostizieren; im Gegensatz zu den klassischen Generika, die nach Patentablauf des Originals bisher sofort verfügbar waren.

### Gesundheitspolitische Regulierungsinstrumente versus medizinische Begebenheiten

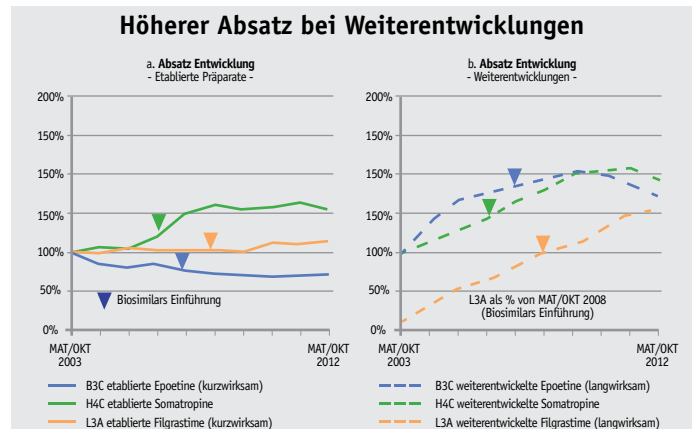
Obwohl oder gerade weil die Akzeptanz der Weiterentwicklungen unter den Ärzten hoch ist, versuchen die Institutionen der Selbstverwaltung des Gesundheitswesens den Markteintritt und die -penetration der Biosimilars

6 verschiedene Biosimilars in drei Arzneimittelgruppen			
	Epoetine	Filgrastime (G-CSF)	Somatropine
Original-Präparate	<b>Aranesp</b>	<i>Neupogen</i>	<i>Genotropin</i>
	<i>Erypo</i>	Granocyte	<b>Humatrope</b>
	Neorecormon	<b>Neulasta</b>	<b>Norditropin</b>
	<b>Mircera</b>		<b>Nutropinaq</b>
	Biopoin		<b>Saizen</b>
	Eporatio		Zomacton
Biosimilars	Abseamed	Filgrastim Hexal	Omnitrope
	Epoetin alfa hexal	Zarzio	
	Binocrit	Biograstim	
	Retacrit	Ratiograstim	
	Silapo	Tevagrastim	
		Nivestim	

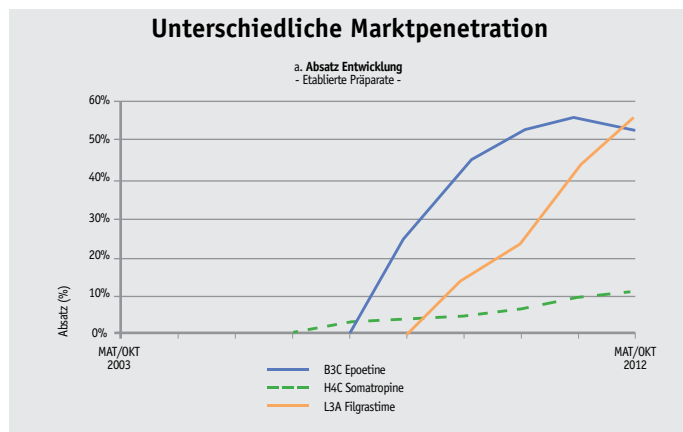
**Tab. 3:** Es gibt bislang nur 6 verschiedene Biosimilars in drei Arzneimittelgruppen: Epoetine, Filgrastime und Somatropine. Legende: Produkte mit einem Farbcode innerhalb der jeweiligen Gruppe sind identisch, d.h. sie stammen aus derselben Produktionsstätte, werden aber unter unterschiedlichen Markennamen vertrieben. Die kursiv gedruckten Moleküle stellen die Referenzprodukte für die Biosimilars dar. Die fettgedruckten Originalpräparate sind die Weiterentwicklungen der mittlerweile etablierten Biopharmazeutika. Bei den Somatropinen beziehen sich die Weiterentwicklungen auf die Applikationsform. Quelle: vfa bio „Originalpräparate und Biosimilars (zugelassen in der EU)“, Stand: Februar 2013.



**Abb. 4a/b:** Weiterentwicklungen (b) sind einem geringeren Preisdruck ausgesetzt als etablierte Präparate (a). Quelle: IMS Health. Etablierte Präparate = bei Epoetinen die kurzwirksamen Formen: Erypo und Biosimilars sowie Neorecormon und Eporatio; bei Somatropinen: Genotropin und Biosimilars; bei den Filgrastimen: Neupogen und Biosimilars sowie Granocyte (kurzwirksam) Weiterentwicklungen = bei den Epoetinen die langwirksamen Formen: Mircera und Aranesp; bei Somatropinen: Norditropin, Saizen, Humatrope, Nutropinaq; bei den Filgrastimen: Neulasta (langwirksam) MAT/OKT 2012: MAT Nov 2011 - Okt 2012; \* = durchschnittlicher Preis.



**Abb. 5a/b:** Weiterentwicklungen (b) konnten sich am Markt zugunsten eines höheren Patientennutzens gegenüber etablierten Präparaten (a) durchsetzen. Quelle: IMS Health. Etablierte Präparate = bei Epoetinen kurzwirksame Formen: Erypo und Biosimilars sowie Neorecormon und Eporatio; bei Somatropinen: Genotropin und Biosimilar; bei Filgrastimen: Neupogen und Biosimilars sowie Granocyte (kurzwirksam). Weiterentwicklungen = bei Epoetinen langwirksame Formen: Mircera und Aranesp; bei Somatropinen: Norditropin, Saizen, Humatrope, Nutropinaq; bei Filgrastimen: Neulasta (langwirksam) MAT/Okt 2012: MAT Nov 2011 - Okt 2012.



**Abb. 6:** Sehr unterschiedliche Marktpenetration der bisher verfügbaren Biosimilar-Gruppen.

über gesundheitspolitische Regulierungsinstrumente zu fördern bzw. einen Preisdruck auf die Originalpräparate auszuüben. Dies ist zum Beispiel über Festbetragsgruppen möglich, in denen wie bei den Epoetinen die etablierten Präparate mit den Weiterentwicklungen zusammengefasst werden. Diese Vorgehensweise ignoriert allerdings vollständig den zusätzlichen Patientennutzen, der sich aus der Weiterentwicklung von kurzwirksamen zu langwirksamen Epoetinen ergibt. Sofern die Festbetragsgruppe als reines Preisregulierungsinstrument genutzt wird, was legitim ist, sollte jedoch überlegt werden, ob Weiterentwicklungen nicht von der Gruppenbildung ausgeschlossen werden sollten.

Ein weiteres Instrument, die Marktpenetration zu fördern, stellen die DDD-Quoten für Biosimilars im Rahmen der Arzneimittelvereinbarung nach §84 SGB V dar. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) hat in ihrer Rahmenvereinbarung eine Quote für Biosimilars vorgegeben, die in die Arzneimittelvereinbarungen auf regionaler KV-Ebene sehr unterschiedlich implementiert werden kann. Findet eine solche Quote Eingang in die Vereinbarung der regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen mit den Krankenkassen, dann muss der Arzt bei einer Wirtschaftlichkeitsprüfung sein Verschreibungsverhalten rechtfertigen, wenn er die Quote nicht erreicht. An dieser Stelle sei anzumerken, dass Weiterentwicklungen aus der quotierten Arzneimittelgruppe durch solche Maßnahmen nicht untergraben werden dürfen, da ansonsten den Patienten innovative Therapeutika zugunsten wirtschaftlicher Entscheidungen vorenthalten werden könnten.

### Weiterer medizinischer Fortschritt zu erwarten – Konsequenzen für Originatoren und Nachahmer?

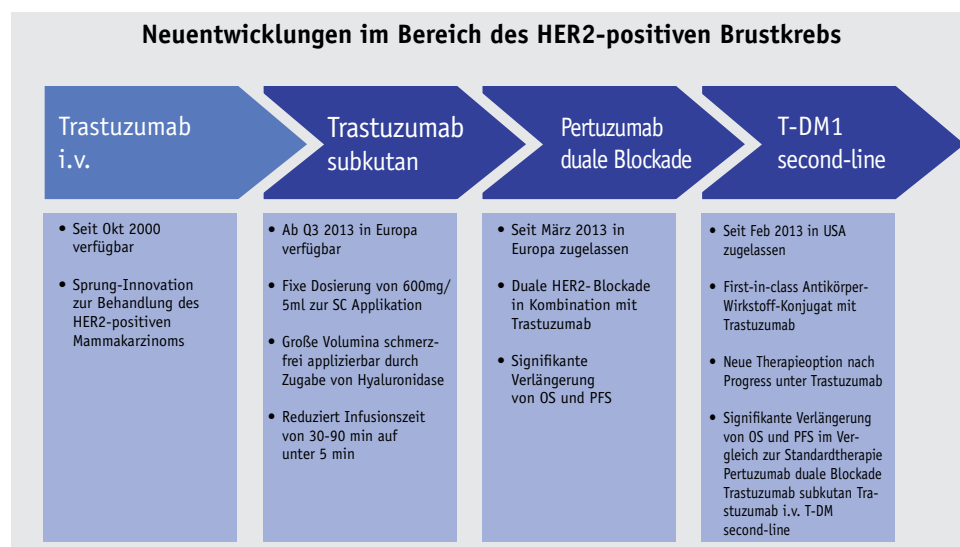
Da Biosimilars Nachahmerpräparate etablierter Biopharmazeutika sind und nicht nachweislich besser wirksam als das Originalpräparat sein können (und auch gar nicht dürften), tragen sie nicht dazu bei, die medizinischen Therapiemöglichkeiten zu verbessern. Damit Innovationen auch zukünftig zum medizinischen Fortschritt beitragen können, muss kontinuierlich in Forschung und Entwicklung investiert werden: Innovationen durch Weiterentwicklungen, durch die Entwicklung gänzlich neuer Produkte sowie durch die Forschung in neuen medizinischen Anwendungsgebieten können Patienten mitunter erstmalige oder noch wirksamere und verträglichere Therapieoptionen als bislang verschaffen. Darüber hinaus gibt es auch Weiterentwicklungen auf der Ebene der bereits verfügbaren Arzneimittel, die zu Vorteilen bei der Anwendungsart oder hinsichtlich der Verträglichkeit (z. B. reduzierter Injektionsschmerz) führen. Wie in Abbildung 6 zu

erkennen ist, ist die Marktpenetration des in Deutschland zur Verfügung stehenden Somatropin-Biosimilars sehr gering. Das mag vor allem daran liegen, dass die Originalhersteller in eine Weiterentwicklung investiert haben, die es Eltern erlaubt, ihrem Kind mit Minderwuchs das Medikament selbst zu Hause zu applizieren. Diese erhöhte Anwenderfreundlichkeit durch die Entwicklung eines einfach zu bedienenden Pens zahlt sich in diesem Fall also nicht nur für den Patienten, sondern auch für den Hersteller aus, so dass sein Forschungsaufwand letztendlich honoriert wird. Auch in den beiden anderen Arzneimittelgruppen konnten sich die Hersteller der Originalpräparate durch Weiterentwicklungen von den Biosimilars abgrenzen – nämlich durch die Entwicklung von langwirksamen Formen mit besserer klinischer Wirksamkeit im Vergleich zu den kurzwirksamen etablierten Präparaten. Zwar war der Einfluss auf die Penetration der Biosimilars geringer als im Somatropin-Markt, aber insgesamt werden diese Präparate bevorzugt von Ärzten eingesetzt wie oben durch den steigenden Absatz in Abbildung 5 bereits gezeigt.

### Patentabläufe lassen neue Biosimilars erwarten

Die in der vorliegenden Publikation gezeigten Zahlenbeispiele fokussierten auf den bisher bereits existierenden Biosimilar-Markt in drei Therapiefeldern. In den nächsten Jahren verlieren allerdings auch etliche wirtschaftlich bedeutende Medikamente, die bei ihrer Markteinführung therapeutische Quantensprünge darstellten, ihren Patentschutz. Bis zum Jahr 2020 werden 12 der umsatzstärksten Biopharmazeutika ihren Patentschutz in den USA sowie Europa verlieren.<sup>4</sup> In den nächsten ein bis zwei Jahren werden die Biopharmazeutika Rituximab (2013), Infliximab (2014), Trastuzumab (2014) und Etanercept (2015) ihren Patentschutz in Europa verlieren. Verschiedene Hersteller sind dabei, biosimilare Produkte zu diesen Biopharmazeutika zu entwickeln. Der erste biosimilare monoklonale Antikörper (Infliximab Biosimilar) hat im Juni 2013 von der EMA eine Zulassungsempfehlung bekommen. Darüber hinaus gibt es jedoch diverse Meldungen, die auf deutliche Verzögerungen bei den ursprünglich geplanten Markteintritten hinweisen. Es bleibt also abzuwarten, inwieweit die komplexen Anforderungen für die Zulassung neuer biosimilarer Wirkstoffe (z.B. Antikörper in der Krebstherapie) zeitnah erfüllt werden können.

Basierend auf den vorhandenen drei Biosimilar-Märkten lässt sich ein Forecast-Modell für den zukünftigen Biosimilar-Markt nur sehr schwer entwickeln. Hierbei fungieren die Märkte als Annäherung für die Projektion des Gesamtmarktes. IMS hat ein mathematisches Modell erstellt, nach dem sich der Gesamtumsatz der Biopharmazeutika inklusive potenzieller Biosimilars theoretisch auf 11 bis 13 Milliarden Euro im Jahr 2020 projizieren lässt. Dabei basiert jedes Forecast-Modell auf der Projektion historischer Daten, wobei im Fall der Biosimilars die vorhandenen Daten nur einen sehr eingeschränkten Blick in die Zukunft erlauben. Zum einen unterliegen die drei Biosimilar-Märkte wie bereits beschrieben einer jeweils vollständig unterschiedlichen Dynamik, so dass es schwer fällt, allgemeingültige Annahmen für neue Biosimilar-Märkte zu entwickeln. Zum anderen wird sich der zukünftige Biosimilar-Markt gravierend vom existierenden unterscheiden. Bislang befinden sich nur Biosimilars von relativ einfachen Proteinen auf dem Markt; bei den kommenden Patentabläufen von Biopharmazeutika handelt es sich um sehr unterschiedliche, monoklonale Antikörper. Die biosimilaren mAbs werden aufgrund der komplexen, nicht immer vollständig verstandenen Wirkmechanismen (u.a. Fehlen von Pharmakodynamik-Markern) in den komplexen Anwendungsgebieten Onkologie und Autoimmunerkrankungen ihre Biosimilarität aufwändig in klinischen Studien nachzuweisen haben.



**Abb. 8:** Neuentwicklungen im Bereich des HER2-positiven Brustkrebs aufbauend auf Trastuzumab als etabliertem Biopharmazeutikum.

### Sicherheitsanforderungen gelten für alle neuen Biopharmazeutika, Biosimilars inbegriffen

Auch wenn die EMA mit der Zulassung der Biosimilars die Sicherheit der Produkte attestiert, haben die Hersteller dieser Produkte umfangreiche Pharmakovigilanz-Auflagen zu erfüllen, um ihre Sicherheit langfristig zu dokumentieren. Biosimilars werden dabei bezüglich der Sicherheit wie neue Präparate behandelt, da sie dem Originalpräparat lediglich ähneln, aber nicht mit selbigem identisch sind. Wie bei allen neuen biologischen Wirkstoffen müssen auch bei Biosimilars mögliche Sicherheitsrisiken in einem Risiko-Management-Plan adressiert und entsprechend untersucht werden. Dies kann auch die Durchführung von Sicherheitsstudien nach der Zulassung umfassen. In den periodischen Sicherheitsberichten werden die Daten von den Zulassungsbehörden überprüft. Die Datengewinnung nach Zulassung ist besonders wichtig, um vorher nicht ausreichend untersuchte Sachverhalte, wie beispielsweise selten auftretende Nebenwirkungen, zu quantifizieren und abschätzen zu können. Und dies ist nur möglich, wenn die Zuordnung zum eingesetzten Arzneimittel eindeutig möglich ist.

Es stellt sich nun die Frage, ob auch beim Arzt eine ausreichende

Sensibilisierung erreicht wird, wenn gleichzeitig gesundheitspolitische Regulierungsinstrumente, die primär auf Kostendämmung ausgerichtet sind, suggerieren, dass Originalpräparate einfach durch Biosimilars austauschbar wären. Da Proteine sowie hochmolekulare biologische Wirkstoffe potenziell immunogen sind und die Bildung von Antikörpern im Patienten hervorrufen können, die im schlimmsten Fall zum Wirkverlust oder zu schweren Nebenwirkungen führen können, darf ein Produktwechsel bei Biopharmazeutika nur mit ausdrücklicher ärztlicher Zustimmung erfolgen (d.h. keine automatische Substitution in der Apotheke). Zudem sollte bei der Anwendung von oder einem Wechsel auf ein Biosimilar in jedem Fall dieselbe Vorsicht gelten wie bei der Einstellung auf ein neues Biopharmazeutikum. Und hierzu

muss das Biosimilar auch als solches identifizierbar sein, was bei der Verordnung basierend auf Molekülnamen in Form der INN-Bezeichnung (International Non-Proprietary Name) nicht möglich wäre. Gemäß Art. 102 e der Richtlinie 2001/83/EG müssen die Mitgliedstaaten sicherstellen, dass sämtliche biologische Arzneimittel bei Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung eindeutig identifiziert werden können, und zwar durch die Angabe der Chargenbezeichnung und des Namens des Arzneimittels. Diese Richtlinie wurde in Deutschland nur unzureichend umgesetzt: Es besteht nur eine Auflagenbefugnis der Bundesoberbehörde im Sinne einer Kann-Bestimmung, die gemäß Begründung dazu dient, „im Einzelfall geeignete Maßnahmen zur besseren Identifizierbarkeit“ als Auflage zu erteilen. Die ausschließliche Verwendung der INN-Bezeichnung eines Biopharmazeutikums auf dem Verordnungsblatt und bei Nebenwirkungsmeldungen ist deshalb nicht ausreichend. Denn gerade bei biologischen Arzneimitteln müssen mögliche Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten eindeutig einem bestimmten biologischen Arzneimittel bzw. der entsprechenden Arzneimittelcharge zugeordnet werden können, da unterschiedliche biologische Wirkstoffe mit identischen Wirkstoffnamen ein potenziell unterschiedliches Nebenwirkungsprofil haben. Auch aus diesem Grund muss die automa-

## Literatur

- European Medicines Agency. Doc Ref. EMA/837805/2011, 27. September 2012: Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln (ähnliche biologische Arzneimittel).
- European Medicines Agency. Doc Ref. CHMP/437/049. Guideline on Similar Biological Medicinal Products.
- European Commission. Enterprise and Industry. Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe. Consensus Information Document available at [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/process\\_on\\_corporate\\_responsibility/platform\\_access/index\\_en.htm#h2-6](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/process_on_corporate_responsibility/platform_access/index_en.htm#h2-6). Zugegriffen Mai 23, 2013.
- O A. GEN | Insight & Intelligence&#153;: Biosimilars: Not So Far So Fast. GEN. Available at: <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligenceand153/biosimilars-not-so-far-so-fast/77899781/>. Zugegriffen April 23, 2013.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, u. a. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(13):975–982.
- ALMENAR D, MAYANS J, JUAN O, u. a. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain - results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(3):280–286.
- Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, u. a. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010;138(1):116–122.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, u. a. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496–1506.
- Stefano ND, Curtin F, Stubinski B, u. a. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(7):888–892.
- Sanford M, Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous Recombinant Interferon-β-1a (Rebif®). *Drugs*. 2011;71(14):1865–1891.
- Baselga J, Cortés J, Kim S-B, u. a. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(2):109–119.
- Verma S, Miles D, Gianni L, u. a. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(19):1783–1791.

tische Substitution durch Apotheker ohne die Zustimmung des verordnenden Arztes weiterhin ausgeschlossen bleiben.

Dies gilt umso mehr, da für die Zulassung eines Biosimilars möglicherweise für nur eine Indikation klinische Daten vorgelegt werden müssen, während für die Wirksamkeit und Sicherheit in anderen Indikationen - je nach Entscheidung der EMA - per Extrapolation auf das Original Bezug genommen werden darf (s. Zulassungsempfehlung Infliximab Biosimilar, Juni 2013). Gerade in diesem Fall wäre eine erhöhte Aufmerksamkeit bei der Anwendung über alle Indikationen hinweg erforderlich. Außerdem sollten die extrapolierten Indikationen in der Fachinformation klar gekennzeichnet werden, damit Arzt und Patient eine transparente Entscheidungsgrundlage für die Wahl des Therapeutikums haben.

### Weiterentwicklungen als Teil des medizinischen Fortschritts honorieren

Biosimilars sind Nachahmer-Produkte, die zum Zeitpunkt ihrer Zulassung naturgemäß aufgrund der begrenzten klinischen Daten nicht den Stand der breiten Erfahrung mit dem Einsatz eines Originalpräparates im medizinischen Alltag widerspiegeln können. Zudem entsprechen sie nicht dem Stand etwaiger Weiterentwicklungen des Originalpräparates z.B. im Hinblick auf die Galenik oder Applikationsformen. Weiterentwicklungen müssen einen vergleichbaren klinischen Entwicklungsprozess durchlaufen wie das etablierte Produkt. Sie zielen in erster Linie auf eine verbesserte Wirksamkeit oder auch auf erhöhte Anwenderfreundlichkeit, optimierte Verträglichkeit und eine Verbesserung der Compliance ab. Der medizinische Fortschritt von Weiterentwicklungen konnte bereits in diversen Studien demonstriert werden. So wurden mit den pegylierten Interferon-alpha-Präparaten die Heilungschancen Hepatitis C-Infizierter verbessert: Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit pegyliertem Interferon-alpha behandelt wurden, ein virologisches Ansprechen (definiert als Abwesenheit von messbarer viraler RNA) als in der Vergleichsgruppe, die ein herkömmliches etabliertes Interferon-alpha-Präparat erhielten (jeweils in Kombination mit Ribavirin; 56 versus 44%).<sup>5</sup>

Auch die Pegylierung von G-CSF ist eine Weiterentwicklung mit einem erhöhten Patientennutzen: Pegfilgrastim reduziert nachweislich die Häufigkeit Neutropenie-bedingter Komplikationen im Vergleich zum nicht-pegylierten Filgrastim.<sup>6,7</sup> Trotz des intensiven Wettbewerbs mit diversen Biosimilars (als Nachahmer der unpegylierten etablierten Präparate), zeigen IMS-Daten, dass der Absatz des weiterentwickelten Pegfilgrastims sogar stärker wächst als der der etablierten unpegylierten Filgrastime inkl. Biosimilars (Abb. 7).

Eine andere Option der Weiterentwicklung besteht darin, die Galenik eines Produkts so zu optimieren, dass dessen Verträglichkeit erhöht wird. So resultierte eine neue Formulierung eines Interferon beta-1a-Präparates, das zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt wird, in einer Reduktion lokaler Hautreaktionen an der subkutanen Injektionsstelle sowie einer Verringerung neutralisierender Antikörper im Vergleich zu den herkömmlich formulierten Interferon-beta-Präparaten.<sup>8,9,10</sup>

Ein Blick in die nahe Zukunft zeigt, dass zudem Neuentwicklungen noch größere Vorteile haben können: Als Beispiele seien hier die Entwicklungen im Bereich der Therapieklassen HER2- und TNF-alpha-Inhibitoren genannt. Therapiestandard beim HER2-positiven Brustkrebs ist der mAb Trastuzumab (Zulassung in der EU: August 2000), der zu einem Quantensprung in der Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses geführt hat. Trastuzumab ist gegen den Wachstumsrezeptor HER2 gerichtet, der bei ca. 20% der Mammakarzinome überexprimiert vorliegt und die Therapie revolutionieren konnte. Während die HER2-Überexpression früher mit einer deutlich schlechteren Prognose für die Brustkrebspati-

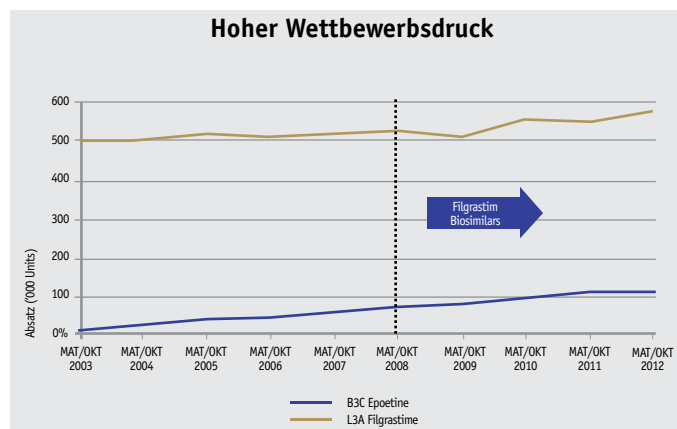


Abb. 7: Trotz des hohen Wettbewerbs durch Filgrastim-Biosimilars wächst die Weiterentwicklung sogar stärker.

entin einherging, sind die Heilungschancen bei dieser Tumorart – eine frühzeitige Behandlung mit Trastuzumab vorausgesetzt – heute sogar besser als für Tumore mit normaler HER2-Expression. Der pharmazeutische Unternehmer hat seine Erfahrung mit diesem Molekül zum einen dazu genutzt, Trastuzumab weiterzuentwickeln und als subkutane Form zur Verfügung zu stellen (Juni 2013: Zulassungsempfehlung der EMA). Zum anderen wurden neue Biopharmazeutika entwickelt, die den betroffenen Patientinnen weitere vielversprechende Therapieoptionen bieten. Pertuzumab, ebenso ein mAb gegen HER2 (Zulassung in der EU: März 2013), ergänzt in seiner Wirkweise Trastuzumab und wird daher in Kombination gegeben. Dadurch verlängert sich das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs um durchschnittlich mehr als 6 Monate.<sup>11</sup>

Mit T-DM1, bei dem das zelltoxisch wirkende Emtansin an Trastuzumab gekoppelt ist, wurde im Herbst 2012 die EU-Zulassung für eine neue Therapieoption bei HER2-positivem Brustkrebs beantragt. Im direkten Vergleich mit der derzeitigen Therapie nach Progression unter Trastuzumab konnte bei deutlich besserer Verträglichkeit das PFS sowie das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden.<sup>12</sup> Ein Überblick der HER2-Therapieklasse wird in Abbildung 8 gegeben.

Ein anderes Beispiel für Neuentwicklungen innerhalb einer Therapiekategorie sind die TNF-alpha-Inhibitoren, ausgehend von Infliximab (EU-Zulassung: August 1999), dem ersten mAb gegen das Zytokin TNF-alpha. Es folgten weitere neue Moleküle wie der lösliche Rezeptor Etanercept (EU-Zulassung: August 2000) und der humane mAb Adalimumab (EU-Zulassung: August 2003). Zunächst war Infliximab als erster TNF-alpha-Inhibitor nur zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen. Mit zunehmendem Verständnis über die Bedeutung und Funktionen des Immunsystems bei entzündlichen Erkrankungen konnten die TNF-alpha-Inhibitoren auch bei anderen Patientengruppen zum Einsatz kommen, und entsprechend fanden Erweiterungen auf die Anwendungsgebiete Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Morbus Bechterew, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis statt. Im Jahr 2009 wurde die Gruppe der TNF-alpha-Hemmer um zwei neue Moleküle bereichert: Golimumab und Certolizumab. Die Einführung neuer TNF-alpha-Inhibitoren sowie Anwendungserweiterungen bieten dem Patienten vielfältige Therapieoptionen, so dass z.B. nach Unverträglichkeit oder Wirkungsverlust die Behandlung mit einem anderen Biopharmazeutikum fortgesetzt werden kann. Zudem werden auch noch andere etablierte Produkte durch Weiterentwicklungen zum Nutzen für den Patienten optimiert, wie beispielsweise langwirksame Interferon-beta-Präparate für Patienten mit Multipler Sklerose, langwirksame Gerinnungsfaktoren für Patienten mit Hämophilie oder glykooptimierte Antikörper in der Behandlung von

Krebserkrankungen. Darüber hinaus finden parallel auch Verbesserungen in Bezug auf die Applikationsform, z.B. durch immer weiter verbesserte Autoinjektoren, statt. Der Fortschritt geht also kontinuierlich weiter.

### Fazit

Abschließend ist festzuhalten, dass Biopharmazeutika die Therapie in vielen Anwendungsgebieten mit hohem medizinischen Bedarf revolutioniert sowie häufig erstmalig überhaupt ermöglicht haben und inzwischen unverzichtbar geworden sind. In vielen Therapiefeldern werden weiterhin nur durch Biopharmazeutika medizinische Fortschritte in Form von Weiter- und Neuentwicklungen zum Nutzen für Patienten zu erwarten sein. Die Entscheidung über die Auswahl des Therapeutikums sollte dabei bei Arzt und Patient liegen; eine einseitige Förderung der Verschreibung von Biosimilars ist hierbei nicht zielführend. <<

### Autorenerklärung

Die Autoren sind Mitarbeiter der IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, die von vfa bio - der Interessengruppe Biotechnologie im vfa - mit der Durchführung der Analyse beauftragt wurden.

## Biopharmaceuticals - medical progress and innovation for the benefit of patients

The introduction of biopharmaceuticals marked a new era in medicine. Many diseases became treatable or curable for the first time because lacking or defective proteins could be replaced by genetically engineered proteins. In contrast to chemical molecules, identical copies of genetically engineered pharmaceuticals cannot be generated. Thus, biopharmaceutical copies are only similar but not identical to the original and are consequently called biosimilars and not generics. In the next few years a lot of patented biopharmaceuticals will lose their market exclusivity which will lead to an expansion of the current biosimilar market. Payers are embracing this development, expecting that biosimilars have a huge potential to alleviate public drug expenditures. Recently, there have been intense discussions about the amount of expected savings. Based on the findings of this study a prognosis of the biosimilar market is difficult and, hence, the impact on drug expenditures remains controversial. Means to facilitate the market entry of biosimilars appear rational with regard to potential cost savings. Still, drug safety aspects must be warranted.

### Keywords

Biopharmaceuticals, biosimilars, drug safety, drug expenditures

## Key Messages

Innovationen waren und werden auch weiterhin nötig sein, um die Versorgung der Patienten mit neuen therapeutischen Optionen stetig zu verbessern. Dies gilt ganz besonders in Anwendungsgebieten mit hohem medizinischen Bedarf.

Biosimilars sind Nachahmerpräparate etablierter Biopharmazeutika und tragen demzufolge nicht dazu bei, die Qualität der medizinischen Therapiemöglichkeiten zu verbessern.

Biosimilars könnten vorteilhaft für das Gesundheitssystem sein. Allerdings bezieht sich dies überwiegend auf Kostenaspekte und nicht auf die Qualität der Versorgung.

Vor dem Hintergrund der Patientensicherheit dürfen potenzielle Einsparungen in Bezug auf die Produktkosten nicht dazu führen, dass ein unkontrolliertes Wechseln zwischen Präparaten stattfindet. Dies gilt insbesondere für Patienten mit chronischen Erkrankungen. Unkontrollierte Produktwechsel erschweren zudem die Zuordnung von Nebenwirkungen zu einem Produkt im Rahmen der zu erfüllenden Pharmakovigilanz-Vorgaben und würden die Umsetzung von auf das bestimmte Arzneimittel bezogenen Risiko-Management-Maßnahmen unmöglich machen.

Ein Produktwechsel darf bei Biopharmazeutika nur nach ausführlicher Information des Patienten und mit ausdrücklicher ärztlicher Zustimmung erfolgen (d.h. keine automatische Substitution in der Apotheke). Im Falle eines Austausches muss das verschriebene Präparat eindeutig zu identifizieren und nachzuverfolgen sein. Die Verordnung nur mittels INN sollte bei Biopharmazeutika ausgeschlossen werden.

In diesem Kontext sollte auch die europäische Richtlinie dahingehend vollständig umgesetzt werden, dass bei Nebenwirkungsmeldungen sämtliche biologische Arzneimittel eindeutig identifiziert werden können, und zwar durch Angabe der Chargenbezeichnung sowie des Namens des Arzneimittels.

Die Marktentwicklungen sind sehr dynamisch und multifaktoriell. Eine verlässliche Prognose etwaiger Einsparpotenziale durch Biosimilars ist deshalb schwer zu erstellen. Wichtig ist ein Verständnis für die vielen „Stellschrauben“ (z.B. unterschiedliche Patientenpopulationen, Zahl der Mitbewerber, Marktgrößen), die die Marktentwicklung eines Biosimilars beeinflussen. Man sollte deshalb nicht vorschnell zu dirigistischen Maßnahmen mit unklarem Ausgang oder zugunsten einer kleinen Produktgruppe greifen.

Letztlich gilt es, die Therapiefreiheit des Arztes im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung zu erhalten.

### Christoph Haeger

ist Senior Principal und Leiter des Bereiches Commercial Effectiveness Consulting bei IMS Health in Deutschland und Österreich. Er verfügt über vielfältige Erfahrungen und Know-how im Bereich Management Consulting und der Pharma-/Diagnostikindustrie zu Produktstrategien, Portfoliomanagement, Einführungsprozessen sowie Außendienststeuerung.

Kontakt: chaeger@de.imshealth.com



### Dr. Gabriele Haas

leitet bei IMS Health den Bereich Onkologie für die Business Unit Central Europe (Deutschland, Schweiz und Österreich). Ihr Bereich ist Teil des Consulting, Commercial & Marketing Effectiveness. In ihrer Verantwortung stehen neben den Projekten auch die Produktentwicklung und das Marketing für die onkologischen Angebote. Von ihrer Ausbildung her ist Dr. Haas Apothekerin und Gesundheitsökonomin. Ihre Promotion absolvierte sie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main auf der Station für Stammzelltransplantation der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie. Kontakt: GaHaas@de.imshealth.com

