

Pharmaindustrie

Biosimilars – ein potenziell gigantisches Geschäft

Sergio Aiolfi 31.1.2015,

Dem Markt für Biosimilars wird eine rosige Zukunft vorausgesagt. Bis es so weit ist, werden allerdings noch einige Hürden zu überwinden sein.

Für die Novartis-Tochter Sandoz hat das Jahr gut begonnen. Am 7. Januar wurde bekannt, dass der Onkologie-Beratungsausschuss der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) empfohlen hat, ein vom Unternehmen entwickeltes Biotech-Imitat namens Zarxio zur Vermarktung zuzulassen. Auf den ersten Blick scheint das nicht mehr zu sein als eine gewöhnliche Meldung über einen behördlichen Alltags-Entscheid; bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass die Ankündigung eine epochale Wende bedeuten könnte. Zarxio ist ein sogenanntes Biosimilar, Imitat eines biotechnologisch fabrizierten Medikaments, und die Herstellung dieser Art von Produkt könnte sich in den nächsten Jahren, wenn die Originalpräparate den Patentschutz verlieren, zum grossen Geschäft entwickeln; IMS Health geht von einem Marktpotenzial von 28 Mrd. \$ aus. Bedeutsam ist der Zarxio-Entscheid des FDA-Gremiums möglicherweise deshalb, weil er einen wichtigen Schritt zur Erschliessung und Entwicklung dieses Potenzials darstellt.

Unerreichbares Original

Sandoz hatte den Antrag zur Zulassung des Neupogen-Imitats Zarxio – das Original wird von Amgen hergestellt und dient der Eindämmung von Infektionen bei Chemotherapien – im Juli 2014 bei der FDA eingereicht und damit Neuland betreten. Nur zwei Monate zuvor hatte die US-Behörde erstmals Richtlinien («Guidance for Industry») publiziert, die Hinweise gaben, unter welchen Bedingungen ein Biosimilar die Marktzulassung erlangen kann. Bei chemisch fabrizierten Generika ist das Prozedere relativ einfach; in der Regel genügt der Nachweis der Bioäquivalenz, und es braucht keine teuren klinischen Studien. Im Fall von Biosimilars sind die Ansprüche höher. Als biotechnologisch – also mithilfe lebender Organismen – fabrizierte Produkte weisen sie eine quasi natürliche Verschiedenartigkeit auf; streng genommen sind keine zwei Produkte identisch. Aus diesem Grund haben die Regulatoren auch Mühe zu definieren, was unter einem Nachfolgeprodukt zu verstehen ist.

Die in der «Guidance» der FDA verwendete Nomenklatur lässt erkennen, welche Nuancierungen in der Welt der Biosimilars gelten sollen. Die Produkte werden in vier Kategorien eingeteilt: Sie können «nicht ähnlich» sein, «ähnlich», «sehr ähnlich» oder «Fingerabdruck-mässig ähnlich». Je mehr sich ein Imitat dem Original nähert, desto grösser sind die Chancen für eine Marktzulassung. Die Begrifflichkeit legt aber auch nahe, dass sich die Biosimilars dem «Referenz-Produkt» (so die offizielle Sprachregelung) nur asymptotisch angleichen können, ohne je die Gleichheit und damit die «Austauschbarkeit» mit dem Original zu erreichen.

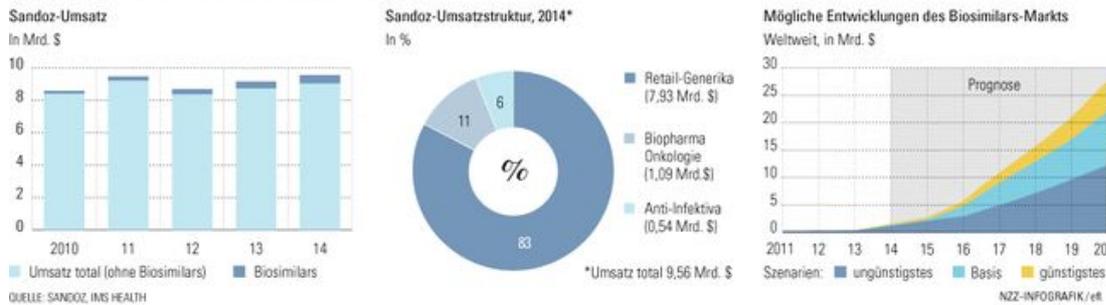
Wie das Beispiel des Sandoz-Produkts Zarxio nun aber zeigt, ist der Status der «Austauschbarkeit» nicht unbedingt erforderlich, um eine Marktzulassung zu erlangen. Für den FDA-Ausschuss reichte die zweithöchste Stufe «sehr ähnlich». Ausgehend von dieser Basis, so wird in den Richtlinien weiter festgehalten, ist es zweckdienlich, gezielte Tierversuche oder klinische Tests durchzuführen, um allfällige Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit von Imitat und Original auszuräumen.

Entscheidung von Fall zu Fall

Obschon die FDA-Regulierung von Sandoz nun mit Erfolg getestet wurde, ist fraglich, ob damit der Weg für die Entwicklung des Biosimilar-Markts bereits geebnet wurde. Fabian Wenner, Pharma-Analytiker bei Kepler-Chevroux, weist beispielsweise darauf hin, dass es sich bei Neupogen/Zarxio um einen Spezialfall handelt; die

Moleküle, die als Wachstumsfaktoren für weisse Blutkörperchen dienen, weisen eine relativ einfache Struktur auf; sie bestehen aus 175 Aminosäuren. Eine grössere Herausforderung für die Imitatoren werden die Krebsmittel der neuen Generation darstellen; die sogenannten monoklonalen Antikörper (MAB), von denen viele in den nächsten Jahren den Patentschutz verlieren werden, sind komplexer als Neupogen; das Krebsmittel Rituxan etwa besteht aus 1328 Aminosäuren. Aus dem Zarxio-Verdict der FDA auf Biosimilars für MAB zu schliessen, dürfte mit anderen Worten verfehlt sein. Auch in Europa, wo die Regeln für MAB-Imitate schon 2012 festgelegt wurden, ist heute noch kein entsprechendes Biosimilar im Verkauf.

Das Biosimilars-Geschäft ist derzeit noch marginal



Die FDA hat ausserdem angekündigt, sie werde bei den Zulassungsgesuchen von Fall zu Fall entscheiden, welche klinischen Studien durchzuführen seien, bevor das Imitat in Verkehr gesetzt werden dürfe. Es könnte mithin noch einige Zeit vergehen, ehe Biosimilars massenweise am Markt auftauchen.

Warten auf die Initialzündung

Doch selbst nach der Zulassung eines Biotech-Nachahmerprodukts stellt sich die Frage, ob es in der therapeutischen Praxis tatsächlich eingesetzt wird. Solange die Austauschbarkeit von Original und Imitat nicht behördlich garantiert ist, dürften Patienten und Ärzte einen Wechsel vom einen zum andern skeptisch beurteilen. Zwar werden die Biosimilars, so schätzt man, 20% bis 30% weniger kosten als die Originale. Bei einem lebensrettenden Wirkstoff wie einem MAB, der in der Krebsbehandlung eingesetzt wird, dürfte es für die Umstellung auf ein Imitat aber mehr brauchen als einen finanziellen Anreiz. Klinische Tests, welche die Hersteller von Biosimilars selbst nach der Zulassung durchführen, werden nicht zuletzt dazu dienen, mithilfe von Daten Zweifel an der Austauschbarkeit der Produkte auszuräumen.

Bis heute hat der Biosimilars-Markt nur eine relativ bescheidene Ausdehnung erreicht. Zwar ist in Europa der regulatorische Rahmen für Imitate von Biotech-Produkten der ersten Generation (etwa Wachstumshormone) schon 2005 festgelegt worden, und in den USA gab es 2006 die erste Marktzulassung für ein Biotech-Imitat, das Sandoz-Produkt Omnitrope. Dessen ungeachtet betrug der mit Biosimilars generierte Umsatz laut einer Studie von Allied Marketing Research 2013 nur gerade 1,3 Mrd. \$. Schenkt man diesen Marktforschern indessen Glauben, wird sich das Volumen bis 2020 auf 35 Mrd. \$ erhöhen. Und die grosse Hoffnung besteht, dass der US-Markt, sollte er erschlossen werden, dem Biosimilars-Geschäft Impulse verleiht, wie man sie in Europa bisher vermisst hat. In Amerika kennt man im Unterschied zur Alten Welt den «automatic switch», der die Leistungserbringer dazu verpflichtet, preisgünstige Imitate den teuren Originalen vorzuziehen. Allerdings setzt das wiederum «Austauschbarkeit» voraus.

Nur etwas für ganz Grosse

Schon jetzt ist abzusehen, dass der Biosimilars-Markt grossen Anbietern vorbehalten sein wird. Hohe Eintrittsbarrieren werden verhindern, dass Verhältnisse wie im Generika-Geschäft herrschen, wo eine Vielzahl von Mini-Firmen tätig ist. Nach den Angaben von Pharma-Analytiker Wenner können sich die Entwicklungskosten für ein einzelnes Biosimilar-Produkt auf bis zu 300 Mio. \$ belaufen, und die Entwicklungszeit kann sechs Jahre betragen. Zu den Anbietern gehören nebst der Novartis-Tochter Sandoz, die für etwa 50% des Biosimilar-Markts verantwortlich ist, Firmen wie Teva, Amgen, Actavis, Hospira oder Boehringer Ingelheim.

Die Leidtragenden einer möglichen Biosimilars-Welle

ai. · Als grösstes Biotechunternehmen der Welt ist Roche der Konkurrenz durch Biosimilars, wenn sie dereinst an Gewicht gewinnen wird, stark ausgesetzt. Und bedroht sind grosse Produkte. Das Blutkrebs-Mittel Mabthera/Rituxan, dessen Patentschutz zwischen 2013 und 2016 ausläuft, hat 2014 einen Umsatz von 6,9 Mrd. Fr. erzielt; das Brustkrebs-Präparat Herceptin, das den Urheberschutz zwischen 2014 und 2019 verliert, hat im vergangenen Jahr einen Erlös von 6,3 Mrd. Fr. realisiert.

Den Biosimilars-Herstellern ist es bisher allerdings noch nicht gelungen, Imitate dieser Roche-Wirkstoffe – beides monoklonale Antikörper – bis zur Marktreife zu bringen. Selbst grössere Produzenten wie Teva oder Celltrion haben angesichts der Schwierigkeiten, die mit der Imitation verbunden sind, die Waffen gestreckt.

Aufwendig sind nicht nur die Herstellungsverfahren, sondern auch die klinischen Analysen. Ein besonderes Problem besteht darin, dass für Biosimilars-Tests Patienten rekrutiert werden müssen, denen man Produkte der alten Generation verabreicht, während die Industrie bereits neue Wirkstoffe zur Verfügung hat. Im Fall von Brustkrebs zeigt sich das Dilemma besonders deutlich; das etablierte Roche-Produkt Herceptin wird in den neusten Therapiemethoden ergänzt durch wirksamere Präparate wie Perjeta oder Kadcyca. Eine Patientin, die an einem klinischen Test für ein Herceptin-Biosimilar teilnimmt, würde mithin auf die Innovation verzichten.

Angesichts der hohen Hürden dürfte sich die Markteinführung der Imitate noch einige Zeit hinziehen. Bei Roche rechnet man damit, dass die Biosimilars für Herceptin und Mabthera nicht vor 2017 an den Markt gelangen werden.