

# Der Beitrag des Krankenhausapothekers zu Auswahl und Einsatz von biosimilaren Antikörpern in der Onkologie

Positionspapier des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker  
ADKA e.V.

**B**iosimilars sind gemäß ihrer Definition durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA ein „biologisches Arzneimittel, das eine Version einer biologischen Substanz enthält, welche bereits als originales biologisches Arzneimittel (Referenzarzneimittel, Originator) zugelassen ist. Die Biosimilarität zum Referenzarzneimittel muss in Bezug auf die Qualität, biologische Aktivität, Sicherheit und Effektivität auf Grundlage von Vergleichsuntersuchungen nachgewiesen sein“ [4]. Biosimilars kommen in der Onkologie bereits zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um deutlich kleinere Moleküle wie Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSFs) sowie Erythropoetine (EPO). Im Gegensatz dazu sind biosimilare Antikörper hochkomplexe Glykoproteine, welche einem deutlich anspruchsvolleren Herstellungsverfahren unterliegen als Arzneistoffe kleinerer Molekülgröße. Sowohl beim Originator als auch bei dem Biosimilar handelt es sich um mikroheterogene Molekülvarianten, die insbesondere auf posttranslationale Modifikationen (wie Glykosylierung, Phosphatierung) zurückzuführen sind. Diese resultieren aus der zur Herstellung genutzten Wirtszelle (Masterzellbank), die beim Originator und dem Biosimilar immer unterschiedlich ist. Daher ist die Herstellung eines exakten Abbilds des Originators nicht möglich. Auch bei Prozessänderungen in der Herstellung des Referenzprodukts oder im Fall von Änderungen von Ausgangsmaterialien kann es zu Änderungen an der Struktur, der Reinheit und möglicherweise der Aktivität des Produkts kommen. Daher hat der pharmazeutische Unternehmer in einem solchen Fall die Vergleichbarkeit des biologischen Arzneimittels vor und nach der Änderung durch umfangreiche (meist) analytische Untersuchungen nachzuweisen. Da es sich bei der Entwicklung von Biosimilars um die Etablierung eines vollständig neuen Prozesses für ein vorliegendes Referenzprodukt bei einem anderen Hersteller handelt, orientieren sich die Anforder-

ungen zwar daran, gehen in ihrem Umfang aber deutlich darüber hinaus [5]. Neben einer physikochemischen und biologischen Charakterisierung des Produkts sind präklinische Studien, PK- und PD-Untersuchungen zum Nachweis von Biosimilarität und Studien zur Immunogenität ebenso durchzuführen wie eine klinische Phase-III-Studie zum Nachweis, dass sich die erhaltenen Ergebnisse auch hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bestätigen lassen [1]. Im Rahmen der Zulassung eines Biosimilars kann bei Vorliegen wissenschaftlicher Evidenz aus den nichtklinischen und klinischen Vergleichsstudien auf Antrag die Zulassung für andere zugelassene Indikationen des Referenzprodukts erteilt werden, auch wenn die Zulassungsstudien nur in einer Indikation durchgeführt wurden („*Extrapolation*“) [4, 11]. Biosimilare Antikörper, welche das regulatorische Zulassungsverfahren der EMA erfolgreich durchlaufen haben, können somit sämtliche zugelassenen Indikationen als therapeutisch gleichwertig zum Referenzprodukt erhalten. Zur Erweiterung der Evidenz können in den extrapolierten Indikationen im Rahmen des Risikomanagementplans Phase-IV-(Post-Marketing-)Studien oder Register vorgesehen sein.

Unter Bioidenticals versteht man identische Kopien von Biosimilars, die unter verschiedenen Fertigarzneimitteln (= Handelsnamen) von verschiedenen Firmen im Komarketing vertrieben werden. Diese werden mit demselben Expressionssystem (Wirt-Vektor-System) und Herstellungsprozess in derselben Formulierung hergestellt und auf Basis desselben Dossiers bei der EMA zur Zulassung eingereicht. Bioidenticals sind damit wirkstoffgleich. Mit dem Einsatz von biosimilaren Antikörpern in der Onkologie, von denen eine Vielzahl in den nächsten Jahren verfügbar sein wird, sind erhebliche Einsparungen für das deutsche Gesundheitssystem realisierbar [6].

Der Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e.V.) unterstützt den Einsatz von biosimilaren Antikörpern unter den Voraussetzungen einer evidenzbasierten Bewertung und Auswahl durch die verantwortlichen Ärzte und Arzneimittelkommissionen der Krankenhäuser, einer sicheren Einführung in die klinische Praxis und der Durchführung der vorgeschriebenen Pharmakovigilanz-Maßnahmen.

Das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige nationale Behörde vertritt den Standpunkt, dass die *Therapieentscheidung des Arztes* auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten [9]. *Hieraus ergibt sich, dass die endgültige Entscheidung über den Einsatz dem behandelnden Arzt obliegt und biosimilare Antikörper nicht dem Aut-idem-Prinzip unterliegen.* Für Biosimilars darf in Deutschland demnach kein automatischer wirkstoffgleicher Austausch in der Apotheke erfolgen. Biosimilars müssen mit dem Handelsnamen verordnet werden. Die Verordnung und der Einsatz von biosimilaren Antikörpern müssen zudem durch Pharmakovigilanz-Maßnahmen begleitet werden [4]. Bioidenticals hingegen unterliegen den Aut-idem-Substitutionsregeln des Rahmenvertrags. In der Krankenhausapotheke ist daher die Bevorratung von einem der Bioidenticals – vergleiche Anlage 1 des Rahmenvertrags [10] – ausreichend und die Aut-idem-Substitution möglich.

Die Umstellung vom Referenzprodukt auf eines seiner Biosimilars oder die Umstellung zwischen Biosimilars wird als „Switching“ bezeichnet. Die Vorgehensweise beim Switching sollte im Vorfeld durch die jeweilige Einrichtung definiert werden. Die ersten biosimilaren Antikörper, welche in der EU zum Einsatz kamen, sind Biosimilars von Infiximab bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Für das sichere einmalige Switching, vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar (Switching von Infiximab) liegen zwischenzeitlich Ergebnisse von Post-Marketing-Studien und umfangreiche Registerdaten vor [7]. Derzeit liegen allerdings noch keine Erkenntnisse zum mehrfachen Switching und zum Switching zwischen verschiedenen Biosimilars vor. Gemäß einem Positionspapier der European Crohn's and Colitis Organisation kann ein Switching von dem Infiximab-Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar erfolgen nach angemessener Beratung zwischen Ärzten, Pflegekräften, Apothekern und den Patienten sowie entsprechend den nationalen Empfehlungen [2]. Die EMA selbst wird keine Empfehlungen zur Austauschbarkeit entsprechender Produkte auf den Weg bringen, da sie diese Leitlinienkompetenz in den nationalen Gremien sieht [8]. Vielmehr soll im Falle von Switching eine intensivierte Post-Marketing-

Surveillance, ein engmaschiges klinisches Monitoring des Patienten durch den verantwortlichen Arzt und die Information und Schulung des Patienten zum neuen Produkt gewährleistet sein [8].

Nach unserem Dafürhalten soll der Einsatz von biosimilaren monoklonalen Antikörpern insbesondere im onkologischen Setting aufgrund des Vorliegens einer lebensbedrohlichen Erkrankung unter klar definierten Rahmenbedingungen und der Überwachung der eindeutigen chargenbezogenen Rückverfolgung zum Einsatz entsprechender Produkte stattfinden.

Krankenhausapotheker nehmen dabei bedingt durch ihre wissenschaftlich geprägte und pharmazeutisch-technologische Expertise eine zentrale Rolle ein [3]:

- In der Bewertung und Auswahl von biosimilaren Antikörpern
- Bei der Bereitstellung von klinisch-pharmakologischer und pharmakoökonomischer Information zu biosimilaren Antikörpern für Ärzte und Pflegekräfte
- In der Implementierung von sicheren Prozessen zum Einsatz von biosimilaren Antikörpern (z. B. Dokumentation des eingesetzten Produkts einschließlich der Chargennummer für den einzelnen Patienten)
- In der Unterstützung der Umsetzung aller Pharmakovigilanz-Prozesse entsprechend der Zulassungstexte
- Bei der Festlegung eines sicheren und nachvollziehbaren Switching-Prozesses in Absprache mit den beteiligten Ärzten
- Bei der Sicherstellung eines jederzeit nachvollziehbaren Verschreibungsprozesses unter Berücksichtigung von Biosimilar-Verordnungen in elektronischen Verschreibungssystemen
- Bei der Bewertung der Auswahl eines bestimmten biosimilaren Antikörpers auf die Kosten- und Erlössituation

### Patientenkollektiv der Phase-III-Zulassungsstudie

Ziel einer Zulassungsstudie für ein Biosimilar ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit bzw. Bioäquivalenz zum Referenzprodukt im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit in festgelegten Grenzen. Dabei ist der Nachweis zu führen, dass sich die Unterschiede zum Referenzprodukt in vorher festgelegten Grenzen (zur Unterlegenheit bzw. Überlegenheit) bewegen, innerhalb welcher die Unterschiede weder klinisch noch statistisch relevant sind. Entscheidend für die Aussagekraft der Ergebnisse sind dabei das Studiendesign, die Dauer der klinischen Studie, die Auswahl der primären klinischen Endpunkte, die Anzahl der behandelten Patienten sowie die statistische Methodik. In der Onkologie sind die Art und Schwere der Grunderkrankung sowie die Wahl des klinischen Endpunkts besonders wichtig, um belastbare Aussagen zur Biosimilarität bezüglich Effektivität und

Sicherheit zu erhalten. Im Unterschied zum Referenzprodukt wird häufig nicht das Gesamtüberleben als Endpunkt untersucht, sondern beispielsweise die Gesamtansprechrate oder die Rate an Komplettremissionen. Die Betrachtung des Endpunkts aus den Vergleichsuntersuchungen kann für die Entscheidung zwischen mehreren Biosimilars eines Referenzprodukts zur Bewertung der Datenqualität im Hinblick auf extrapolierte Indikationen hilfreich sein. Beim Vergleich unterschiedlicher Biosimilars eines Referenzprodukts sollten die Daten der klinischen Studie aus den oben genannten Gründen zur Entscheidungsfindung für die Auswahl des einzusetzenden Biosimilars bewertet werden.

### Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Krankenhausapotheker zeigen sich im besonderen Maße verantwortlich für die Umsetzung der vom Hersteller des angewandten Biosimilars festgelegten Pharmakovigilanz-Maßnahmen. Weiterhin fungieren sie in einer Schlüsselposition zur Aufklärung und Schulung des klinischen Personals über die sichere und verantwortungsvolle Anwendung von Biosimilars. Die Dokumentation sowie die Nachverfolgbarkeit des angewandten Produkts müssen auf allen Ebenen des Behandlungsprozesses jederzeit zweifelsfrei gewährleistet sein. Die Anforderungen zu Pharmakovigilanz-Maßnahmen können sich je nach Hersteller und Biosimilar unterscheiden. Dabei kann es zu unterschiedlichem Arbeitsaufwand kommen. Dies sollte bei der Entscheidungsfindung für die Auswahl eines Biosimilars berücksichtigt werden.

### Switching

Gegenwärtig sind Biosimilars untereinander sowie zum Referenzprodukt nicht automatisch austauschbar. Switching ist möglich und sollte unter vorher vereinbarten Rahmenbedingungen stattfinden. Der Krankenhausapotheker soll sich bei der Definition der Rahmenbedingungen einbringen, welche nach deren Erarbeitung im besten Fall von der Arzneimittelkommission der versorgten Klinik inkraft gesetzt werden. Die Festlegung der Rahmenbedingungen für den Prozess des Switching sollen dabei auf Basis einer schriftlich anzufertigenden Bewertung des Einflusses des geplanten Vorgehens auf die Arzneimitteltherapiesicherheit getroffen werden. Dafür ist unter anderem zu klären, ob nur therapienaive Patienten mit dem Biosimilar behandelt werden oder einmaliges oder mehrmaliges Switching erfolgen kann. Ärzte und Pflegepersonal sollen durch den Krankenhausapotheker hinsichtlich der Hintergründe und der Bedeutung des Switching informiert werden.

### Ausschluss von vermeidbaren Risiken

Die Anwendung von Biosimilars soll gemäß den Vorgaben der Zulassungsunterlagen stattfinden, um unverhältnis-

mäßige und unkalkulierbare Risiken zu vermeiden. Dies betrifft insbesondere die Vorgaben hinsichtlich der Indikation sowie Applikationsart, -zeitpunkt, -abfolge und Infusionszeit. Ein Off-Label-Use soll nur unter strenger Abwägung stattfinden auf medizinisch-wissenschaftlicher Basis mit dem Ergebnis einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung.

### Verschreibung von Biosimilars

Biosimilars sind unter Angabe des Handelsnamens zu verschreiben. Die Charge des angewandten Produkts muss jederzeit zweifelsfrei nachverfolgbar sein. Krankenhausapotheker stellen sicher, dass eine unmissverständliche Verschreibung und Dokumentation von Biosimilars im Rahmen elektronischer Verschreibungssysteme möglich ist, indem die entsprechenden Produkte mit einer eindeutigen Bezeichnung versehen im Verordnungssystem angelegt werden. Ist kein elektronisches Verordnungssystem vorhanden, so ist ein unmissverständlicher Verschreibungsprozess für Biosimilars zu etablieren (z. B. über Standard-Verschreibungsformulare). Ebenso ist für eine klare Kennzeichnung der applikationsfertigen Zubereitungen zu sorgen. Zudem muss der Patientenakte die Identität und Chargenbezeichnung des angewandten biosimilaren Antikörpers zu entnehmen sein.

### Kosten- und Erlös-Situation

Bei der Entscheidung über den Einsatz eines Biosimilars ist hinsichtlich der Erlössituation eine umfassende Bewertung notwendig. Dabei darf dem Deckungsbeitrag keine isolierte Aufmerksamkeit zukommen, sondern es sollte vielmehr eine Bewertung aller Einflussfaktoren auf die Kosten-Erlös-Situation stattfinden. Zudem sollen die Auswirkungen auf Erlöse der versorgten Kliniken einbezogen werden. Die folgenden Betrachtungen können relevant sein:

- Das Spektrum an Darreichungsformen und deren Handhabung
- Der Einfluss der vom Hersteller des Biosimilars zur Verfügung gestellten Stabilitätsdaten auf die Kosten, welche durch Verwurf entstehen. Die für das Referenzprodukt vorliegenden Stabilitätsdaten sind nicht ohne Weiteres auf das Biosimilar anwendbar
- Die Beeinflussung der Kostensituation durch den Befüllungsgrad der Flaschen (gesicherte Entnahme des Nennvolumens)
- Möglicherweise abweichende Infusions-/Injektionszeiten des Biosimilars zum Referenzprodukt, sowohl bei der Neueinstellung als auch beim Switching, und deren Auswirkung auf Ambulanzkapazitäten
- Der sich für das zur Wahl stehende Biosimilar ergebende zeitliche sowie personelle Aufwand für Pharmakovigilanz-Maßnahmen

■ Die durchgängige Lieferfähigkeit des pharmazeutischen Unternehmers

Biosimilare Antikörper stellen hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit gemäß ihrer Definition durch die EMA gleichwertige Alternativen zum entsprechenden Referenzarzneimittel dar. Dennoch bedürfen der Prozess der Auswahl von Biosimilars, ihre Verschreibung und Anwendung sowie der Prozess des Switching eines definierten und strukturierten Vorgehens. Pharmakovigilanz-Maßnahmen sind zu etablieren und ihre Umsetzung an allen beteiligten Stellen der Prozesskette sicherzustellen. **Krankenhausapothekern und den Arzneimittelkommissionen der Krankenhäuser kommt hierbei in allen Punkten eine zentrale Rolle zu.**

#### Literatur

1. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:S2–8.
2. Danese S, Fiorino G, Ferrante M, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease – An update. *J Crohns Colitis* 2017;11:26–34.
3. EAHP Position Paper on Biosimilar Medicines. <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/biosimilar> (Zugriff am 19. Juli 2017).
4. European Medicines Agency (EMA). Biosimilars in the EU. Information Guide for healthcare professionals. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) (Zugriff am 19. Juli 2017).
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf) (Zugriff am 19. Juli 2017).
6. Hausteiner R, de Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 2012;1:120–6.
7. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389:2304–16.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, et al. Interchangeability of biosimilars: A European perspective. *BioDrugs*. DOI10.1007/s40259-017-0210-0. Published online 24.1.2017
9. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-mono-klonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html> (Zugriff am 19. Juli 2017).
10. Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM\\_20160930\\_Rahmenvertrag\\_129\\_Absatz-2\\_SGB-V.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf) (Zugriff am 19.07.2017).
11. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124:3191–6.

Federführend erstellt von Dr. Tilman Schöning, Heidelberg, und Prof. Dr. Irene Krämer, Mainz, für den Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V.