INSIGHT Health zu Epo, Infliximab, Insulin glargin & Co.

# Biosimilars – ein Marktsegment in Bewegung

Die erste Markteinführung eines Biosimilars in Deutschland liegt bereits über neun Jahre zurück. Dennoch sorgt dieses Marktsegment zurzeit wieder für rege Diskussionen. Dies ist zum einen den anstehenden Patentabläufen biopharmazeutischer Blockbuster und dem potenziellen Markteintritt von Biosimilars geschuldet. Zum anderen wird angesichts der hohen Arzneimittelausgaben weiterhin ein großes Augenmerk auf Biopharmazeutika und mögliche Einsparpotenziale gerichtet. Und nicht zuletzt handelt es sich bei der Frage der Substituierbarkeit um ein Dauerthema.

>> „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel haben die Therapie von schwerwiegenden Erkrankungen revolutioniert: Durch sie wurde es möglich, zielgerichtet in die Pathophysiologie des Krankheitsgeschehens einzugreifen, was die Lebensdauer und -qualität vieler Patienten enorm verbessert hat“ (Zylka-Menhorn/Korzilius 2014). So stehen Biopharmazeutika seit einigen Jahren im Therapiefokus von Indikationen wie Rheuma, Krebs und Multiple Sklerose. Dies zeigt sich nicht nur in den angepassten Therapieleitlinien, sondern spiegelt sich auch in den Arzneimittelausgaben wider.

## Biologika – nicht mehr wegzudenken aus der modernen Arzneimitteltherapie

Unter den 100 umsatzstärksten Wirkstoffen im ambulanten deutschen GKV-Arzneimittelmarkt finden sich 31 Biopharmazeutika. Auf den drei Spitzenplätzen stehen mit Adalimumab („Humira“), Interferon beta-1a („Rebif“/ A“vonex“) und Etanercept („Enbrel“) sogar ausschließlich Biopharmazeutika (Quelle: NVI-Plus, INSIGHT Health; Basis: ApU – Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer, rollierender 12-Monats-Wert, MAT Mai 2015). Nicht zuletzt die hiermit verbundenen Ausgabensteigerungen im Arzneimittelbereich haben zu einem verstärkten Interesse an der Einführung von Nachahmerpräparaten geführt.

## Biosimilars – ähnlich oder ganz anders als Generika?

Als Biosimilars bezeichnet man die Nachahmerprodukte zu gentechnisch (im Gegensatz zu chemisch) hergestellten Originalpräparaten. Da Biologika mit Hilfe von lebenden Zellen hergestellt werden, können deren Nachahmerpräparate niemals identisch, wohl aber ähnlich/similär sein. Der von den Originalherstellern geheim gehaltene Produktionsprozess bedingt die molekulare Variationsbreite der Nachahmer. Damit erklärt sich das häufig im Bereich der Biopharmazeutika geäußerte Statement: „das Produkt ist der Prozess“ und nicht wie bei den chemischen oder pflanzlichen Arzneimitteln: „das Produkt ist das Molekül“ (vgl. Dingermann/Zündorf). Somit müssen die Zweitanbieter einen im Vergleich zum klassischen Generikabereich deutlich kostenintensiveren F&E-Prozess durchlaufen.

In dem Marktsegment der Biopharmazeutika sind zurzeit 179 Arzneimittel mit 137 Wirkstoffen zugelassen (vgl. vfa, Stand: 30.06.2015). Bei einer Betrachtung der verordnungsrelevanten Wirkstoffe sind 55 Prozent nicht (mehr) patentgeschützt (Quelle: NVI, INSIGHT Health, Stand: Mai 2015). Dennoch gibt es auf dem deutschen Markt derzeit nur zu fünf Wirkstoffen Biosimilars.

## Biosimilars in Deutschland

2006 kam das erste Biosimilar auf den deutschen Markt: Omnitrope® mit dem Wirkstoff Somatropin. Ihm folgten die ersten biosimilaren Produkte zu Epoetin alfa (2007) und Filgrastim (2008). Das nächste Nachahmerprodukt zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff wurde mit Follitropin alfa erst 2014 eingeführt. Für Infliximab gibt es seit Februar dieses Jahres Nachahmerprodukte und damit erstmalig Biosimilars zu einem monoklonalen Antikörper. Ihre besondere Struktur macht diese Moleküle in der Therapie immunvermittelter Erkrankungen mittlerweile unersetzbar, sorgt aber gleichzeitig für einen aufwendigen Produktionsprozess, dem auch die Biosimilars unterliegen. Angesichts einiger auslaufender Patente von Biopharmazeutika ist in den nächsten Monaten mit weiteren Einführungen dieser besonderen Nachahmerkategorie zu rechnen.

Bei Insulin glargin steht die Markteinführung von Biosimilars nach verschiedenen Quellen in den nächsten Monaten bevor. Das Produkt von Lilly und Boehringer Ingelheim mit dem Markennamen „Abasria“ hat im September 2014 seine Zulassung erhalten. Da das Patent von Sanofi zum 06.05.2015 abgelaufen ist (Quelle: SHARK, INSIGHT Health), hat Sanofi selbst schon mit einer neuen U-300-Formulierung reagiert (bisher U-100-Formulierung: „Lantus“). Diese soll zu einer langsameren Wirkstoff-Freisetzung und dadurch verlängerten Wirkdauer führen. Unter dem Namen „Toujeo“ ist das Produkt seit Mai 2015 im Markt.

Zudem stehen weitere erfolgversprechende Kandidaten vor der Tür. So befinden sich bereits Biosimilars zu den Blockbustern Adalimumab („Humira“), Bevacizumab („Avastin“), Etanercept („Enbrel“), Pegfilgrastim („Neulasta“), Rituximab („MabThera“/„Rituxan“) und Trastuzumab

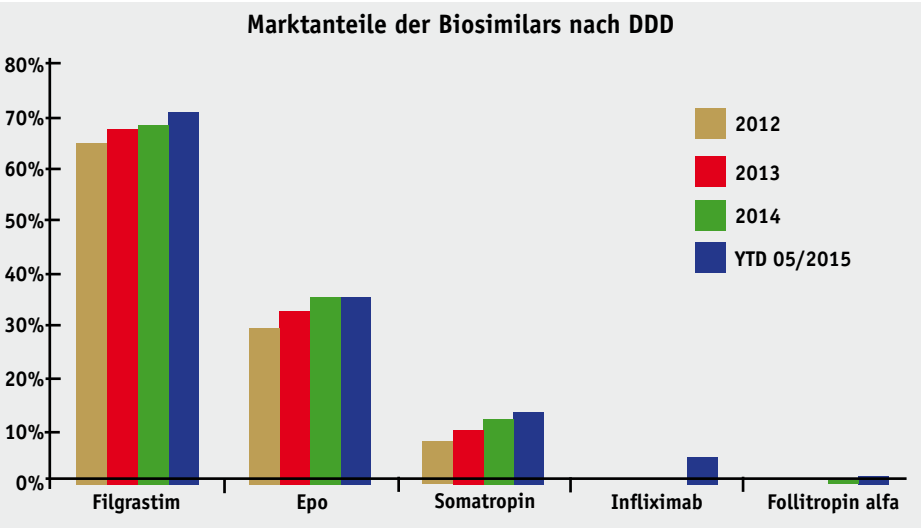



***Abb. 1:*** Marktanteile der Biosimilars nach DDD. Quelle: regioMA (INSIGHT Health), Anteile von Biosimilars am Marktsegment erythropoetinhaltiger Präparate (Epoetin alfa, Darbepoetin alfa, PEG-Epoetin beta, Epoetin beta, Epoetin zeta, Epoetin theta) sowie an den Wirkstoffen Filgrastim, Follitropin alfa, Infliximab und Somatropin, jeweils bezogen auf die DDD (definierten Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Verordnungen.

(„Herceptin“) in späten Entwicklungsphasen.

## Neue Player tauchen auf

Der erwartete Boom lockt weitere Unternehmen in dieses Marktsegment. Neben den drei großen Konzernen des Generikamarktes (Novartis mit Hexal, Teva mit Ratiopharm und AbZ Pharma sowie Stada mit cell pharm) ist vor allem Hospira – zukünftig unter dem Dach von Pfizer - mit aktuell drei biopharmazeutischen Nachahmerpräparaten sehr aktiv. Außerdem vertreiben Medice und Finox sowie seit dem Frühjahr 2015 auch Mundipharma Biosimilars. Auch Boehringer Ingelheim ist schon seit Jahren in der Produktion von Biosimilars aktiv. Wie bereits erwähnt, wird der Hersteller in den nächsten Monaten gemeinsam mit Lilly ein Nachahmerprodukt zu Insulin glargin auf den Markt bringen. Es wird davon ausgegangen, dass zukünftig auch „Branchenfremde“– wie Fuji Film, Samsung und GE Healthcare – sowie Unternehmen aus Osteuropa, Indien und China in den Markt eintreten (vgl. Zylka-Menhorn/Korzilius 2014).

Die große Frage bleibt aber weiterhin, ob die Erwartungen auch erfüllt werden. Bislang ist der Versorgungsanteil der Biosimilars in Deutschland noch eher gering. Die Biosimilarquoten reichen noch längst nicht an die Generikaquoten heran. Dies liegt zum einen daran, dass die Abschläge auf die Originalpräparate nicht so hoch sind wie im klassischen Generikasegment, hier wird von lediglich 10 bis 30 Prozent ausgegangen (vgl. etwa Balzter 2013).

Zum anderen fehlt häufig die Substitutionsmöglichkeit seitens des Apothekers, sodass Rabattverträge hier weniger Einfluss ausüben. Hinzu kommt, dass auch viele Ärzte hinsichtlich der Umstellung ihrer Patienten auf Biosimilars verunsichert sind.

Als einen Grund für die Verunsicherung nennt das Paul-Ehrlich-Institut die öffentliche Diskussion über den Austausch von Originalpräparat und Biosimilar, die oftmals auf schlecht fundierten Argumenten und auf Befürchtungen beruht und nicht hinreichend mit wissenschaftlichen Daten belegt ist. Hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit hält das Paul-Ehrlich-Institut in seinem Positionspapier zur Interchangeability von Biosimilars vom 20.04.2015 fest: „Nach derzeitigem Diskussionsstand […] können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch. Dies beinhaltet implizit daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten, als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben.“

## Marktanteile der Biosimilars steigen

Ungeachtet zahlreicher Hürden ist in allen biopharmazeutischen Marktsegmenten mit Nachahmern ein steigender Marktanteil der Biosimilars zu beobachten. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung auf Basis der definierten Tagestherapiedosen (Defined Daily Doses – DDD) für die fünf Wirkstoffe mit Nachahmerpräparaten.

Die variierenden Marktanteile der Biosimilars haben verschiedene Ursachen. So sind bei Somatropin mehrere Altoriginale und nur ein Biosimilar im Markt, während es bei Filgrastim genau umgekehrt ist. Auch die Rabattverträge verteilen sich unterschiedlich auf die einzelnen Produktbereiche. Interessanterweise liegen hier die Rabattquoten – mit Ausnahme der Epoetine – bei den Altoriginalen höher als bei den Biosimilars. Bei Epoetin stellt sich zudem die Frage der Marktsegmentdefinition. In Abb. 1 wurden neben Epoetin alfa (und dem rein biosimilaren Epoetin zeta) auch die anderen erythropoetinhaltigen Präparate einbezogen. Ein reiner Vergleich innerhalb der Wirkstoffbezeichnungen Epoetin alfa und zeta führt hingegen zu einer aktuellen Biosimilarquote von 81,2 Prozent. Bei Follitropin alfa und Infliximab ist zu bedenken, dass die Nachahmerprodukte erst seit Mai 2014 bzw. Februar 2015 im Markt sind. Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass aktuell fast drei von vier Verordnungen der Infliximab-Originalpräparate rabattiert sind (Quelle: NVI-KT, INSIGHT Health).

## Regionale Differenzen

Beachtenswert sind die teilweise immensen Unterschiede der Biosimilar-Quoten zwischen den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen. Diese sind nicht zuletzt auf die unterschiedlichen Arzneimittelvereinbarungen in den einzelnen KVen zurückzuführen (vgl. Pieloth/Kleinfeld in: „Monitor Versorgungsforschung“, 4/2014).

Bei Somatropin variieren die Biosimilarquoten im aktuellen MAT (Juni 2014-Mai 2015) zwischen 7,5 Prozent (in Brandenburg) und 27,0 Prozent (in Bremen), bei Epo zwischen 15,1 Prozent (in Baden-Württemberg) und 50,0 Prozent (in Schleswig-Holstein) und bei Filgrastim zwischen 53,3 Prozent (in Hessen) und 91,7 Prozent (in Sachsen). Da in den letzten zwölf Monaten innerhalb der GKV weniger als 700.000 DDD Follitropin alfa verordnet wurden, sind die Quoten hierbei im regionalen Vergleich kaum interpretierbar. Infliximab ist erst seit Februar dieses Jahres biosimilar. Somit schwankt die regionale Quote noch erheblich und lag im Mai 2015 zwischen 0,7 Prozent und 23,1 Prozent.

## Fazit

Biologika sind weiterhin im Aufwind. So hat sich die Anzahl der zugelassenen Biopharmazeutika von 155 im Jahr 2005 um 46 Prozent auf 226 im Jahr 2014 erhöht. Die Anzahl der in der Entwicklung befindlichen Biopharmazeutika ist im gleichen Zeitraum sogar um 136 Prozent auf 604 gestiegen. Und knapp ein Drittel der 47 Neuzulassungen im Jahr 2014 hat einen gentechnischen Ursprung (vgl. hierzu und zu weiteren Daten und Fakten den 10. Biotech-Report von BCG und vfa bio: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2005 – 2015 – 2025).

Von dieser Erfolgsstory biopharmazeutischer Wirkstoffe müsste nach Ansicht vieler Experten auch der Biosimilar-Markt profitieren. Dennoch erschwert die anhaltend kontroverse Diskussion um Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Substituierbarkeit von Biologika und ihren Nachahmerpräparaten den Markterfolg für die Biosimilar-Hersteller. Hier ist noch viel Überzeugungsarbeit zu leisten, die mit weiteren klinischen und Versorgungsforschungsstudien besser gelingen kann. <<

Autoren/Kontakt:
Dr. André Kleinfeld,
Kathrin Pieloth*

### Infobox Biosimilars

In Europa sind derzeit elf Biosimilars (mit insgesamt 19 Markennamen) zugelassen, von denen sich aktuell neun (mit insgesamt 15 Markennamen) auf dem deutschen Markt befinden. Biosimilars aus einer Produktionsstätte sind untereinander identisch und damit auch substituierbar (Quelle: vfa bio).

- **Epoetin alfa** (für die Behandlung von Anämien) aus einer Produktionsstätte mit drei Markennamen: „Abseamed“, Epoetin alfa „Hexal“ und „Binocrit“ sowie Epoetin zeta aus einer Produktionsstätte mit zwei Markennamen: „Retacrit“ und „Silapo“
- **Filgrastim** (gegen Neutropenien) aus vier Produktionsstätten mit jeweils ein bis drei Markennamen: (1) „Filgrastim Hexal“ und „Zarzio“, (2) „Biograstim“, „Ratiogastrim“ und „Tevagrastim“, (3) „Nivestim“, (4) „Grastofil“ und „Accofil“ („Zarzio“, „Tevagrastim“ und „Accofil“ nicht auf dem deutschen Markt)
- **Follitropin alfa** (zur Fruchtbarkeitsbehandlung) aus zwei Produktionsstätten: Bemfola® und Ovaleap® (Letzteres nicht auf dem deutschen Markt)
- **Infliximab** (zur Therapie zahlreicher entzündlicher Autoimmunerkrankungen wie RA, Morbus Crohn und Psoriasis-Arthritis) aus einer Produktionsstätte: „Inflectra“ und „Remsima“
- **Insulin glargin** (für die Behandlung von Diabetes mellitus): „Abasria“ (im Juli 2015 noch nicht auf dem deutschen Markt)
- **Somatropin** (zur Therapie des Minderwuchses): „Omnitrope“

* INSIGHT Health, Versorgungsanalysen & Market Access, vf@insight.health.de / Literatur bei den Verfassern