

# Biosimilars



2. Auflage, Version 1.0

Januar 2021





Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

40 ordentliche und 140 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Aufgrund der häufig interessen geleiteten Informationsflut, der sich Ärztinnen und Ärzte in Deutschland in ihrem Praxis- und Klinikalltag gegenübersehen, legt die AkdÄ bei der Erarbeitung ihrer Produkte größten Wert auf die Unabhängigkeit der einbezogenen Mitglieder.

Die AkdÄ blickt auf eine lange Tradition zurück – eine Vorgängerorganisation wurde bereits 1911 gegründet. Seit 1952 besteht sie in ihrer heutigen Form.

# Inhalt

<b>Vorwort zur 2. Auflage 2021</b>	<b>5</b>
<b>Vorwort zur 1. Auflage 2017</b>	<b>6</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel</b>	<b>13</b>
Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln	13
Mikroheterogenität als Merkmal aller biologischen Arzneimittel	13
Qualitätssicherung und Extrapolation bei biologischen Arzneimitteln	14
Immunogenität biologischer Arzneimittel	15
<b>Biosimilars</b>	<b>16</b>
Definition von Biosimilars	16
Abgrenzung biosimilarer von bioidentischen Arzneimittel	16
Zulassung von Biosimilars	17
Generelle Anforderungen und Richtlinien	18
Pharmazeutische Qualität	18
Mikroheterogenität	19
Leitlinien zu präklinischen und klinischen Studien	19
Präklinische Studien	19
Klinische Studien	20
Extrapolation	20
Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel	21
Immunogenität	21
Pharmakovigilanz bei Biosimilars und Referenzarzneimitteln	22
Benennung von Biosimilars	23
Besondere Biosimilars	23
Niedermolekulare Heparine	23
Biosimilars in onkologischen und hämatologischen Indikationen	24
Biosimilars in Europa	26
In der EU zugelassene Biosimilars	26
Informationsquellen zu Biosimilars	26
Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Biosimilars	27
<b>Therapeutische Anwendung von Biosimilars</b>	<b>28</b>
Erfahrungen mit dem Einsatz von Biosimilars seit 2006	28
Erfahrungen mit der Umstellung von Patienten auf Biosimilars	33
Ärztlich verordnete Umstellung auf Biosimilars (Switch)	33
Mehrfacher Switch	36

Nichtärztlich veranlasste Umstellung auf Biosimilars (Substitution)	36
Automatische Substitution für Referenzarzneimittel und Biosimilars in Deutschland	38
Einsatz bei pädiatrischen Patienten	39
Nocebo-Effekte	40
<b>Ökonomische Aspekte von Biosimilars</b>	<b>43</b>
<b>Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars</b>	<b>44</b>
Kontext der Empfehlungen	44
Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen	44
Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars	45
<b>Anhang A</b>	<b>47</b>
NOR-SWITCH-Studie: Extensionsphase	47
EGALITY-Studie	48
ADACCESS-Studie	51
Auswertung des DANBIO-Registers	53
<b>Anhang B</b>	<b>55</b>
Switch-Studien mit Biosimilars	55
<b>Anhang C</b>	<b>55</b>
Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU	55
<b>Anhang D</b>	<b>56</b>
Glossar	56
Abkürzungsverzeichnis	56
<b>Literatur</b>	<b>59</b>
<b>Anhang E</b>	<b>63</b>
Meldung von Nebenwirkungen	63
Verzeichnis der Autoren/Berater	63
Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen	64
Impressum	67

## Vorwort zur 2. Auflage 2021

# Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Biologika haben in den letzten drei Jahrzehnten die Behandlungsmöglichkeiten vieler Erkrankungen deutlich erweitert. Im Jahr 2019 waren bereits die Hälfte der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gentechnisch hergestellte Biologika. Damit sind auch die Ausgaben für Biologika in den letzten zehn Jahren kontinuierlich gestiegen. Nachahmer-Arzneimittel zu den hochpreisigen Originalen – Biosimilars – bieten daher eine Möglichkeit, Einsparungen zu erzielen und einen breiteren Zugang zu medikamentösen Therapien mit Biologika zu ermöglichen, ohne die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie zu gefährden.

Biosimilars sind seit über 13 Jahren in der EU verfügbar und haben sich in dieser Zeit als vergleichbare therapeutische Alternativen etabliert. Das größere Wissen und bessere Verständnis über diese Arzneimittel haben zu einer höheren Akzeptanz bei Ärzten und Patienten geführt. Die Verordnung von Biosimilars ist parallel dazu mit jedem Jahr gewachsen.

Die Palette der zugelassenen Biosimilars ist seit der 1. Auflage des Leitfadens stetig gewachsen. Inzwischen sind bereits 52 Biosimilars zu 16 verschiedenen Wirkstoffen in Deutschland verfügbar, darunter auch monoklonale Antikörper zum Einsatz bei onkologischen Erkrankungen. Daher haben wir den Leitfaden um einige Informationen zu Biosimilars in der Onkologie erweitert.

Mit der Anzahl verfügbarer Biosimilars ist auch die Anzahl der Switch-Studien kontinuierlich gewachsen. Mittlerweile sind auch Studien zum mehrfachen Switch zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilars verfügbar. Alle Switch-Studien finden Sie in einem umfangreichen Online-Supplement.

Ein neuer, wichtiger Aspekt der Behandlung mit Biosimilars, über den inzwischen häufiger berichtet wird, betrifft die Nocebo-Effekte, die bei der Umstellung von Patienten auftreten können. Nocebo-Effekte sind im Hinblick auf die automatische Substitution für Biosimilars, die der Gesetzgeber ab 2022 vorgesehen hat, besonders relevant. Deshalb haben wir in der Neuauflage des Leitfadens versucht, Ihnen Wege und Strategien aufzuzeigen, wie man Nocebo-Effekten vorbeugen kann.

Mit dem aktualisierten Leitfaden hoffen wir, Ihnen eine breite Evidenzbasis zur Verfügung zu stellen und Sie bei Ihrer evidenzbasierten Therapieentscheidung zu unterstützen.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Dezember 2020

Vorwort zur 1. Auflage 2017

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

warum ist ein Leitfaden zu Biosimilars wichtig?

Biosimilars sind biologische Arzneimittel, deren wirksame Bestandteile mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden. Sie enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil Wirkstoffe, die eine strukturell hohe Ähnlichkeit mit einem bereits in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel besitzen und eine identische pharmakologische Wirkung im menschlichen Körper ausüben. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wird belegt, dass Biosimilars den Referenzarzneimitteln hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit entsprechen.

Das erste Biosimilar in Europa wurde im Jahr 2006 zugelassen – mittlerweile sind es 35 Biosimilars, die therapeutisch als Wachstumshormone, Insuline, Granulozyten-kolonie-stimulierende- oder Erythropoese-stimulierende Faktoren, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und monoklonale Antikörper eingesetzt werden. Angesichts der Patentabläufe zahlreicher biologischer Arzneimittel werden in den nächsten Jahren viele weitere Biosimilars auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar sein.

Biosimilars weisen aufgrund des biotechnologischen Herstellungsprozesses bei gleicher Aminosäuresequenz eine geringfügige Variabilität (Mikroheterogenität) auf, die sie von den biologischen Referenzarzneimitteln unterscheidet. Für ihre Zulassung im Rahmen des zentralisierten Verfahrens ist der Nachweis der Bioäquivalenz nicht ausreichend. Ein vollständiges Dossier zur Qualität des Arzneimittels sowie präklinische und klinische Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit als Beleg der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel sind zwingend erforderlich.

Für die Bewertung von Biosimilars ist das Verständnis ihrer Besonderheiten, ihres Herstellungsprozesses und Zulassungsverfahrens eine entscheidende Voraussetzung. In diesem Leitfaden möchten wir Ihnen deshalb diese Aspekte erläutern und die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars vorstellen.

Die Empfehlungen der AkdÄ mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu Biosimilars sollen Ihre evidenzbasierte, zweckmäßige Therapieentscheidung unterstützen.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

August 2017

## Zusammenfassung

Für die Bewertung von Biosimilars ist das Verständnis der Besonderheiten biologischer Arzneimittel, ihres Herstellungsprozesses und Zulassungsverfahrens eine wichtige Voraussetzung.

**Biologische Arzneimittel** enthalten Wirkstoffe, die entweder biologische Stoffe sind, biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden. Die Bezeichnung Biologika (auch „Biologicals“) hat sich für die höhermolekularen biologischen Wirkstoffen (v. a. Proteine) etabliert und dient der Abgrenzung zu niedermolekularen Wirkstoffen biologischen Ursprungs. Proteinbasierte Arzneimittel werden in einem komplexen biotechnologischen Prozess in lebenden gentechnisch veränderten Mikroorganismen oder Zellen produziert. Allen Biologika ist gemeinsam, dass sie aufgrund der Herstellung in lebenden Zellsystemen bei gleicher Aminosäuresequenz geringfügige Strukturvariabilität, beispielsweise der Glykosylierung, aufweisen. Jede Charge eines Biologikums ist zur vorangehenden Charge ähnlich, aber kann nicht mit dieser vollständig identisch sein. Sie muss aber den bei der Zulassung festgelegten Spezifikationen entsprechen. Man spricht hier von Mikroheterogenität oder Mikrovariabilität. Diese ist insbesondere bei Änderungen des Herstellungsprozesses zu beobachten – ein Vorgang, der im Lebenszyklus eines Biologikums regelhaft auftritt. Für Remicade® (INN Infliximab) beispielsweise wurden mehr als 30 Veränderungen des Produktionsprozesses dokumentiert (1). Das heute vom Hersteller des Referenzarzneimittels erhältliche Remicade® ist daher ähnlich, also biosimilar, aber nicht identisch mit dem in den Zulassungsstudien eingesetzten Remicade®. Diese inhärente Variabilität aller Biologika ist für die Wirksamkeit und Sicherheit des Biologikums unkritisch, solange die Veränderungen das bei der Zulassung definierte Ausmaß nicht überschreiten. Hersteller und Zulassungsbehörden beurteilen dies anhand von analytischen Verfahren, die eine höhere Sensitivität als klinische Studien haben, strukturelle und funktionelle Abweichungen aufzudecken. Damit wird durch Hersteller und Zulassungsbehörden kontinuierlich sichergestellt, dass neue Chargen eines Biologikums auch bei Änderungen des Produktionsprozesses gleich wirksam und sicher sind wie das in den Zulassungsstudien eingesetzte Biologikum. Es gab bisher keinen einzigen Fall, bei dem für ein Biologikum – bei Einhalten des vorgegebenen Korridors für Mikroheterogenität – veränderte klinische Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet worden ist. Mit denselben Verfahren und nach identischen Beurteilungskriterien wird auch die Ähnlichkeit eines Biosimilars zu seinem Referenzarzneimittel im Zulassungsverfahren beurteilt.

Ein **Biosimilar**<sup>1</sup> (**biosimilares Arzneimittel**) ist ein Biologikum, das eine Version des Wirkstoffs eines im europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen Biologikums (Referenzarzneimittel, Originator) enthält (2). Die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich („comparability exercise“) etabliert worden sein. „Ähnlich“ bezeichnet hier den gleichen Korridor für die Mikroheterogenität, wie er für das Referenzarzneimittel bei jeweils neuer Charge oder Änderung im Herstellungsprozess gilt (3).

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars in Europa im Jahr 2006 sind über 13 Jahre Erfahrungen mit der Zulassung und in der Anwendung dieser Arzneimittel gesammelt worden und bis heute wurden bereits insgesamt 71 Biosimilars zugelassen (Stand: 01.12.2020). Während dieser Zeit ist für kein einziges Biosimilar im Vergleich zum jeweiligen Referenzarzneimittel ein relevanter Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit oder Art, Schwere bzw. Häufigkeit von Nebenwirkungen gezeigt worden.

<sup>1</sup>im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Biosimilars) nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nimmt im Folgenden Stellung zur Bewertung von Biosimilars und zu ihrem therapeutischen Einsatz mit dem Ziel, den Arzt bei der Verordnung von Biosimilars zu unterstützen. Zentrale Aussagen werden anhand häufig gestellter Fragen an dieser Stelle zusammengefasst und in der Stellungnahme später detailliert behandelt sowie begründet:

**1. Unterscheiden sich Biosimilars in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln?**

**Nein**, Biosimilars unterscheiden sich nicht in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln.

Biosimilars werden in Europa nach wissenschaftlich fundierten und streng kontrollierten Verfahren zugelassen, sodass ihre pharmazeutische Qualität gewährleistet ist. Bei Biosimilars gelten die gleichen strengen Anforderungen, die auch bei Referenzarzneimitteln nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens zum Nachweis der Vergleichbarkeit mit dem vorherigen Produkt zur Anwendung kommen. Therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars sind identisch mit Wirksamkeit und Sicherheit des Referenzarzneimittels. Sie können daher wie die Referenzarzneimittel eingesetzt werden. Funktionell nicht relevante Unterschiede (Mikroheterogenität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels. In den mehr als 13 Jahren nach Zulassung des ersten Biosimilars ist für keinen Vertreter dieser Gruppe ein relevanter Unterschied hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum jeweiligen Referenzarzneimittel berichtet worden.

**2. Sollten Patienten bei Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten, sofern dieses verfügbar ist?**

**Ja**, Patienten sollten bei Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten.

Biosimilars und Referenzarzneimittel sind therapeutisch gleichwertig. Voraussetzungen für die Verordnung eines Biosimilars sind die Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung, die Verfügbarkeit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf und eine für die Behandlung geeignete Darreichungsform (z. B. Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen).

**3. Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?**

**Ja**, Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, können auf ein Biosimilar umgestellt werden.

Auch für die Folgeverordnung zur Fortsetzung einer laufenden Therapie mit einem Biologikum gilt die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel. Dabei muss der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Alle Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel auf Biosimilar (sog. Switch bzw. Switching) bestätigen die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilars. Zudem hat keine dieser Studien einen Hinweis ergeben, dass ein Switch in größerem Umfang Immunreaktionen auslöst und dadurch die Wirksamkeit oder die Sicherheit der Behandlung negativ beeinflusst.



#### 4. Sollten Biosimilars auch in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, für die für das Biosimilar keine klinischen Studien durchgeführt wurden?

Ja, Biosimilars können auch in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, in denen für das Biosimilar keine klinischen Studien durchgeführt wurden.

Die bei der Zulassung von Biosimilars geforderte klinische Studie dient nicht dazu, die therapeutische Wirksamkeit des biosimilaren *Wirkstoffs* zu untersuchen, denn hier kann sich das Biosimilar auf die Studien zum Referenzarzneimittel stützen. Die klinische Studie untersucht das biosimilare *Produkt*, d. h. schließt aus, dass klinisch relevante Unterschiede zum Referenzarzneimittel bestehen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich Immunogenität verändern könnten. Hierzu wird die Indikation des Referenzarzneimittels gewählt, die etwaige Veränderungen am sensitivsten zeigen würde. Das im Rahmen der Zulassung gewählte Verfahren der Extrapolation ist keine Sonderregelung für Biosimilars, sondern entspricht der Regelung für Referenzarzneimittel bei Änderung des Produktionsprozesses. Deshalb können Biosimilars als therapeutisch gleichwertig zu Referenzarzneimitteln in allen zugelassenen Indikationen verordnet werden.

#### 5. Was ist bei der Überwachung der Therapie mit einem Biosimilar zu beachten?

Es gibt grundsätzlich keine Unterschiede zwischen der Pharmakovigilanz von Biosimilars und biologischen Referenzarzneimitteln. Sollte die Zulassungsbehörde Untersuchungen zur Sicherheit eines Arzneimittels nach seiner Zulassung für notwendig halten („Post-Authorisation Safety Study“, PASS), gilt dies für Referenzarzneimittel und Biosimilar(s). Der Arzt sollte dabei die Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln beachten. Für biologische Arzneimittel – Referenzarzneimittel wie Biosimilars – bedeutet dies, dass neben der üblichen Angabe von Wirkstoff und Handelsname auch die Chargenbezeichnung zu dokumentieren ist.

#### 6. Was sollte der Vertragsarzt bei der Verordnung von Biosimilars berücksichtigen?

Mit derzeit 62 zugelassenen und 54 bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführten Biosimilars steht den Vertragsärzten in Deutschland eine breite Palette biosimilarer Alternativen zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Im Vergleich zu den jeweiligen Referenzarzneimitteln sind die Biosimilars meist preisgünstiger. Genauso wie bereits Generika können Biosimilars zur Reduktion der Ausgaben im Arzneimittelbereich beitragen und dadurch die Finanzierbarkeit der gesetzlichen und der privaten Krankenversicherung nachhaltig stärken. Wie bei allen Arzneimittelverordnungen muss auch bei der Erstverordnung von Biosimilars und bei der Umstellung von bereits mit einem Biologikum behandelten Patienten neben medizinischen Aspekten das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V beachtet werden. Um den relativen Anteil von Biosimilars an der medikamentösen Therapie mit Biologika zu erhöhen, werden jedes Jahr neue regionale Zielvereinbarungen getroffen, die die Vertragsärzte unterstützen, durch Nutzung wirtschaftlicher Versorgungsalternativen vorhandene Wirtschaftlichkeitsreserven zu erschließen.

Weitere Informationen dazu:

[http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben\\_Arzneimittel.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf).

#### 7. Wie kann der Patient bei der Verordnung von Biosimilars einbezogen werden?

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung mit Biologika ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung. Dies gilt für Biosimilars ebenso wie für ihre Referenzarzneimittel. Dabei können unabhängige Publikationen, beispielsweise der Europäischen Kommission (EC) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (4) sowie z. B. von Weise et al. (3;5) und Kurki et al. (6), hilfreich sein. Es ist wichtig, etwaige Ängste und Bedenken der Patienten zu berücksichtigen, um die Therapieadhärenz zu stärken und Nocebo-Effekten vorzubeugen.

## 8. Ist die automatische Substitution für Biosimilars in Deutschland zulässig?

**Nein**, derzeit ist die automatische Substitution für Biologika und Biosimilars in Deutschland nicht erlaubt.

Eine Ausnahme stellen sog. Bioidenticals dar (vgl. Tabelle 2). Im August 2019 trat in Deutschland das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) in Kraft, das von August 2022 an eine automatische Substitution für Biologika vorsieht – vorausgesetzt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss zuvor in seinen Richtlinien die Austauschbarkeit in der Apotheke für das betreffende Biologikum festgestellt hat. Damit soll die Abgabe von Biosimilars gesteigert und dadurch Kosten eingespart werden.

## 9. In welchem Umfang kann die Verordnung von Biosimilars zu einer Entlastung der arzneimittelbedingten Kosten in der Solidargemeinschaft beitragen?

Biosimilars erlauben aufgrund ihres niedrigeren Preises im Vergleich zum Referenzarzneimittel die Realisierung von relativ hohen Einsparpotenzialen: Durch die Abgabe von Biosimilars wurden 2019 bereits 459 Mio. € in der gesetzlichen Krankenversicherung eingespart. Durch eine konsequente Verordnung des jeweils günstigsten Biologikums (i. d. R. ein Biosimilar) wären allerdings Einsparungen in Höhe von 791,6 Mio. € möglich gewesen (7). Eine Analyse der ökonomischen Auswirkungen der Verfügbarkeit eines Infliximab-Biosimilars kommt unter der Annahme eines 30-prozentigen Preisvorteils zu dem Ergebnis, dass 2260 Patienten zusätzlich in Deutschland ohne zusätzliche Kosten mit Infliximab hätten behandelt werden könnten (8).

Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen können Biosimilars einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Biologika und zur Kostenreduktion in unserem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem liefern. Die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars muss dabei der Arzt treffen. Nach Auffassung der AkdÄ bedürfen die Ersteinstellung oder Umstellung auf ein Biosimilar („Switch“) neben der Prüfung der Verfügbarkeit einer geeigneten Darreichungsform und Einzeldosisstärke auch der ausführlichen ärztlichen Information und Aufklärung des Patienten.

Tabelle 1: In der EU zum 01.12.2020 zugelassene Biosimilars nach Indikationsgebiet

Fertigarzneimittel (Zulassungsinhaber lt. EPAR)	INN	Referenzarzneimittel	Jahr der Zulassung
<b>Endokrinologie</b>			
Omnitrope® (Sandoz)	Somatropin	Genotropin®	2006
Abasaglar® (Lilly) ▼	Insulin glargin	Lantus®	2014
Semglee® (Mylan S.A.S.)* ▼	Insulin glargin	Lantus®	2018
Insulin lispro Sanofi® (Sanofi-Aventis) ▼	Insulin lispro	Humalog®	2017
Insulin aspart Sanofi® (Sanofi-Aventis) ▼	Insulin aspart	NovoRapid®	2020
Movymia® (Stada Arzneimittel) ▼	Teriparatid	Forsteo®	2017
Terrosa® (Gedeon Richter) ▼	Teriparatid	Forsteo®	2017
Livogiva® (Theramex Ireland) ▼	Teriparatid	Forsteo®	2020
<b>Nephrologie und Onkologie</b>			
Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Binocrit® (Sandoz)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Epoetin alfa Hexal® (Hexal)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Retacrit® (Hospira)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
Silapo® (Stada Arzneimittel)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
<b>Onkologie</b>			
Tevagrastim® (Teva)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Ratiograstim® (Ratiopharm)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal® (Hexal)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Zarzio® (Sandoz)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Nivestim® (Hospira)	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil® (Aptex) ▼	Filgrastim	Neupogen®	2013
Accofil® (Accord) ▼	Filgrastim	Neupogen®	2014
Blitzima® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Ritemvia® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Rixathon® (Sandoz) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Riximyo® (Sandoz)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Truxima® (Celltrion) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Ruxience® (Pfizer) ▼	Rituximab	MabThera®	2020
Ontruzant® (Samsung Bioepis) ▼	Trastuzumab	Herceptin®	2017
Herzuma® (Celltrion) ▼	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Kanjinti® (Amgen) ▼	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Ogivri® (Mylan) ▼	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Trazimera® (Pfizer) ▼	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Zercepac® (Accord) ▼	Trastuzumab	Herceptin®	2020
Mvasi® (Amgen) ▼	Bevacizumab	Avastin®	2018
Zirabev® (Pfizer) ▼	Bevacizumab	Avastin®	2019
Aybintio® (Samsung Bioepis) ▼	Bevacizumab	Avastin®	2020
Equidacent® (Centus Biotherapeutics)* ▼	Bevacizumab	Avastin®	2020
Fulphila® (Mylan) ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Pelgraz® (Accord) ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Pelmeg® (Cinfa Biotech) ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018

Fertigarzneimittel (Zulassungsinhaber lt. EPAR)	INN	Referenzarzneimittel	Jahr der Zulassung
Udenyca® (ERA Consulting)* ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Ziextenzo® (Sandoz) ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Grasustek® (Juta Pharma) ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2019
Cegfila® (Mundipharma) ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2019
Nyvepria® (Pfizer)* ▼	Pegfilgrastim	Neulasta®	2020
<b>Reproduktionsmedizin</b>			
Ovaleap® (Teva) ▼	Follitropin alfa	Gonal-f®	2013
Bemfola® (Gedeon Richter) ▼	Follitropin alfa	Gonal-f®	2014
<b>Rheumatologie, Gastroenterologie, Dermatologie</b>			
Inflextra® (Hospira) ▼	Infliximab	Remicade®	2013
Remsima® (Celltrion) ▼	Infliximab	Remicade®	2013
Flixabi® (Samsung) ▼	Infliximab	Remicade®	2016
Zessly® (Sandoz) ▼	Infliximab	Remicade®	2018
Benepali® (Samsung) ▼	Etanercept	Enbrel®	2016
Erelzi® (Sandoz) ▼	Etanercept	Enbrel®	2017
Nepexto® (Mylan)* ▼	Etanercept	Enbrel®	2020
Blitzima® (Celltrion)** ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Ritemvia® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Rixathon® (Sandoz) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Riximyo® (Sandoz)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Truxima® (Celltrion) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Ruxience® (Pfizer) ▼	Rituximab	MabThera®	2020
Amgevita® (Amgen)* ▼	Adalimumab	Humira®	2017
Imraldi® (Samsung Bioepis) ▼	Adalimumab	Humira®	2017
Halimatoz® (Sandoz)* ▼	Adalimumab	Humira®	2018
Hefiya® (Sandoz)* ▼	Adalimumab	Humira®	2018
Hulio® (Mylan) ▼	Adalimumab	Humira®	2018
Hyrimoz® (Sandoz) ▼	Adalimumab	Humira®	2018
Idacio® (Fresenius Kabi) ▼	Adalimumab	Humira®	2019
Amsparity® (Pfizer)* ▼	Adalimumab	Humira®	2020
<b>Andere</b>			
Inhixa® (Techdow) ▼	Enoxaparin natrium	Clexane®	2016
Enoxaparin Becat® (Rovi) ▼	Enoxaparin natrium	– ***	2017
Hepaxane® (Chemi S.p.A) ▼	Enoxaparin natrium	– ***	2018
Crusia® (Ratiopharm) ▼	Enoxaparin natrium	– ***	2019
Enoxaparin Ledraxen® (Venipharm) ▼	Enoxaparin natrium	– ***	2020

EPAR = European Public Assessment Report; INN = International Nonproprietary Name.

\* zum 01.12.2020 noch nicht in Deutschland auf dem Markt (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.12.2020)

\*\* als Parallelimport des pU Abacus Medicine in Deutschland verfügbar;

\*\*\* dezentralisierte Zulassung, Kennzeichnung als Biosimilar.

▼ Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, werden seit 2013 in allen Mitgliedstaaten der EU mit einem auf der Spitze stehenden schwarzen Dreieck in der Packungsbeilage und in der Fachinformation gekennzeichnet. Die zusätzliche Überwachung erfolgt dann, wenn zu ihnen weniger Informationen als zu anderen Arzneimitteln zur Verfügung stehen, weil es sich um neue Wirkstoffe handelt oder nicht ausreichend viele Daten zur Langzeitanwendung vorliegen.

# Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel

## Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln

Biologische Arzneimittel (Biologika, Biopharmazeutika) sind Arzneimittel, deren Wirkstoffe entweder biologische Stoffe sind, biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden (9). Das Spektrum biologischer Arzneimittel ist sehr heterogen und reicht von niedermolekularen Wirkstoffen pflanzlichen bzw. bakteriellen Ursprungs bis hin zu großen, proteinbasierten Wirkstoffen (monoklonale Antikörper). Die Bezeichnung Biologika (auch Biologicals) hat sich für die höhermolekularen biologischen Wirkstoffen (v. a. Proteine) etabliert und dient der Abgrenzung zu niedermolekularen Wirkstoffen biologischen Ursprungs wie z. B. Antibiotika, Morphin und Aminosäuren. Zu den Biologika gezählt werden u. a. immunologische Arzneimittel wie Allergene, Sera, Toxine und Impfstoffe, Gewebesubereitungen, Arzneimittel, die aus Blut und Plasma gewonnen werden, sowie Arzneimittel für neuartige Therapien („advanced therapy medicinal products“, ATMP) und andere Arzneimittel, die mittels biotechnologischer Prozesse hergestellt werden.

Am häufigsten werden Biologika in lebenden Zellen oder Organismen mittels biotechnologischer Prozesse hergestellt. Bei diesen Biologika handelt es sich um Proteine unterschiedlicher Größe und Komplexität. Als biotechnologisches Verfahren, mit denen sie hergestellt werden, kommen insbesondere gentechnische Methoden zur Anwendung wie die rekombinante DNA-Technologie, die kontrollierte Genexpression und die Hybridomatechnik.

Insulin war das erste gentechnisch hergestellte Biologikum, das 1982 in den USA zugelassen wurde (10). Mit einer Größe von 5808 Da ist Insulin deutlich kleiner als z. B. das Wachstumshormon Somatotropin mit 22.000 Da oder monoklonale Antikörper mit etwa 150.000 Da. Im Unterschied zu den durch chemische Synthese hergestellten „chemischen“ Wirkstoffen sind die Größe und Struktur von Biologika und ihr Herstellungsprozess deutlich komplexer. Acetylsalicylsäure zum Vergleich weist ein Molekulargewicht von 180 Da auf. Diesen Unterschieden tragen der Zulassungsprozess und die nach Zulassung erfolgende Qualitätssicherung Rechnung (4). Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel müssen obligatorisch ein zentralisiertes Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen. Zum 08.12.2020 sind in Deutschland 299 Fertigarzneimittel mit 257 Wirkstoffen zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden (11) und therapeutisch beispielsweise als Wachstumshormone, Insuline, Granulo- und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe, Enzyme, monoklonale Antikörper sowie Blutprodukte, Sera und Impfstoffe eingesetzt werden.

## Mikroheterogenität als Merkmal aller biologischen Arzneimittel

Es ist ein inhärentes Merkmal aller biologischen Produkte, dass sie sich nie vollständig entsprechen – also identisch sind –, sondern immer geringfügige Unterschiede aufweisen. Man bezeichnet dies als Mikroheterogenität biologischer Arzneimittel. Im Rahmen des Zulassungs- und Überwachungsprozesses biologischer Arzneimittel wird sichergestellt, dass diese Unterschiede so gering sind, dass sie keine klinische Relevanz haben, da Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels nicht beeinflusst werden. Für jedes Biologikum wird ein Korridor zulässiger Mikroheterogenität definiert.

Mikroheterogenität ist also ein Merkmal jedes Biologikums und kein Merkmal, das Biosimilars von Referenzarzneimitteln unterscheidet: Jede neue Charge eines biologischen Arzneimittels ist der vorherigen ähnlich, aber nicht mit dieser identisch. Ein Vergleich unterschiedlicher Chargen von drei biologischen Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Darbepoetin alfa, Rituximab und Etanercept zeigte chargenabhängige Unterschiede der Glykosylierung für alle untersuchten Arzneimittel (12). Der Produktionsprozess biologi-

scher Arzneimittel basiert auf DNA-Technologie und Hybridomatechniken (13). Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z. B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Bei Änderungen des Herstellungsprozesses ist daher zu prüfen und sicherzustellen, dass das Biologikum weiterhin innerhalb des bei der Zulassung definierten Korridors für Mikroheterogenität liegt.

In einer Übersichtsarbeit 2013 wurde die Anzahl der Änderungen des Herstellungsprozesses für 11 biologische Antirheumatika untersucht (1). Im Mittel fanden sich 4 Änderungen im Produktionsprozess je Biologikum, mit einem Maximum von 37 Änderungen bei der Herstellung des Infliximab-Originators Remicade®. In einer anderen Untersuchung der Produktionsänderungen bei 29 monoklonalen Antikörpern wurden 404 Änderungen im Produktionsprozess der Biologika festgestellt (davon inzwischen 50 bei Remicade® (INN Infliximab)). Von diesen Änderungen betrafen 32 relevante Eingriffe wie z. B. einen Wechsel der Zelllinie der Produktion. Im Durchschnitt erfolgten 1,8 Änderungen des Produktionsprozesses pro Jahr und Biologikum (14).

## Qualitätssicherung und Extrapolation bei biologischen Arzneimitteln

Auf die inhärente Mikroheterogenität biologischer Arzneimittel und die sich aus regelmäßigen Änderungen im Produktionsprozess ergebenden Risiken klinisch relevanter Veränderungen des Biologikums hat die EMA mit einem stringenten, wissenschaftlich basierten Zulassungs- und Überwachungsprozess nach erteilter Zulassung reagiert („comparability exercise“). Für jede neue Charge eines Biologikums muss durch Untersuchungen belegt werden, dass sie dem in den Zulassungsstudien untersuchten Arzneimittel ausreichend ähnlich ist, d. h. innerhalb des bei Zulassung definierten zulässigen Korridors für Mikroheterogenität liegt. Die höchste Sensitivität strukturelle und funktionelle Unterschiede zu detektieren haben dabei analytische Verfahren (3). Diese sind auch geeignet, posttranslationale Veränderungen, dreidimensionale Struktur und Proteinaggregation zu bestimmen (15). Ergänzt werden diese Analysen durch präklinische Tests und – sofern aus regulatorischer Sicht indiziert – durch Überprüfung in klinischen Studien.

Das bedeutet, dass auch für biologische Referenzarzneimittel bei kritischen Änderungen im Produktionsprozess neue klinische Studien gefordert werden können. Hierbei werden für die klinische Studie die Indikation des Biologikums und die Patientengruppe ausgewählt, bei der mit der größten Wahrscheinlichkeit Veränderungen von Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bemerkt werden können. Von dieser „sensitivsten Indikation“ – die nicht notwendigerweise der hauptsächlichen Indikation entsprechen muss – wird dann auf die anderen Indikationen geschlussfolgert („extrapoliert“). Die Extrapolation ist damit ein bei biologischen Referenzarzneimitteln seit Jahren angewandtes und bewährtes Verfahren. In keinem Fall einer auch größeren Herstellungsänderung wurden für ein biologisches Arzneimittel klinische Studien in allen zugelassenen Indikationen gefordert. Für den bisher intravenös zu applizierenden monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) wurde nach diesem Schema z. B. die subkutane Applikationsform auf Basis von Daten von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung auch für die neoadjuvante Therapie zugelassen (16).

Die Extrapolation folgt dabei nicht einem Automatismus, sondern ist das Ergebnis wissenschaftlicher Prüfung und Bewertung im Einzelfall. So kann bei einem Biologikum, das seine Wirkungen in unterschiedlichen Geweben über einen einzigen Rezeptortyp vermittelt, Übertragbarkeit angenommen werden. Bei Vermittlung therapeutischer Wirkungen über unterschiedliche Rezeptoren in unterschiedlichen Geweben (und Indikationen) werden klinische Untersuchungen in mehr als einer Indikation gefordert (5). Eine Begründung für die Zulässigkeit der Extrapolation bei der Zulassung ist mittlerweile ein fester Bestandteil des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (European Public Assessment Report, EPAR) (17). Dadurch soll die Akzeptanz der Biosimilars bei Ärzten erhöht werden.

## Immunogenität biologischer Arzneimittel

Biologika haben aufgrund ihrer Größe und molekularen Komplexität das Potenzial, eine Immunreaktion im menschlichen Körper auszulösen (18-20). Die Immunogenität biotechnologischer Arzneimittel ist vor allem durch das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff („Anti-Drug Antibodies“, ADA) charakterisiert. Meist werden dadurch nur schwache Immunreaktionen ausgelöst, die keine negativen Auswirkungen auf den Patienten zeigen (21). Da ADA theoretisch durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Toxizität die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe beeinträchtigen können, werden sie im Rahmen der Zulassung von Biologika grundsätzlich untersucht. Wenn ADA an das aktive Zentrum des therapeutischen Proteins binden und seine Aktivität hemmen, werden sie neutralisierende ADA genannt (18). Neutralisierende ADA können auch den endogenen Liganden bzw. den endogenen Konterpart des therapeutischen Proteins binden und dadurch schwere Reaktionen hervorrufen. Insgesamt entwickeln jedoch nur sehr wenige Patienten immunogene Reaktionen, bei denen neutralisierende Antikörper die Wirkung des Arzneimittels verändern (21;22). Auch nicht neutralisierende ADA können die Wirksamkeit eines Arzneimittels beeinträchtigen, indem sie z. B. seine Elimination oder Bioverfügbarkeit beeinflussen. ADA können auch die Sicherheit eines Arzneimittels beeinträchtigen, indem sie vermehrt Hypersensitivitätsreaktionen, Anaphylaxie oder Immunkomplexkrankheiten hervorrufen (18).

Ein wichtiger, die Immunogenität beeinflussender Faktor kann der Applikationsweg sein, wie das Beispiel des Epoetin-alfa-Originators (Eprex®/Erypo®) zeigt: Nach Wechsel des Applikationsweges von intravenös auf subkutan und damit verbundener Änderung der Formulierung durch die Herausnahme von humanem Serumalbumin und die Verwendung von Tween® 80 trat in seltenen Fällen als schwere Nebenwirkung eine erworbene isolierte aplastische Anämie („pure red cell aplasia“, PRCA) durch neutralisierende Antikörpern gegen Erythropoetin auf (23;24). Dieser Fall zeigt besonders gut, dass die Immunogenität eines biologischen Arzneimittels durch Faktoren des Patienten (z. B. individuelle Immunantwort, Immunsuppression, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Alter, Begleittherapie), der Erkrankung (z. B. Krankheitsstadium) und des Arzneimittels selbst (z. B. galenische Formulierung, Applikationsweg, Dosis) beeinflusst wird (18;25).

Generell wird das immunogene Risiko daher separat in jeder Indikation betrachtet, da die Beurteilung der Daten zur Immunogenität und ihrer klinischen Relevanz nur im Kontext der klinischen Daten möglich ist (3;5;6;26). Um die Variabilität von Antikörperantworten zu erfassen, werden Daten anhand einer ausreichenden Zahl von Patienten erhoben. Antikörpertests sind stets Bestandteil klinischer Prüfungen.

Es gibt kein Beispiel dafür, dass Änderungen eines biologischen Arzneimittels im Rahmen der zulässigen Mikroheterogenität zu einer Erhöhung der Immunogenität und/oder zu schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt hätten.



## Biosimilars

Biosimilars sind im weitesten Sinne als das Biologika-Äquivalent zu chemischen Generika zu betrachten, da es sich bei Biosimilars um Versionen im Markt befindlicher Biologika nach Ablauf des Patenschutzes eines bereits in Europa zugelassenen Arzneimittels (sog. Referenzarzneimittel) handelt. Biosimilars unterscheiden sich aber insofern von Generika, als aufgrund der Komplexität der biologischen Wirkstoffe und ihrer Herstellung sowie der allen biologischen Stoffen inhärenten Mikroheterogenität Qualitäts- und Zulassungsanforderungen für Biosimilars deutlich höher sind als für chemische Generika.

### Definition von Biosimilars

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffs eines im europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittel, Originator) enthält. Die ausreichende Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich („comparability exercise“) etabliert worden sein. „Ähnlich“ bedeutet hier, dass ein Biosimilar nicht stärker vom zugelassenen Referenzarzneimittel abweichen darf als jede neue Charge des Referenzarzneimittels selbst. Es gilt der gleiche bei Zulassung des Referenzarzneimittels definierte Korridor für Mikroheterogenität wie für eine neue Charge oder eine Änderung im Herstellungsprozess des Referenzarzneimittels.

### Abgrenzung biosimilarer von bioidentischen Arzneimitteln

Bioidenticals sind biologische Arzneimittel, die im gleichen Herstellungsprozess vom gleichen Hersteller produziert werden, aber von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmern unter verschiedenen Bezeichnungen als verschiedene Fertigarzneimittel vertrieben werden. Bioidenticals werden im Rahmen einer Duplikatzulassung („duplicate marketing authorisation“ nach Artikel 82 (1) der Verordnung EC Nr. 726/2004) zugelassen. Eine solche Duplikatzulassung ist zulässig, wenn objektive, die öffentliche Gesundheit betreffende Gründe vorliegen und angenommen werden kann, dass dadurch die Verfügbarkeit von Arzneimitteln verbessert wird. Für Bioidenticals bedeutet diese Art der Zulassung, dass ein und dasselbe Arzneimittel als zwei oder drei unterschiedliche Fertigarzneimittel zugelassen wird, die z. T. auch unterschiedliche Indikationen haben können. So erfolgte die Zulassung der Rituximab-Biosimilars Blitzima® und Ritemvia® als Duplikatzulassung zu Truxima®, von Riximyo® als Duplikatzulassung zu Rixathon®. Während Truxima® und Rixathon® in allen fünf Indikationen des Referenzarzneimittels MabThera® (Non-Hodgkin-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie (CLL), rheumatoide Arthritis (RA), Granulomatose mit Polyangiitis und Pemphigus vulgaris) zugelassen sind, hat Riximyo® keine Zulassung bei RA und Pemphigus vulgaris, Blitzima® keine Zulassung bei RA und Ritemvia® keine Zulassung bei RA und CLL (17). Bis August 2020 wurden lediglich Truxima® und Rixathon® in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Blitzima® wird seit Januar 2020 als Parallelimport durch den pharmazeutischen Unternehmer Abacus Medicine in Deutschland vertrieben.

In Deutschland ist die automatische Substitution von Bioidenticals im Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V (Fassung vom 01. April 2020) zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V. als zulässig geregelt. Die automatisch gegeneinander substituierbaren Arzneimittel sind namentlich in der Anlage I des Rahmenvertrags aufgelistet. Die Substitution, wenn sie nicht vom Arzt explizit ausgeschlossen wurde, kann vom Apotheker z. B. aufgrund eines niedrigeren Verkaufspreises vorgenommen werden oder muss aufgrund eines Rabattvertrags nach § 130a Absatz 8 SGB V der jeweiligen gesetzlichen Krankenkasse erfolgen. Unter diese Regelung fallen zurzeit die in Tabelle 2 aufgeführten biologischen Arzneimittel (27).



**Tabelle 2: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die nach § 9 Absatz 13 Buchstabe d) des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V zum Vertragsstand 01.11.2020 zu berücksichtigen sind (in der Fassung vom 01.04.2020)**

Wirkstoff (INN)	Fertigarzneimittel
Epoetin alfa	Abseamed®
	Binocrit®
	Epoetin alfa Hexal®
Epoetin zeta	Retacrit®
	Silapo®
Epoetin theta	Biopoin®
	Eporatio®
Filgrastim	Ratiograstim®
	Tevagrastim®
Filgrastim	Filgrastim Hexal®
	Zarzio®
Filgrastim	Accofil®
	Grastofil®
Infliximab	Inflectra®
	Remsima®
Interferon beta-1b	Betaferon®
	Extavia®
Pegfilgrastim	Pelmeg®
	Cegfila®
Teriparatid	Movymia®
	Terrosa®
Rituximab	Truxima®
	Blitzima®

INN: International Nonproprietary Name.

## Zulassung von Biosimilars

Für die Zulassung von Biosimilars wird nicht nur die Vorlage von Ergebnissen aus der Prüfung der pharmazeutischen Qualität gefordert, sondern auch die Ergebnisse von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen sowie von randomisierten kontrollierten Studien im direkten Vergleich mit dem Referenzarzneimittel. Hierbei ist für den behandelnden Arzt wichtig zu wissen, dass es für Biosimilars nicht nur ein, sondern zwei oder mehrere Referenzarzneimittel (z. B. das in Europa zugelassene Originalarzneimittel und das in den USA zugelassene Originalarzneimittel) geben kann, die ggf. in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen sind. Biosimilars können im Vergleich zum Referenzarzneimittel oder auch im Vergleich zu anderen Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen sein (z. B. Somatropin, Etanercept, Rituximab).

## Generelle Anforderungen und Richtlinien

Die rechtliche Basis für die Zulassung eines Biosimilars ist der Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EC und weiterhin die Richtlinie 2003/63/EC, Paragraph 4, Teil II des Anhangs I dieser Richtlinie. Eine allgemeine Leitlinie der EMA befasst sich mit den Anforderungen für die Beantragung der Zulassung, mit den allgemeinen Grundsätzen des Nachweises der Biosimilarität und mit der Auswahl des Referenzarzneimittels (2). Die Zulassungsunterlagen müssen beinhalten ein vollständiges Dossier zur Arzneimittelqualität, präklinische (pharmakologisch-toxikologische) und klinische Studien mit dem besonders abzudeckenden Aspekt der klinischen Sicherheit und der Immunogenität sowie eine Darstellung der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel anhand der physikalisch-chemischen, präklinischen und klinischen Daten.

Zwischen dem potenziellen Biosimilar, für das die Zulassung beantragt wird, und dem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel dürfen hinsichtlich der Struktur und Funktion keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen. Die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Applikationsweg müssen die gleichen wie beim Referenzarzneimittel sein (2).

Gegenwärtig decken insgesamt 15 Leitlinien der EMA die Entwicklung von biosimilaren Arzneimitteln ab (28). Während die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität für alle Biosimilars gleich sind, variieren die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die unterschiedlichen Wirkstoffklassen. Dafür wurden auf europäischer Ebene neun (acht Leitlinien und ein sog. „Reflection Paper“) produktspezifische Empfehlungen ausgesprochen für die pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung der unterschiedlichen biosimilaren Wirkstoffklassen und zwar für Somatotropin, Granulozyten-kolonienstimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF), Erythropoetin, niedermolekulare Heparine (LMWH), rekombinantes Humaninsulin und Insulinanaloga, monoklonale Antikörper, Interferon beta, follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Interferon alpha und pegyliertes rekombinantes Interferon alpha.

## Pharmazeutische Qualität

Eine Leitlinie der EMA beschreibt die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Biosimilars. Es ist der Nachweis der vergleichbaren pharmazeutischen Qualität des potenziellen Biosimilars mit seinem Referenzarzneimittel zu erbringen. Analytische Methoden zur physikochemischen Charakterisierung, zur Bestimmung der biologischen Aktivität, der Reinheit und der Spezifikationen des Biosimilars sind vorgegeben. Für die pharmazeutische Qualität von Biosimilars gelten dieselben hohen Standards wie für jedes neue biologische Arzneimittel. Generell wird für biosimilare Proteine gefordert, dass sie die gleiche Aminosäuresequenz, die gleiche Proteinfaltung (3D-Struktur) und die gleiche biologische Aktivität wie das Referenzarzneimittel aufweisen müssen. Posttranslationale Modifikationen werden dabei nur in dem auch beim Referenzarzneimittel zulässigen Umfang akzeptiert. Dieser wird so definiert, dass er nicht klinisch relevant ist, d. h. beispielsweise weder die Immunogenität erhöht noch die Wirksamkeit beeinträchtigt (29).

Aber nicht nur das Biosimilar, sondern auch der Herstellungsprozess müssen detailliert beschrieben werden. Der Antragsteller muss die Konsistenz und Ausgereiftheit des Herstellungsprozesses nachweisen. Die Stabilität, Vergleichbarkeit und Integrität des aktiven Wirkstoffs in der Formulierung des Fertigarzneimittels muss dargelegt werden. Im Allgemeinen werden vergleichende Tests mit dem isolierten Wirkstoff gefordert, es sei denn, die Eigenschaften des Wirkstoffes können anhand des Endproduktes geprüft werden. Eine getrennte (traditionelle) Vergleichbarkeitsstudie, wie in einer internationalen Leitlinie (ICH Q5E) beschrieben (30), ist immer dann durchzuführen, wenn Änderungen des Herstellungsprozesses im Verlauf der Entwicklung eines Biosimilars vorgenommen werden. Die Vergleichbarkeitsstudien sollen kleine Unterschiede (z. B. posttranslationale Modifikationen oder Verunreinigungsprofile) aufzeigen, die aber nur in geringem Umfang akzeptiert werden und auch nur, wenn sie nachvollziehbar begründet wurden. Detektierte Unterschiede können sich auf den Umfang der für eine Zulassung benötigten präklinischen und klinischen Daten auswirken.

## Mikroheterogenität

Für Biosimilars gilt wie für biologische Referenzarzneimittel das Prinzip inhärenter Mikroheterogenität: Ein Biosimilar ist ähnlich, aber nicht identisch mit dem Referenzarzneimittel. Abweichungen des Biosimilars vom Referenzarzneimittel dürfen aber nicht größer sein als die Abweichung von einer Charge des Referenzarzneimittels zu der nächsten.

Die Vergleichbarkeit nach Änderung des Herstellungsprozesses wird in zwei weiteren Leitlinien beschrieben (31;32). Für die Beurteilung von Biosimilars werden die gleichen Maßstäbe angelegt, wie bei der Qualitätssicherung des Referenzarzneimittels. Die zulässigen Abweichungen sind für beide dabei substanzspezifisch so bemessen, dass Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels nicht zu erwarten sind. Für die Angemessenheit dieses Verfahrens spricht, dass seit 2006 in keinem einzigen Fall für derartig qualitätsgesicherte Biosimilars Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel aufgetreten sind.

## Leitlinien zu präklinischen und klinischen Studien

Eine Leitlinie der EMA zu Biosimilars umfasst die allgemeinen Anforderungen für die präklinischen und klinischen Studien hinsichtlich der pharmakologisch-toxikologischen Beurteilung, der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik und der Wirksamkeit sowie der Bewertung der Immunogenität und der klinischen Sicherheit (33). Die Bewertung der Immunogenität biotechnologisch hergestellter Proteine und monoklonaler Antikörper ist in zwei weiteren spezifischen Leitlinien dargestellt (34;35).

Spezifische präklinische und klinische Aspekte für die einzelnen Arzneimittelgruppen werden detailliert in den neun produktspezifischen Leitlinien dargestellt: zu rekombinantem Erythropoetin, rekombinantem G-CSF, Wachstumshormon, rekombinantem Insulin und Insulinanalog, LMWH, Interferon beta, rekombinantem FSH, (pegyliertem) Interferon alpha und monoklonalen Antikörpern (36).

## Präklinische Studien

Die präklinischen Untersuchungen müssen als vergleichende Studien angelegt sein, sodass potenzielle Unterschiede zwischen dem Referenzarzneimittel und dem biosimilaren Arzneimittel erkannt werden können. Bei der Studienplanung soll insbesondere auch berücksichtigt werden, dass die Halbwertszeit ermittelt werden kann, um ggf. pharmakokinetische Auswirkungen der unterschiedlichen Glykosylierung von zuzulassendem Biosimilar und Referenzarzneimittel erfassen zu können. Unterschiedliche Halbwertszeiten könnten theoretisch Unterschiede in der Dosierung (Dosishöhe oder Applikationshäufigkeit) erforderlich machen. Studien zur pharmakologischen Charakterisierung umfassen In-vitro-Rezeptorbindungsstudien oder zellbasierte Assays (z. B. Bindung an Oberflächenmarker). Dafür werden sensitive Testmodelle konzipiert, die die krankheits- und patientenbedingte Variabilität minimieren, um potenzielle arzneimittelbezogene Unterschiede in der Wirksamkeit zu erkennen (3). Die Vergleichbarkeitsgrenzen (Äquivalenzgrenzen) werden dabei so ausgewählt, dass sie den größten Wirksamkeitsunterschied berücksichtigen, der keine klinische Relevanz hätte. Die gleichen Kriterien gelten auch für Originalarzneimittel nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens (26).

Zusätzliche In-vivo-Studien am Tier zur Evaluation pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Parameter sind nur in spezifischen Fällen erforderlich, da In-vitro-Studien in der Regel sensitiver und dadurch besser geeignet sind, mögliche Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel zu detektieren (33). Überdies wirken die meisten Biologika und insbesondere die monoklonalen Antikörper speziesspezifisch, sodass sie im tierischen Organismus nicht oder anders pharmakologisch aktiv sind und deshalb nicht immer geeignete Tiermodelle vorhanden sind (26;33). Präklinische Untersuchungen am Tier können dann in Erwägung gezogen werden, wenn die In-vivo-Effekte anhand von In-vitro-Studien nicht vollständig aufgeklärt werden können.

Auch hinsichtlich der toxikologischen Untersuchungen sehen die EMA-Leitlinien ein flexibles Vorgehen vor, insbesondere wenn nicht humane Primaten die einzige relevante Spezies darstellen. Die Durchführung der Standardstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ist in diesem Fall nicht empfohlen. Die EMA verlangt in solchen Fällen die Anpassung des Studiendesigns durch die Anwendung von nur einer Dosierung des Biosimilars und des Referenzprodukts und von nur einem Geschlecht und/oder den Verzicht auf die sog. „recovery animals“, Tiere, an denen getestet wird, ob sie sich von den Nebenwirkungen des getesteten Arzneimittels erholen können (33). Studien mit anderen Endpunkten (z. B. Reproduktionstoxizität, genotoxisches Potenzial, krebserzeugendes Potenzial) sind üblicherweise nicht durchzuführen.

### Klinische Studien

Bei der Zulassung von Biosimilars muss die Wirksamkeit des biosimilaren Wirkstoffs nicht neu belegt werden, da dies bereits beim Referenzarzneimittel erfolgt ist. Bei der Entwicklung von Biosimilars muss daher der Nachweis der gleichen bzw. vergleichbaren klinischen Wirksamkeit wie beim Referenzarzneimittel und nicht der unabhängige Nachweis des Nutzens für einen Patienten oder eine Patientengruppe per se erbracht werden. Die pharmakodynamischen Effekte sollen in einer vergleichenden Studie mit dem zuzulassenden Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bei Probanden bzw. Patienten untersucht werden, bei denen mögliche Unterschiede am besten beobachtet werden können (33). Das in der klinischen Prüfung verwendete Biosimilar muss dem Fertigarzneimittel entsprechen, das nach der Zulassung auf den Markt gebracht wird, und den gleichen Applikationsweg wie das Referenzarzneimittel aufweisen. Dies bedeutet, dass im Verlauf der klinischen Prüfung der Herstellungsprozess nicht geändert worden sein darf bzw. im Fall einer Änderung durch ausreichende Daten überzeugend begründet werden muss, dass der Nachweis der klinischen Vergleichbarkeit auch für das geänderte Produkt gilt.

Während die Anforderungen an die biopharmazeutische Qualität für alle Biosimilars gleich sind, variieren die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die unterschiedlichen Wirkstoffklassen. Für rekombinantes humanes Insulin werden keine klinischen Prüfungen an Patienten gefordert; pharmakokinetische und -dynamische Studien sind ausreichend. Für Wachstumshormon und G-CSF ist eine vergleichende doppelblinde Studie in einer Indikation ausreichend. Im Falle des Wachstumshormons ist ein randomisiertes Parallelgruppendesign gefordert, während für G-CSF an das Design keine weiteren Anforderungen gestellt werden. Für Erythropoetin werden zwei doppelblinde Studien im randomisierten Parallelgruppendesign bei Patienten mit renaler Anämie gefordert und für monoklonale Antikörper eine randomisierte doppelblinde Vergleichsstudie mit Parallelgruppendesign (37).

In der Regel ist der Nachweis der Wirksamkeit in einer Indikation ausreichend für die Erteilung der Zulassung in allen Indikationen des Referenzarzneimittels (sog. Extrapolation).

### Extrapolation

In einem Zulassungsantrag für ein Biosimilar ist jede Indikation separat zu betrachten und zu bewerten. Wenn bei Biosimilars eine mit dem Referenzarzneimittel vergleichbare klinische Ähnlichkeit und Wirksamkeit in einer der zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels nachgewiesen wurde und keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen, verzichtet die EMA für die weiteren Indikationen auf zusätzliche Studien, wenn der relevante Wirkmechanismus bzw. die an der extrapolierten Indikationen beteiligten Rezeptoren die gleichen sind (5;33). Wenn der Wirkmechanismus ein anderer oder unbekannt ist, werden weitere Daten z. B. zu den pharmakodynamischen Parametern und/oder spezifische und sensitive Funktionstests gefordert, die die jeweiligen pharmakologischen Wirkungen widerspiegeln, um beurteilen zu können, ob relevante Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bestehen und ob die Extrapolation wissenschaftlich adäquat begründet ist (5).

Die Extrapolation ohne Vorlage weiterer Studien ist vom Antragsteller wissenschaftlich ausreichend zu begründen. Bei der Extrapolation handelt es sich um ein etabliertes wissenschaftliches und regulatorisches Konzept, das auch bei patentgeschützten Biologika nach einer Änderung des Herstellungsprozesses oder im Rahmen der Zulassung einer neuen Darreichungsform seit Jahren zur Anwendung kommt (5). Extrapolation wurde bei allen bisher zugelassenen Biosimilars genutzt. Die jahrelange Anwendung von Biosimilars in extrapolierten Indikationen lieferte bis dato keine Daten, die auf Wirksamkeits- und/oder Sicherheitsnachteile in diesen Indikationen hinweisen würden.

### Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel

Für die Beurteilung der klinischen Sicherheit werden Sicherheitsdaten von einer ausreichenden Anzahl von Patienten gefordert, um das Nebenwirkungsprofil des Biosimilars mit dem des Referenzarzneimittels vergleichen zu können. Da Daten aus Studien vor der Zulassung nicht immer ausreichend sind, um alle sicherheitsrelevanten Unterschiede zwischen einem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel zu identifizieren, sind Sicherheitsstudien nach der Zulassung („Post-Authorisation Safety Study“, PASS), die Aussagen zur Langzeitanwendung erlauben, obligatorisch. Auch ein „Risk Management Plan“ (RMP) ist – wie bei allen neu zugelassenen Arzneimitteln – zwingend erforderlich und muss vor der Zulassung genehmigt und implementiert sein, um mit dem Monitoring direkt bei der Markteinführung beginnen zu können. Der Antragsteller ist aufgefordert, in einer Risikspezifikation mögliche Sicherheitsprobleme zu identifizieren, die aus dem Herstellungsprozess resultieren und sich vom Originalprodukt unterscheiden (33). Das Risiko für das Auftreten neuer, unbekannter (schwerer) Nebenwirkungen nach der Zulassung wird für ein Biosimilar als sehr viel geringer eingestuft als für ein neues biologisches Arzneimittel (3). Seit 2006 ist für kein Biosimilar ein vom Referenzarzneimittel sich unterscheidendes Nebenwirkungsprofil beobachtet worden.

### Immunogenität

Bei der Umstellung von Patienten, die mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden, auf ein Biosimilar (Switch) werden immunologisch vermittelte Reaktionen befürchtet. Aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit zwischen den Biosimilars und ihren Referenzprodukten sowie den bisherigen Erfahrungen im Rahmen der Umstellung auf Biosimilars oder zwischen Originalpräparaten wird eine durch einen Switch getriggerte erhöhte Immunität als unwahrscheinlich eingeschätzt (3;18;26). Auch die langjährige Erfahrung mit „Pseudo-Switches“ zwischen verschiedenen Versionen eines Referenzarzneimittels nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens sprechen gegen eine erhöhte Immunogenität infolge der Umstellung auf ein Biosimilar (6).

Die patienten- sowie erkrankungsbezogenen Aspekte der Immunogenität sind bei Biosimilars in der Regel bereits durch die Studien für die Zulassung und Anwendung des Referenzarzneimittels bekannt. Deshalb werden bei Biosimilars vor allem die für das Arzneimittel spezifischen Faktoren analysiert und anhand moderner wissenschaftlicher Methoden sowie am Menschen gewonnener klinischer Daten untersucht, um eine verstärkte Immunogenität im Vergleich zum Referenzarzneimittel auszuschließen (3). Die für eine akute Hypersensitivitätsreaktion oder für eine Epitoperweiterung, die zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern führen kann, zugrundeliegende T-Zell-Aktivierung ist bei einem Switch nicht zu erwarten, da beide Arzneimittel dieselbe Aminosäuresequenz aufweisen und die T-Zell-Epitope lineare Peptide darstellen. Auch ist es unwahrscheinlich, dass kleine Unterschiede in den posttranslationalen Modifikationen wie z. B. unterschiedliche Glykosylierungsmuster eine Immunreaktion bei einem Switch auslösen (6;38). Da ein anderer Applikationsweg als ein immunogener Risikofaktor bei einem Switch gilt, ist eine Änderung des Applikationsweges für Biosimilars nicht zulässig (6;35). Die Befürchtung einer erhöhten Immunogenität durch Umstellung auf Biosimilars wird nicht gestützt, und zwar weder durch wissenschaftliche Risikomodelle oder durch klinische Daten, noch durch die langjährige Erfahrung mit Biosimilars in Europa gestützt (39).

### Pharmakovigilanz bei Biosimilars und Referenzarzneimitteln

Wie bei anderen Zulassungen von Arzneimitteln mit einem neuen Wirkstoff gehört zu jeder Erteilung einer Zulassung von Biosimilars die Verpflichtung, Studien nach der Zulassung durchzuführen, die Aussagen zur Sicherheit auch nach längerer Anwendung erlauben („Risk Management Plan“, RMP). Bezüglich der Notwendigkeit, Nebenwirkungen zu erfassen und zu melden, gibt es keine Unterschiede zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln. Allerdings ist gerade bei biologischen Arzneimitteln – Referenzarzneimittel und Biosimilars – aufgrund der inhärenten Chargenvariabilität jedes Biologikums die Chargendokumentation für die Beurteilung von aufgetretenen Nebenwirkungen erforderlich (40). Die AkdÄ hat bereits 2014 im Deutschen Ärzteblatt auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei Meldungen von Nebenwirkungen neben der Wirkstoffbezeichnung (INN) auch die Handelsnamen und – wenn möglich – die Chargenbezeichnung anzugeben, um im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen zu ermöglichen (41). Auch die Pharmakovigilanz-Richtlinie aus dem Jahr 2012 schreibt die Nachverfolgbarkeit vor. Mit der Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz (Amtsblatt der Europäischen Union 2010; L 348: 74–99) hat die Europäische Kommission die Mitgliedsstaaten verpflichtet, u. a. durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass bei Berichten über vermutete Nebenwirkungen durch biologische Arzneimittel diese eindeutig zu identifizieren sind, wobei der Name des Fertigarzneimittels und die Herstellungscharge genau angegeben werden sollten. Diese Vorgabe wird bereits in den meisten Fachinformationen neu zugelassener Biologika umgesetzt, indem z. B. unter 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ folgender Hinweis aufgenommen wird:

„Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert werden.“

Auch § 62 Arzneimittelgesetz sieht vor, dass „die zuständige Bundesoberbehörde durch Sammeln von Informationen und erforderlichenfalls durch Nachverfolgung von Berichten über vermutete Nebenwirkungen sicherstellen muss, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, um sämtliche biologische Arzneimittel [...], über die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen berichtet wurden, klar zu identifizieren sind, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden sollen.“

Die konsequente Umsetzung ist allerdings schwierig: Problematisch sind zum Beispiel Arzneimittel, die von Patienten selbst ohne eine unmittelbare ärztliche Aufsicht angewendet werden, wie beispielsweise Etanercept, Insulin glargin, Adalimumab oder Teriparatid. Hier kann i. d. R. keine Chargendokumentation durch den Arzt erfolgen. Auf die Verpflichtung des Arztes gemäß § 6 der Musterberufsordnung zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird an dieser Stelle noch einmal hingewiesen.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die bei der Pharmakovigilanz zu unterscheidenden Versionen eines biologischen Wirkstoffs und die Identifikationsparameter.



Sicherheitsprofile biologischer Arzneimittel		Identifikationsparameter
Wirkstoffspezifisch		<ul style="list-style-type: none"> <li>• INN</li> <li>• ATC-Code</li> </ul>
Produktspezifisch	<p>Potenzielle Variabilität <i>zwischen</i> den einzelnen Produkten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktname</li> <li>• INN + pU</li> </ul>
Chargenspezifisch	<p>Potenzielle Variabilität <i>innerhalb</i> eines einzelnen Produkts</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chargenbezeichnung</li> <li>• Verfallsdatum</li> </ul>

ATC-Code: Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem);  
INN: International Nonproprietary Name; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

**Abbildung 1: Versionen und Identifikationsparameter biologischer Arzneimittel (modifiziert nach Vermeer et al. 2015 (42), am Beispiel von Infiximab)**

## Benennung von Biosimilars

Die Benennung der Wirkstoffe von Biosimilars ist international nicht einheitlich geregelt. In Europa wird das 1953 von der WHO begründete International Nonproprietary Name (INN)-System auch für Biosimilars benutzt, sodass biosimilare Wirkstoffe den gleichen INN wie die Referenzarzneimittel tragen. Diese Systematik entspricht auch der gängigen Praxis zur Beibehaltung des INN beim Referenzarzneimittel nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens, nach der – genau wie bei der Zulassung von Biosimilars – belegt werden muss, dass das neue Verfahren das gleiche Arzneimittel liefert (43).

In den USA wird für Biosimilars der Ausdruck „follow-on biologicals“ (Folgeprodukt eines Biologikums) benutzt. Im Januar 2017 veröffentlichte die FDA (Food and Drug Administration, US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde) eine neue Leitlinie für die Benennung von biologischen Arzneimitteln (44), nach der Biosimilars den INN unter der Zugabe eines Vier-Buchstaben-Suffixes ohne eigene Bedeutung tragen müssen (z. B. adalimumab-atto oder filgrastim-sndz). In Japan wird zwar auch der INN des Referenzmittels für die Biosimilars verwendet, allerdings wird dem INN die Bezeichnung „follow-on“ und dem Fertigarzneimittelnamen die Abkürzung „BS“ hinzugefügt. In Australien wurde bis 2015 dem INN ein Suffix beginnend mit „sim“ (für similar) und endend auf frei durch den pU wählbare Buchstaben addiert (z. B. infliximab simfam) (45). Seitdem tragen Biosimilars den INN des Referenzarzneimittels (46).

## Besondere Biosimilars

### Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine („Low Molecular Weight Heparin“, LMWH) wie Enoxaparin werden aus unfraktioniertem Heparin – also aus biologischem Ursprungsmaterial – hergestellt, allerdings nicht anhand gentechnischer Methoden, sondern lediglich durch Extraktion und verschiedene chemische oder enzymatische Depolymerisationsprozesse. LMWH bestehen wie andere biologische Arzneimittel aus verschiedenen (eng verwandten) Strukturen (Mischung von Tausenden von Oligosacchariden), die nicht vollständig quantifiziert, charakterisiert oder durch (physikalisch-)chemische Analysemethoden erfasst werden können. Die Zusammensetzung und Qualität der LMWH sind abhängig vom Herstellungsprozess, sodass – genau wie bei gentechnisch hergestellten Biologika – der Herstellungsprozess die Eigenschaften der Arzneisubstanz definiert. Jedes Verfahren führt zu einem eigenen Endprodukt. Zudem ist auch Jahre nach ihrer erstmaligen Zulassung nicht genau bekannt, inwieweit die verschiedenen Oligosaccharide zu den für die Wirksamkeit und Sicherheit von LMWH relevanten klinischen Effekten beitragen (47).

Für LMWH fehlt bislang ein einheitliches regulatorisches Konzept für die Zulassung von Nachahmerarzneimitteln (48). Die EMA bezieht sich – mutmaßlich aufgrund ihres biologischen Ursprungs – bei der Beurteilung von Nachahmerpräparaten auf die Vorschriften zu Biosimilars und hat bereits 2009 eine produktspezifische Leitlinie für LMWH entwickelt (49). Trotzdem ist für LMWH – im Gegensatz zu gentechnologisch hergestellten Biosimilars – eine Zulassung über das dezentralisierte Verfahren möglich. Dies hat dazu geführt, dass Inhixa® als Biosimilars zentralisiert zugelassen wurde, während Enoxaparin Becat®, Crusia®, Hepaxane® und Enoxaparin Ledraxen® über eine dezentralisierte Zulassung zugelassen wurden. Nach der Leitlinie der EMA erfolgt der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz von Biosimilars zu LMWH mit dem Referenzarzneimittel anhand physikochemischer, funktioneller und pharmakodynamischer Vergleiche wie die Anti-Faktor-Xa- und Anti-Faktor-IIa-Wirkung sowie die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI).

Die FDA stuft die Nachahmer-Präparate zu LMWH als Generika ein, sodass für ihre Zulassung nur der Nachweis der Bioäquivalenz erforderlich ist. Zur Anwendung kommt zusätzlich ein Fünf-Kriterien-Ansatz zum Nachweis der „Gleichheit“ („sameness“) mit dem Originator: physikalische und chemische Eigenschaften; Art des Ursprungsmaterials und der Depolymerisationsprozesse; Art und Sequenz der Oligosaccharide; bestimmte Labormessungen der gerinnungshemmenden Wirkung sowie die Bestimmung ausgewählter pharmakodynamischer Parameter beim Menschen (50).

## Biosimilars in onkologischen und hämatologischen Indikationen

Der Nachweis der Biosimilarität für Biosimilars in onkologischen Indikationen ist eine besondere Herausforderung, u. a. weil zuverlässige pharmakodynamische Marker zum zeitnahen Beleg der Wirksamkeit fehlen; nicht immer möglich ist, zwischen Behandlungserfolg und Krankheitsprogression zu unterscheiden; häufig Kombinationstherapien angewendet werden und hämatologische Systemerkrankungen und solide Tumoren eine erhebliche Heterogenität aufweisen (51). Daher müssen in den klinischen Studien, die vor der Marktzulassung von Biosimilars in onkologischen und hämatologischen Indikationen durchgeführt werden, insbesondere die Patientenpopulation und die Studienendpunkte sorgfältig ausgewählt werden, um relevante Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt auszuschließen. Die Patientenpopulation muss ausreichend sensitiv und homogen sein und die Endpunkte sind so auszuwählen, dass produktbezogene – arzneimittel- und wirkstoffbedingte – Unterschiede zuverlässig aufgedeckt werden können. Metastasierte onkologische Erkrankungen sind daher nicht immer eine ausreichend sensitive und homogene Population, um Biosimilars in onkologischen und hämatologischen Indikationen zu prüfen, weil sie eine erhebliche Heterogenität aufweisen infolge von Vorbehandlungen, Krankheitslast, Komorbiditäten, Lokalisation der Metastasierung und molekularen genetischen Aberrationen der Tumorzellen. Zudem sind Patienten mit metastasierten Erkrankungen häufig immunsupprimiert und weisen aufgrund der Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie ein höheres Risiko für die Entwicklung sekundärer Neoplasien auf (52;53).

Als primäre Endpunkte in Phase-III-Studien zur Zulassung von Biosimilars in onkologischen und hämatologischen Indikationen werden i. d. R. die pathologisch nachgewiesene komplette Ansprechrate (pCR) und die Gesamtansprechrate (ORR) gewählt. Bei diesen Endpunkten handelt es sich um sogenannte Surrogatendpunkte, die nicht immer mit harten Überlebensendpunkten wie dem Gesamtüberleben (OS) und dem progressionsfreien Überleben (PFS) korrelieren (54). Diese Vorgehensweise wird häufig als Grund für Bedenken bezüglich der Wirksamkeit der Biosimilars angegeben, die in den klinischen Studien nicht direkt eine Verlängerung des Überlebens gezeigt haben, sondern nur Surrogatendpunkte positiv beeinflusst haben. Bei Biosimilars sind die allgemein etablierten Endpunkte für den Nachweis der Wirksamkeit neuer Arzneimittel in onkologischen Indikationen – z. B. PFS und OS – allerdings nicht optimal zum Nachweis der Biosimila-



rität geeignet, da sie durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden können, die nicht auf Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel zurückzuführen sind: z. B. Tumorlast, Krankheitszustand, frühere Behandlungen (55;56). Die EMA empfiehlt daher die pCR und die ORR als bevorzugte Wirksamkeitsendpunkte für klinische Studien mit Biosimilars bei malignen Erkrankungen, da bei diesen Surrogatendpunkten eine Verzerrung durch vorausgegangene Behandlungen und Tumorlast weniger wahrscheinlich ist als bei harten Überlebensendpunkten (37). Dieses Vorgehen wird als zulässig beurteilt, weil i. d. R. Studien mit Biosimilars auf einer guten Evidenzbasis aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dem Referenzarzneimittel aufbauen, für das bereits die Überlebensvorteile ausreichend belegt sind.

Die Extrapolation klinischer Daten für Biosimilars in onkologischen Indikationen wird nur aus der adjuvanten oder neoadjuvanten Situation auf die Behandlung von fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankungen befürwortet, insbesondere weil die Extrapolation klinischer Daten zu Sicherheit und Immunogenität nur von einer homogenen und nicht immunsupprimierten Population zu einer weniger homogenen und immunsupprimierten Population zulässig ist. Dadurch können potenzielle produktbezogene Unterschiede erkannt und das Risiko für unvorhersehbare Immunreaktionen minimiert werden. Das metastasierte Stadium ist dafür i. d. R. nicht geeignet, da es keine adäquate Evaluation der Immunogenität erlaubt, weil viele Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen immunsupprimiert sind (55).

Trotzdem akzeptiert die EMA Abweichungen von diesem Vorgehen, wenn diese wissenschaftlich begründet wurden. So waren klinische Studien mit potenziellen Trastuzumab-Biosimilars im metastasierten Stadium aus Sicht der EMA akzeptabel, da das Biosimilar nach der Erstbehandlung – meist in Kombination mit Chemotherapie – im zweiten Teil der Studien als Monotherapie eingesetzt wurde und dadurch die Evaluation der Sicherheit und Immunogenität möglich war. Die Extrapolation von Ergebnissen aus dem metastasierten Stadium beim Trastuzumab-Biosimilar Ogivri® wurde damit begründet, dass der Zielrezeptor – HER2 –, der am Wirkmechanismus bei Brustkrebs im Frühstadium beteiligt ist, derselbe ist wie bei metastasiertem Brustkrebs. Die EMA verwies auch auf die Erfahrung mit dem Referenzarzneimittel, die gezeigt hatte, dass Trastuzumab nicht mit anderen Rezeptoren interagiert, die in den klinisch evaluierten Indikationen eine andere Wirkung haben könnten als in den Indikationen, in denen keine klinischen Studien durchgeführt wurden (57).

Die Extrapolation bei den Trastuzumab-Biosimilars, die bei Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium geprüft wurden und auch bei metastasiertem Brustkrebs und metastasiertem Magenkarzinom zugelassen wurden, wurde damit begründet, dass der Wirkmechanismus von Trastuzumab in allen drei Indikationen des Referenzarzneimittels Herceptin® derselbe ist: die Hemmung der Proliferation von Tumorzellen, die HER2 überexprimieren. Zudem ging die EMA davon aus, dass aufgrund der verfügbaren Sicherheitsdaten zum Referenzarzneimittel keine Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen in den einzelnen Indikationen und Patientenpopulationen zu erwarten sind (58-61).

Die Bevacizumab-Biosimilars Mvasi® und Zirabev® wurden für die Zulassung in Phase-III-Studien als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) geprüft und durch Extrapolation in fast allen Indikationen des Referenzarzneimittels Avastin® (u. a. metastasiertes Kolorektalkarzinom, metastasiertes Mammakarzinom und metastasiertes Nierenzellkarzinom) zugelassen. Die Extrapolation war aus Sicht der EMA zulässig, weil der Wirkmechanismus indikationsübergreifend derselbe ist. Zudem wurde die Studienpopulation als gut charakterisiert bewertet und als ausreichend sensitiv angesehen, um mögliche Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel aufzuzeigen. Mvasi® wurde in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von metastasiertem Mammakarzinom und bei fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC mit EGRF-Mutationen nicht zugelassen, Zirabev® bei fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC mit EGRF-Mutationen. In beiden Fällen hatte der pU diese Indikationen nicht beantragt (62;63).

## Biosimilars in Europa

Biosimilars müssen wie alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel obligatorisch ein zentralisiertes Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen. Im Folgenden wird ein Überblick über die in der EU zugelassenen Biosimilars gegeben.

### In der EU zugelassene Biosimilars

Als erstes Biosimilar in Europa wurde 2006 das Somatotropin-Präparat Omnitrope® zugelassen. Bis zum 01.12.2020 gab es insgesamt 71 Zulassungen für Biosimilars in der Europäischen Union, von denen jedoch neun auf Wunsch des Zulassungsinhabers zurückgenommen wurden, sodass derzeit 62 Biosimilars in der EU zugelassen sind (64). Die EMA verfügt damit über mehr als dreizehnjährige Erfahrung in der Bewertung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Biosimilars.

### Informationsquellen zu Biosimilars

Der Europäische Öffentliche Beurteilungsbericht (EPAR) ist eine wichtige Informationsquelle zu Arzneimitteln, insbesondere auch zu Biosimilars. Der EPAR beschreibt die zur Zulassung vorgelegten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und ihre Bewertung und ist nach der Zulassung durch die EC, basierend auf einem positiven Votum des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA, auf der EMA-Webseite abrufbar (17).

Weitere wichtige Informationen zu Biosimilars enthalten unter anderem die Publikationen der EMA und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) in Deutschland:

- EMA/EC (2019): Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkreise. Verfügbar auf Deutsch unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf).
- PEI (2019): Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/Arzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html>.
- Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M (2017). Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs*; 31(2): 83-91.
- Schneider CK, Weise M (2015). Regulatorische Aspekte zu Biosimilars. Mythen und Fakten. *Z Rheumatol*; 74(8): 695-700.
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*; 120(26): 5111-5117.

#### Unabhängige Informationen für Patienten finden sich unter:

- EMA/EC (2016): Was ich wissen sollte über Biosimilars. Informationen für Patienten. Verfügbar auf Deutsch unter: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643/attachments/1/translations/de/renditions/native>.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2019): Biosimilars – was sind das für Arzneimittel? Patienteninformation. Verfügbar unter: <https://www.patienteninformation.de/kurzinformationen/biosimilars>.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Biologika und Biosimilars. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/biologika-und-biosimilars.3155.de.html>.

### Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die AkdÄ führt regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittel(therapie)sicherheit durch, bei denen u. a. die wesentlichen Eigenschaften von Biologika und Biosimilars und die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars vorgestellt werden. Die Vorträge sind auf der AkdÄ-Website abrufbar unter: <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/TS/index.html>.

### Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Biosimilars

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die für die meisten biologischen Arzneimittel (monoklonale Antikörper, gentechnisch hergestellte Blutbestandteile, ATMP) zuständige Bundesoberbehörde in Deutschland, weist in seiner Position zum Einsatz von Biosimilars darauf hin, dass Biosimilars nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung grundsätzlich wie Originalprodukte eingesetzt werden können. Nach Auffassung vom PEI umfasst dies sowohl Patienten, die noch keine Therapie mit Biologika erhalten haben, als auch solche Patienten, die bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden. Für den Bereich der monoklonalen Antikörper erwähnt das PEI explizit den Wirkstoff Infliximab mit dem Referenzarzneimittel Remicade® und den ersten Biosimilars Inflectra® und Remsima® und führt an, dass auch ein Jahr nach Markteinführung keine Meldungen zu oder Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme vorliegen. Auch Patientendaten aus noch weltweit laufenden klinischen Studien sowie aus Therapieregistern ergaben keine Hinweise auf Sicherheitsprobleme nach einer Umstellung und unterstützen die Empfehlung zum Einsatz von Biosimilars (65).

# Therapeutische Anwendung von Biosimilars

## Erfahrungen mit dem Einsatz von Biosimilars seit 2006

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars in Europa im Jahr 2006 sind über dreizehn Jahre Erfahrungen mit derzeit insgesamt 52 bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführten Biosimilars gesammelt worden. Während dieser Zeit ist für kein einziges Biosimilar ein relevanter Unterschied der Wirksamkeit oder der Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum jeweiligen Referenzarzneimittel gezeigt worden. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die in der EU zugelassenen Biosimilars mit ihren jeweiligen Indikationen.

Tabelle 3: In der EU zugelassene Biosimilars nach pharmakologischer Gruppe (Stand: 01.12.2020; Quelle: EMA)

Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel <sup>1</sup>
<b>Wachstumshormon (Somatropin)</b>			
Omnitrope® (Sandoz)	Somatropin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wachstumsstörungen bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen</li> <li>Substitutionstherapie bei Erwachsenen</li> </ul>	Genotropin® (Pfizer)
<b>Rekombinantes Erythropoietin</b>			
Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter)	Epoetin alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> <li>Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom</li> <li>Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Erwachsenen</li> <li>Reduktion des Bedarfs an Fremdbluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff mit hohem Risiko für Transfusionskomplikationen</li> <li>zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinspiegel ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären Niedrigrisiko Myelodysplastischen Syndromen und niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln (&lt; 200 mU/ml)</li> </ul>	Epex/Erypo® (Janssen-Cilag)
Binocrit® (Sandoz)	Epoetin alfa		
Epoetin® alfa Hexal (Hexal)	Epoetin alfa		
Retacrit® (Hospira)	Epoetin zeta		
Silapo® (Stada)	Epoetin zeta		
<b>Rekombinante Granulozyten-kolonienstimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF)</b>			
<b>Filgrastim</b>			
Accofil® (Accord)	Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> <li>zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung des Auftretens febriler Neutropenie bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten</li> <li>zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die sich vor einer Knochenmarktransplantation einer Behandlung unterziehen, bei der die Knochenmarkzellen abgetötet werden, wenn ein erhöhtes Risiko einer verlängerten, schweren Neutropenie besteht</li> <li>zur Unterstützung der Freisetzung von Knochenmarkzellen bei Patienten, die Blutstammzellen zur Transplantation spenden werden</li> <li>zur Erhöhung der Anzahl von Neutrophilen und zur Verminderung des Risikos von Infektionen bei Patienten mit Neutropenie und einer Vorgeschichte von schwerwiegenden, wiederkehrenden Infektionen</li> <li>zur Behandlung von andauernder Neutropenie bei Patienten mit fortgeschrittener Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen</li> </ul>	Neupogen® (Amgen)
Filgrastim® Hexal (Hexal)	Filgrastim		
Grastofil® (Stada)	Filgrastim		
Nivestim® (Hospira)	Filgrastim		
Ratiograstim® (Ratiopharm)	Filgrastim		
Tevagrastim® (Teva)	Filgrastim		
Zarzio® (Sandoz)	Filgrastim		

<sup>1</sup>In Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR).

Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel <sup>1</sup>
<b>Pegfilgrastim</b>			
Cegfila® (Mundipharma)	Pegfilgrastim	<ul style="list-style-type: none"> <li>zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom)</li> </ul>	Neulasta® (Amgen)
Fulphila® (Mylan)	Pegfilgrastim		
Grasustek® (Juta Pharma)	Pegfilgrastim		
Nyvepria® (Pfizer)*	Pegfilgrastim		
Pelgraz® (Accord)	Pegfilgrastim		
Pelmeg® (Cinfa Biotech)	Pegfilgrastim		
Udenyca® (ERA Consulting)*	Pegfilgrastim		
Ziextenzo® (Sandoz)	Pegfilgrastim		
<b>Rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (FSH)</b>			
Bemfola® (Gedeon Richter)	Follitropin alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarsyndrom) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben</li> <li>Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion wie In-vitro-Fertilisation (IVF), intratubarem Gametentransfer oder intratubarem Zygotentransfer unterziehen</li> <li>zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen</li> <li>zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropem Hypogonadismus leiden</li> </ul>	Gonal-f® (Merck Serono)
Ovaleap® (Teva)	Follitropin alfa		
<b>Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α)-Inhibitoren</b>			
<b>Etanercept</b>			
Benepali® (Samsung Bioepis)	Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>rheumatoide Arthritis</li> <li>Psoriasis-Arthritis</li> <li>axiale Spondyloarthritis</li> <li>Plaque-Psoriasis</li> </ul>	Enbrel® (Pfizer)
Erelzi® (Sandoz)	Etanercept		
Nepexto® (Mylan)	Etanercept		
<b>Infliximab</b>			
Flixabi® (Samsung)	Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>rheumatoide Arthritis zusammen mit Methotrexat</li> <li>Morbus Crohn, wenn die Erkrankung mittelschwer bis schwer oder mit Fistelbildung verläuft</li> <li>Colitis ulcerosa</li> <li>axiale Spondyloarthritis</li> <li>Psoriasis-Arthritis</li> <li>Psoriasis</li> <li>Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren mit schwerem Morbus Crohn oder mit schwerer Colitis ulcerosa, wenn sie auf andere Arzneimittel oder Behandlungen nicht ansprechen bzw. diese nicht einnehmen können</li> </ul>	Remicade® (MSD)
Inflectra® (Hospira)	Infliximab		
Remsima® (Celltrion)	Infliximab		
Zessly® (Sandoz)	Infliximab		

<sup>1</sup>In Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR).

Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel <sup>1</sup>
<b>Adalimumab</b>			
Amgevita® (Amgen)	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>rheumatoide Arthritis</li> <li>juvenile idiopathische Arthritis</li> <li>Enthesitis-assoziierte Arthritis</li> <li>ankylosierende Spondylitis</li> <li>axiale Spondyloarthritis</li> <li>Psoriasis-Arthritis</li> <li>Psoriasis</li> <li>Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren</li> <li>Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)</li> <li>Morbus Crohn</li> <li>Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren</li> <li>Colitis ulcerosa</li> <li>Uveitis bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren</li> </ul>	Humira® (AbbVie)
Amsparity® (Pfizer)*	Adalimumab		
Idacio® (Fresenius Kabi)	Adalimumab		
Imraldi® (Samsung Bioepis)	Adalimumab		
Halimatoz® (Amgen)*	Adalimumab		
Hefiya® (Sandoz)*	Adalimumab		
Hulio® (Mylan)	Adalimumab		
Hyrimoz® (Sandoz)	Adalimumab		
<b>CD20-Antikörper</b>			
<b>Rituximab</b>			
Blitzima® (Celltrion)**	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von folliculärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV; zur Erhaltungstherapie des FL; zur Monotherapie des chemoresistenten oder rezidivierenden/refraktären FL im Stadium III-IV; für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-NHL in Kombination mit einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie</li> <li>chronische lymphatische Leukämie (CLL): in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL angezeigt</li> <li>rheumatoide Arthritis: in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben</li> <li>Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis: in Kombination mit Glukokortikoiden zur Induktion einer Remission bei schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener'sche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis</li> <li>Pemphigus vulgaris</li> </ul>	MabThera® (Roche)
Ritemvia® (Celltrion)*	Rituximab		
Rixathon® (Sandoz)	Rituximab		
Riximyo® (Sandoz)*	Rituximab		
Ruxience® (Pfizer)	Rituximab		
Truxima® (Celltrion)	Rituximab		
<b>Rekombinantes Humaninsulin und Insulinanaloga</b>			
Abasaglar® (Eli Lilly Regional Operations)	Insulin glargin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren</li> </ul>	Lantus® (Sanofi)
Semglee® (Mylan)*	Insulin glargin		
Insulin lispro Sanofi® (Sanofi)	Insulin lispro	<ul style="list-style-type: none"> <li>zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen</li> </ul>	Humalog® (Eli Lilly)
Insulin aspart Sanofi® (Sanofi)	Insulin aspart	<ul style="list-style-type: none"> <li>zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr</li> </ul>	NovoRapid® (Novo Nordisk)

<sup>1</sup>In Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR).

Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel <sup>1</sup>
<b>Niedermolekulare Heparine</b>			
Crusia® (Ratiopharm)	Enoxaparin natrium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen</li> <li>• Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie</li> <li>• Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI): zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt</li> <li>• Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei Patienten, die konservativ oder zunächst konservativ mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden</li> <li>• Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse</li> </ul>	Clexane® (Sanofi)
Inhixa® (Techdow)	Enoxaparin natrium		
Enoxaparin becat® (ROVI)	Enoxaparin natrium		
Enoxaparin Ledraxen® (Venipharm)	Enoxaparin natrium		
Hepaxane® (Chemi S.p.A)	Enoxaparin natrium		
<b>Nebenschilddrüsenhormone und Analoga</b>			
Livogiva® (Theramex Ireland)	Teriparatid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko</li> <li>• mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierte Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko</li> </ul>	Forsteo® (Eli Lilly)
Movymia® (Stada Arzneimittel)	Teriparatid		
Terrosa® (Gedeon Richter Plc.)	Teriparatid		
<b>HER-2-Rezeptor-Antagonisten</b>			
Herzuma® (Celltrion)	Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs</li> <li>• HER2-positiver Brustkrebs im Frühstadium</li> <li>• HER2-positives metastasiertes Magenkarzinom: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</li> </ul>	Herceptin® (Roche)
Kanjinti® (Amgen)	Trastuzumab		
Ogivri® (Mylan)	Trastuzumab		
Ontruzant® (Samsung Bioepis)	Trastuzumab		
Trazimera® (Pfizer)	Trastuzumab		
Zercepac® (Accord)	Trastuzumab		

<sup>1</sup>In Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR).

Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel <sup>1</sup>
<b>VEGF-Rezeptor-Antagonisten</b>			
Aybintio® (Samsung Bioepis)	Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom</li> <li>• First-Line-Behandlung von metastasiertem Mammakarzinom</li> <li>• First-Line-Behandlung von inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologien</li> </ul>	Avastin® (Roche)
Equidacent® (Centus Biotherapeutics)	Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• First-Line-Behandlung von fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom</li> <li>• Primärbehandlung von fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den Stadien IIIB, IIIC und IV</li> </ul>	
Mvasi® (Amgen)	Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Behandlung von einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms</li> <li>• zur Behandlung von platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms</li> </ul>	
Zirabev® (Pfizer)	Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Behandlung von persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom</li> </ul>	

<sup>1</sup>In Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR).

Riximyo®: keine Zulassung bei RA und Pemphigus vulgaris; Blitzima®: keine Zulassung bei RA; Ritemvia®: keine Zulassung bei RA und CLL; Amsparity®: keine Zulassung bei RA, AS, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis; Morbus Crohn bei Erwachsenen, Colitis ulcerosa, Uveitis und Hidradenitis suppurativa; Mvasi®: keine Zulassung in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von metastasiertem Mammakarzinom und bei fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC mit EGRF-Mutationen; Zirabev®: keine Zulassung bei fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC mit EGRF-Mutationen.

\* zum 01.12.2020 noch nicht im deutschen Arzneimittelmarkt;

\*\* Als Parallelimport des pU Abacus Medicine in Deutschland verfügbar.

Die Indikation der Biosimilars ist bei ihrem Einsatz zu beachten. Die EMA beurteilt das Biosimilar nur für die vom pharmazeutischen Hersteller beantragten Indikationen. Die Indikation eines Biosimilars kann daher von den zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels abweichen. Zudem können Indikationen des Referenzarzneimittels zum Zeitpunkt der Zulassung der Biosimilars noch patentgeschützt sein, sodass die Biosimilars für diese Indikationen nicht zugelassen werden.



## Erfahrungen mit der Umstellung von Patienten auf Biosimilars

Bei der Behandlung mit Biosimilars können zwei klinische Situationen unterschieden werden: Die erstmalige Therapie mit diesem biologischen Wirkstoff, d. h. der Behandlungsbeginn bei einem therapienaiven Patienten und die Umstellung eines bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelten Patienten auf das Biosimilar. Während die Gleichwertigkeit von Biosimilars für therapienaive Patienten nicht mehr hinterfragt wird, gibt es bezüglich der Umstellung von Patienten bei unter Umständen über Jahre erfolgender biologischer Therapie auf ein Biosimilar noch Verunsicherung bezüglich der Austauschbarkeit („Interchangeability“) des Referenzarzneimittels mit einem Biosimilar oder von Biosimilars untereinander (3). Nachfolgend wird daher die Evidenz zur Umstellung („Switch“) von Patienten unter Therapie mit dem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar zusammengefasst.

In den Zulassungsstudien zu Biosimilars sind häufig auch Patienten inkludiert, die vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar umgestellt worden sind, denn die in den Biosimilar-Arm randomisierten Patienten waren häufig bereits mit dem Referenzarzneimittel vorbehandelt worden (26).

Bei der Umstellung (Switch) kann man danach unterscheiden, ob eine ärztliche Verordnungsentscheidung auslösend war oder ob unabhängig von der Verordnungsentscheidung des Arztes das Referenzarzneimittel durch das Biosimilar ersetzt wird. Im letzteren Fall spricht man von (automatischer) Substitution.

Die Zulassung eines Biosimilars basiert auf dem Beleg der gleichen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel. Die Entscheidung zum Einsatz von Biosimilars oder Referenzarzneimittel oder Austausch des Referenzarzneimittels durch ein Biosimilar ist nicht Gegenstand der Zulassung und vom behandelnden Arzt zu treffen. Auch eine automatische, d. h. nicht vom Arzt zu entscheidende Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars durch den Apotheker ist eine Frage des nationalen Rechts jedes Mitgliedsstaates der EU und wird nicht von der EMA oder den nationalen Zulassungsbehörden, sondern durch das nationale Gesundheitssystem bestimmt (siehe Kapitel „Nichtärztlich veranlasste Umstellung auf Biosimilars (Substitution)“).

### Ärztlich verordnete Umstellung auf Biosimilars (Switch)

Randomisierte und nicht randomisierte Studien zum Switch von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar sind in einem Online-Supplement zusammengestellt und detailliert beschrieben. Zudem sind bereits einige systematische Reviews oder Metaanalysen dazu publiziert worden. Eine Übersichtsarbeit zum Switch bei Somatotropin, Epoetin alfa und Filgastrim ist 2012 erschienen (66), eine Übersicht zum Switch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) 2017 (67). Zu Infliximab bzw. zu allen drei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wurden seit 2017 zahlreiche systematische Reviews sowie Metaanalysen veröffentlicht (68-74). Bei den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren muss insbesondere auch berücksichtigt werden, dass bei Autoimmunerkrankungen ein „Switch“ zwischen den einzelnen biologischen Originalpräparate – wie in den Leitlinien empfohlen – seit Jahrzehnten praktiziert wird (39). Es wird angenommen, dass jährlich bei etwa 13 % der Patienten aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf die Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor eine Dosiserhöhung oder ein Switch zu einem anderen biologischen DMARD erfolgt (75).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in keiner klinischen Studie, die den Switch einer laufenden biologischen Therapie von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar untersucht hat, ein (signifikanter) Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel festgestellt worden ist.

Auch beim ersten Biosimilar zu einem monoklonalen Antikörper (Infliximab in Remsima® und Inflectra®) zeigten sich bereits in den Zulassungsstudien keine durch die Umstellung ausgelösten Sicherheits- oder Wirksamkeitsunterschiede nach einem Wechsel vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar (76). In den Extensionsphasen der Zulassungsstudien PLANETRA bei rheumatoider Arthritis (RA) und PLANETAS bei ankylosierender Spondy-

litis (AS) wurden die davor mit dem Referenzprodukt Remicade® behandelten Patienten (144 bzw. 86 Switch-Patienten) in der Woche 54 auf das Biosimilar umgestellt und insgesamt 102 Wochen mit den nicht umgestellten Patienten (Erhaltungsarm) verglichen (76;77). In beiden Studien waren die Ansprechraten (ACR20 bzw. ASAS20) sowie die Inzidenz der Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA) und die Rate der therapiebedingten unerwünschten Ereignissen („treatment-emergent adverse event“, TEAE\*) in beiden Armen (Switch-Arm vs. Erhaltungsarm) nicht signifikant unterschiedlich.

Exemplarisch dargestellt wird nachfolgend die NOR-SWITCH-Studie: 2014 wurde eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Paralleldesign in Norwegen mit Finanzierung durch die norwegische Regierung initiiert. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die seit mindestens sechs Monaten mit Remicade® behandelt worden waren, wurden randomisiert auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13, Remsima®) umgestellt und mit den nicht umgestellten Patienten verglichen, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität der Umstellung auf das Biosimilar zu ermitteln (78). Die ersten, Ende 2016 vorgestellten Daten dieser Studie zeigten, dass eine Umstellung auf das Biosimilar bei bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelten Patienten ohne Einbußen der Wirksamkeit und ohne Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer erhöhten Immunogenität erfolgen kann (79). Eingeschlossen wurden 481 Patienten (155 mit Morbus Crohn, 93 mit Colitis ulcerosa, 77 mit rheumatoider Arthritis, 91 mit axialer Spondyloarthritis, 30 mit Psoriasis-Arthritis und 35 mit Psoriasis) an 40 Zentren in Norwegen. 241 Patienten bekamen über ein Jahr Remicade® weiter, 240 Patienten wurden auf Remsima® umgestellt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verschlechterung der Krankheitsaktivität, die je nach Indikation spezifisch definiert wurde: bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis: ein Anstieg des DAS28 von  $\geq 1,2$  seit der Randomisierung; bei axialer Spondyloarthritis: ein Anstieg des ASDAS von  $\geq 1,1$  seit der Randomisierung; bei Colitis ulcerosa: ein Anstieg des partiellen Mayo-Scores um  $\geq 3$  Punkte seit der Randomisierung; bei Morbus Crohn: ein Anstieg des HBI um  $\geq 4$  Punkte seit der Randomisierung; bei Psoriasis: Anstieg des PASI um  $\geq 3$  Punkte seit der Randomisierung. Der primäre Endpunkt wurde von 26,2 % im Remicade®-Arm und von 29,6 % im Biosimilar-Arm erreicht und das 95%-Konfidenzintervall der angepassten Therapiedifferenz (-4,4 %) lag innerhalb der präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenzen (78). Des Weiteren waren die sekundären Endpunkte – die Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die Krankheitsaktivität, die Infliximab-Talspiegel, die CRP- und Calprotectin-Spiegel – in beiden Armen nicht signifikant verschieden. Ebenso waren die Häufigkeit von ADA, die Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) (69,7 % vs. 68,3 %) sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE (3,7 % vs. 3,3 %) unter Remicade® und unter Remsima® nicht signifikant verschieden (79). Die Ergebnisse sind in Tabellen 4, 5 und 6 dargestellt.

Die Ergebnisse der offenen 26-wöchigen Extensionsphase der NOR-SWITCH-Studie sind im Anhang A dargestellt.

\*Als TEAE wird in der Regel jedes Ereignis definiert, das vor der Arzneimittelexposition nicht vorhanden war, oder jedes Ereignis, das vor der Arzneimittelexposition vorhanden war, aber nach ihr in seiner Intensität oder Häufigkeit verstärkt aufgetreten ist.

Tabelle 4: NOR-SWITCH-Studie: Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach 52 Wochen (Full Analysis Set)

Indikation	Infliximab-Originator (n = 241)	CT-P13 (Infliximab- Biosimilar) (n = 240)	Differenz nach 52 Wochen (95 % CI)
Morbus Crohn	14 (17,9 %)	44 (31,2 %)	-12,7 % (-25,8 – 0,5 %)
Colitis ulcerosa	3 (6,4 %)	5 (10,9 %)	-4,2 % (-14,9 – 6,5 %)
axiale Spondyloarthritis	17 (37,8 %)	14 (30,4 %)	7,4 % (-12,4 – 27,1 %)
rheumatoide Arthritis	11 (28,2 %)	10 (26,3 %)	0,8 % (-19,8 – 21,5 %)
Psoriasis-Arthritis	7 (50,0 %)	8 (50,0 %)	-0,8 % (-36,5 – 35,0 %)
Psoriasis	2 (11,1 %)	2 (11,8 %)	-0,5 % (-21,8 – 20,8 %)
<b>Gesamt</b>	<b>54 (22,4 %)</b>	<b>63 (26,3 %)</b>	<b>-3,6 % (-11,0 – 3,8 %)</b>

Tabelle 5: NOR-SWITCH-Studie: Remission nach 52 Wochen (Per Protocol Set)

Indikation	Infliximab-Originator (n = 202)	CT-P13 (Infliximab- Biosimilar) (n = 206)	Differenz nach 52 Wochen (95 % CI)
Morbus Crohn	46 (69,7 %)	41 (65,1 %)	5,6 % (-11,0 – 22,2 %)
Colitis ulcerosa	29 (87,9 %)	39 (92,9 %)	-5,9 % (-21,7 – 9,9 %)
axiale Spondyloarthritis	10 (23,3 %)	7 (16,7 %)	7,2 % (-11,2 – 25,5 %)
rheumatoide Arthritis	17 (56,7 %)	19 (63,3 %)	-9,8 % (-33,5 – 13,9 %)
Psoriasis-Arthritis	6 (46,2 %)	6 (46,2 %)	-1,8 % (-39,9 – 36,3 %)
Psoriasis	15 (88,2 %)	14 (87,5 %)	0,7 % (-21,3 – 22,8 %)
<b>Gesamt</b>	<b>123 (60,9 %)</b>	<b>126 (61,2 %)</b>	<b>0,6 % (-7,5 – 8,8 %)</b>

Tabelle 6: NOR-SWITCH-Studie: unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Infliximab-Originator (n = 241) Anzahl UE/Anzahl Patienten (%)	CT-P13 (Infliximab- Biosimilar) (n = 240) Anzahl UE/Anzahl Patienten (%)
UE	422/168 (70 %)	401/164 (68 %)
Schwerwiegende UE	32/24 (10 %)	27/21 (9 %)
Therapieabbruch aufgrund von UE	18/9 (4 %)	9/8 (3 %)
Häufigste UE		
Nasopharyngitis	29/23 (10 %)	28/25 (10 %)
Harnwegsinfektionen	19/14 (6 %)	9/7 (3 %)
Ausschlag	7/7 (3 %)	14/13 (5 %)
Kopfschmerzen	10/10 (4 %)	8/7 (3 %)
Arthralgie	12/11 (5 %)	6/6 (3 %)
Sinusitis	13/13 (5 %)	4/3 (1 %)
Infusionsbedingte Reaktionen	10/10 (4 %)	5/4 (2 %)
Grippeähnliche Erkrankung	7/7 (3 %)	7/7 (3 %)
Atemwegsinfektionen	4/4 (2 %)	11/10 (4 %)
Gastroenteritis	7/7 (3 %)	6/6 (3 %)

### Mehrfacher Switch

Wichtige Ergebnisse für die Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars liefern auch Studien mit einem sog. mehrfachen Switch. Dabei wird ein Teil der Patienten in einer RCT mehrfach zwischen einem Referenzarzneimittel und einem entsprechendem Biosimilar umgestellt (z. B. alle sechs Wochen) und mit den Patienten verglichen, die kontinuierlich mit dem Referenzarzneimittel bzw. dem Biosimilar behandelt wurden. Die EGALITY-Studie (80) und die ADACCESS-Studie (81) lieferten keine Hinweise darauf, dass eine ärztlich begleitete mehrfache Umstellung der Patienten die Wirksamkeit und die Sicherheit der medikamentösen Therapie mit Biologika kompromittieren könnte. Die Ergebnisse beider Studien sind im Anhang A dargestellt. Trotz der gezeigten Unbedenklichkeit der mehrfachen Umstellung zwischen Referenzpräparat und Biosimilar sind diese Studien jedoch nicht dafür geeignet, um die Auswirkungen auf die Patientenadhärenz und den Therapieerfolg zu evaluieren, wenn die Umstellung in der Apotheke – im Sinne einer automatischen Substitution ohne Wissen des behandelnden Arztes – erfolgen soll.

### Nichtärztlich veranlasste Umstellung auf Biosimilars (Substitution)

Unter Substitution versteht man den nicht vom Arzt initiierten Austausch eines Referenzarzneimittels gegen ein Biosimilar oder eines Biosimilars gegen ein anderes bei der Behandlung eines Patienten. Substitution kann dabei „automatisch“, d. h. verbindlich vorgeschrieben – in der Regel bei Abgabe in der Apotheke – erfolgen. Die Erlaubnis zur Substitution kann aber auch auf eine bestimmte Behandlungssituation (therapienaive Patienten) oder auf eine vom Apotheker mit dem Arzt abzustimmende Therapieentscheidung beschränkt werden. Entscheidungen zur automatischen Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars trifft nicht die EMA, sondern jeder Mitgliedsstaat der EU, da es sich um eine Frage des nationalen Rechts handelt (3;6).

In den meisten europäischen Ländern ist die automatische Substitution nicht erlaubt (82). Eine Substitution unter bestimmten Bedingungen ist lediglich in Estland, Lettland, den Niederlanden Polen und Tschechien zulässig (83). Frankreich war das erste europäische Land, das bereits 2014 die Substitution von Biosimilars ausdrücklich zugelassen hat. Apotheker durften theoretisch das vorgeschriebene Referenzarzneimittel durch ein Biosimilar ersetzen, wenn eine Behandlung bei therapienaiven Patienten begonnen wurde und der verordnende Arzt das Rezept nicht als „nicht substituierbar“ gekennzeichnet hat. Der behandelnde Arzt musste informiert werden und nach erfolgter Substitution durch ein Biosimilar durfte keine weitere Substitution durch ein anderes Biosimilar erfolgen. Das erste Biosimilar, das bei der Substitution abgegeben wurde, muss weiterhin eingesetzt werden, um die Behandlungskontinuität zu gewährleisten (84). Diese Regelung wurde allerdings nie in die Praxis umgesetzt und daher im Jahr 2020 abgeschafft (85;86). In den Niederlanden soll laut der dort zuständigen Arzneimittelzulassungsbehörde eine unkontrollierte Substitution zwischen Biologika – unabhängig davon, ob es sich um ein Originalarzneimittel oder ein Biosimilar handelt – vermieden werden. Eine Substitution ist daher nur dann zulässig, wenn der Patient über die Substitution informiert wird und die Substitution klinisch überwacht wird. Es ist notwendig, dass sowohl der behandelnde Arzt als auch der Apotheker beteiligt sind, wenn ein Biologikum durch ein anderes ersetzt wird, um sicherzustellen, dass diese Entscheidung mit der gebotenen Sorgfalt getroffen wird (87;88). In Estland und Lettland dürfen Patienten die Substitution ablehnen und müssen die Kostendifferenz zum günstigsten Biosimilar selbst tragen (89). In den USA ist nach Attestierung von Austauschbarkeit („Interchangeability“), einem Schritt der zusätzlich zur und unabhängig von der Zulassung erfolgt, eine automatische Substitution in der Apotheke in den meisten Bundesstaaten erlaubt (90).

Es gibt bisher nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen, welche die automatische Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars untersucht haben. Eine dänische Kohortenstudie untersuchte die Substitution von Remicade® durch das Infliximab-Biosimilar CT-P13 (Remsima®): Im Mai 2015 wurde in Dänemark festgelegt, dass in Anbetracht der therapeutischen Gleichwertigkeit aus ökonomischen Gründen Patienten

ausschließlich mit dem Infliximab-Biosimilar zu behandeln sind. Die Kosten des Biosimilars betragen – so die Angaben in der Publikation – 36 % der Kosten des Referenzarzneimittels zu diesem Zeitpunkt, dies entspricht einer Einsparung von 64 %. Da mehr als 95 % der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter medikamentöser Therapie mit Biologika in Dänemark im DANBIO-Register erfasst und kontinuierlich bezüglich ihrer Krankheitsaktivität dokumentiert werden, konnten die Effekte dieses nichtärztlichen Switches analysiert werden (91;92).

Für den Switch eingeschlossen wurden 403 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 120 Patienten mit Psoriasis-Arthritis und 279 Patienten mit axialer Spondyloarthritis. Die Krankheitsaktivität wurde drei Monate vor, zum Zeitpunkt des Switches und drei Monate danach analysiert. Auch die Häufigkeit akuter Krankheitsschübe wurde analysiert. Die Abbruchrate wurde mit der einer historischen Kontrolle unter dem Referenzarzneimittel verglichen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Infliximab vor dem Switch betrug 6,8 (4,3–9,5) Jahre (93).

Die Studie zeigte keine Auswirkungen des Switches auf die Krankheitsaktivität und die Häufigkeit akuter Erkrankungsschübe (siehe Tabellen 7 und 8). Die adjustierte Abbruchrate der Therapie war mit 16,6 % vs. 13,8 % einer historischen Kontrolle geringfügig höher ( $p = 0,02$ ).

**Tabelle 7: Krankheitsaktivität in der dänischen Kohortenstudie zur automatischen Substitution des Infliximab-Referenzarzneimittels gegen ein Infliximab-Biosimilar aus ökonomischen Gründen (91)**

Krankheitsaktivität	3 Monate vor Switch	Switch	3 Monate nach Switch	p-Wert*
rheumatoide Arthritis, n = 403				
Anzahl Patienten	319	310	309	
DAS28	2,2	2,2	2,2	0,8
Psoriasis-Arthritis, n = 120				
Anzahl Patienten	94	92	94	
DAS28	2,5	2,3	2,4	0,1
axiale Spondyloarthritis, n = 279				
Anzahl Patienten	202	199	204	
ASDAS	1,8	2,0	1,8	0,8

\*Für den Vergleich:  $\Delta$  vor dem Switch vs.  $\Delta$  nach dem Switch; DAS28: Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis); ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis);  $\Delta$ : Differenz (Änderung).

**Tabelle 8: Häufigkeit akuter Krankheitsschübe („Flare“) [in %] in der dänischen Kohortenstudie zur automatischen Substitution des Infliximab-Referenzarzneimittels gegen ein Infliximab-Biosimilar aus ökonomischen Gründen (91)**

Häufigkeit von akuten Schüben („Flare“)	3 Monate vor Switch	3 Monate nach Switch
rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq 0,6$ )	22 %	22 %
rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq 1,2$ )	10 %	10 %
axiale Spondyloarthritis ( $\Delta$ ASDAS)	3 %	4 %

DAS28: Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis); ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis);  $\Delta$ : Differenz (Änderung).

Da Infliximab vom Arzt infundiert und nicht vom Patienten selbst appliziert wird, beantwortet diese Studie nicht die Frage, ob die arztunabhängige Substitution durch Apotheker Patienten verunsichert und über eine schlechtere Adhärenz das therapeutische Ergebnis verschlechtert. Ansonsten gibt es nur wenige offene Studien mit jeweils weniger als 40 Patienten sowie die Publikation der Ergebnisse der Substitution im Rahmen der Extension der Zulassungsstudien PLANETRA und PLANETAS (144 bzw. 86 Patienten mit Substitution von Remicade® durch CT-P13), in denen Substitution erfolgte (76;77). Damit fehlen valide Daten zur Beurteilung der Effekte der Substitution auf Adhärenz und Therapieergebnis.

Im April 2016 wurde in Dänemark das gleiche Vorgehen auch für Etanercept-Biosimilars beschlossen. Alle Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die Enbrel® bekamen, wurden auf das Biosimilar Benepali® umgestellt, das 49 % günstiger als das Original war (93). Die Ergebnisse der Auswertung des DANBIO-Registers sind im Anhang A dargestellt.

### Automatische Substitution für Referenzarzneimittel und Biosimilars in Deutschland

Die automatische Substitution ist derzeit in Deutschland für Biologika und Biosimilars nicht zulässig. Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), das im August 2019 in Kraft getreten ist, wurde bezweckt, die Qualität und Sicherheit der Versorgung zu verbessern. Dazu sollen u.a. Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele und konkrete, auf die Umsetzung dieser Ziele ausgerichtete Maßnahmen für im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Biosimilars) zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den Kassenärztlichen Vereinigungen vereinbart werden. Zudem wurden die Regelungen zur Ersetzung eines wirkstoffgleichen Arzneimittels („aut idem“) – also die automatische Substitution wie sie bei Generika seit Jahrzehnten praktiziert wird – auf biologische Arzneimittel ausgeweitet. Voraussetzung für einen Aut-idem-Austausch eines Biosimilars ist dabei eine vorherige Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA in seinen Richtlinien für die ärztliche Verordnung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6. Der Aut-idem-Austausch auf Apothekenebene tritt allerdings erst im August 2022 in Kraft. Davor sollte der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise geben zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Dieser Verpflichtung ist der G-BA nachgekommen und hat am 20.08.2020 die Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V veröffentlicht (94).

Demnach soll der behandelnde Arzt bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten Biologika einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt bzw. nach Maßgabe einer wirtschaftlichen Ordnungsweise umgestellt werden. Dies gilt sowohl für die Umstellung des Referenzarzneimittels auf eines seiner Biosimilars als auch umgekehrt für die Umstellung zwischen Biosimilars untereinander, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Als preisgünstige biotechnologisch hergestellte Biologika gelten dabei vorrangig solche Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V (sog. Rabattverträge) mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht. Voraussetzung für Umstellungen ist, dass das verordnete biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Der Arzt soll den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren und bei Wirkstoffen, die von den Patienten allein appliziert werden, die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels demonstrieren. Aus medizinischen und therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte kann der Arzt von einer Umstellung absehen. Als Anlage enthält der Regelung eine tabellarische Übersicht von Wirkstoffen, die in Form von mindestens einem Biosimilar bzw. in mehr als einem Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind.



Bis August 2022 soll ein Austausch auf der Grundlage der Hinweise des G-BA nur auf Arzzebene unter der Verantwortung des behandelnden Arztes erfolgen. Zudem sollen wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden.

Die AkdÄ und die Bundesärztekammer haben sich in ihren gemeinsamen Stellungnahmen zum Entwurf des GSAV mehrfach gegen die Ausweitung der Aut-idem-Regelung auf Biologika und Biosimilars ausgesprochen, damit die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars weiterhin vom behandelnden Arzt und nicht aufgrund von Rabattvereinbarungen der gesetzlichen Krankenkassen nach § 130a Absatz 8 SGB V getroffen wird. Die Stellungnahmen sind auf der AkdÄ-Homepage aufrufbar:

- <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20181214.pdf>
- <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20190404.pdf>

### Einsatz bei pädiatrischen Patienten

Biologika werden seit Jahrzehnten bei pädiatrischen Patienten eingesetzt. Insbesondere die monoklonalen Antikörpern und Fusionsproteine haben sich, nachdem Enbrel® 1999 für die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis in der EU zugelassen wurde, zu einer Schlüsselkomponente in der differenzierten Behandlung von pädiatrischen Autoimmun- bzw. entzündlichen Erkrankungen etabliert (95). Biosimilars können daher auch in dieser Patientenpopulation den Zugang zu biologischer Therapie erweitern. Auch wenn zu pädiatrischen Patienten keine Daten aus Zulassungsstudien bzw. aus Switch-RCT verfügbar sind, so konnten in den letzten Jahren trotzdem viele Erkenntnisse zum Einsatz von Biosimilars bei Kindern und Jugendlichen aus Registern und Switch-Programmen gewonnen werden. Sie zeigten, dass Biosimilars in dieser Patientenpopulation eingesetzt werden können, ohne die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität negativ zu beeinflussen. Dies gilt sowohl für therapienaive Patienten als auch für Patienten, die vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar umgestellt werden (96). Die Switch-Studien sind in einem Online-Supplement zum Leitfaden zusammengefasst:

- <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-Suppl.pdf>.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie empfiehlt in ihrer aktuellen Stellungnahme, für Kinder und Jugendliche zugelassene Biosimilars bei gleicher Indikationsstellung wie den entsprechenden Originator zu verordnen, weil Sicherheit und Wirksamkeit der Biosimilars durch bisherige Studien, Erfahrungen und Extrapolation auch für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen anzunehmen sind. Dabei sollten Verfügbarkeit, altersgerechte Darreichungsform, individuelle medizinische Belange und (Langzeit-) Erfahrungen berücksichtigt werden (97).

## Nocebo-Effekte

In einigen Beobachtungsstudien mit Switch vom Referenzarzneimittel auf Biosimilars – v. a. bei den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab – zeigten sich höhere Raten an vorzeitigen Therapieabbrüchen (15–30 %) als in doppelblinden RCT (< 10 %). In einigen dieser Switch-Studien wird dies auf sog. Nocebo-Effekte zurückgeführt (98–102), die aufgrund von häufig nicht objektivierbarem Wirkverlust bzw. Verschlimmerung der Symptomatik oder nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen bedingt haben (103). Dafür spricht auch insbesondere die hohe Rate an Patienten, die nach dem Abbruch der Therapie mit dem jeweiligen Biosimilar erneut erfolgreich mit dem Referenzarzneimittel behandelt wurden (50 bis 100 %, im Median 80 %).

Ursprünglich stand der Nocebo-Effekt für Nebenwirkungen einer Scheinmedikation und war damit der negative Gegenspieler des Placebo-Effekts. Heute umfassen Nocebo-Effekte negative Reaktionen auf pharmakologisch inerte Interventionen im Forschungssetting, aber auch negative Effekte bei aktiven Behandlungen in der klinischen Forschung oder in der Praxis, einschließlich neuer oder sich verschlechternder Symptome und Nebenwirkungen, die nicht auf die pharmakologische Wirkung der Behandlung selbst zurückzuführen sind. Unter Nocebo werden damit die unerklärbaren, negativen Effekte bei der Anwendung eines Arzneimittels zusammengefasst, die auf der Basis von Wissen und negativen Erwartungen des Patienten über die schädlichen Auswirkungen einer Therapie, von psychosozialen Kontext und therapeutischen Bedingungen entstehen (104;105). Zahlreiche persönlichkeitsbezogene, psychosoziale, neurobiologische und kontextuelle/umweltbezogene Faktoren tragen zur Entstehung von Nocebo-Effekten bei, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Therapietreue beeinträchtigen können. Zu den Pathomechanismen des Nocebo-Effekts gehören u. a. negative Erwartungen, falsche Zuordnung der Symptome, vorherige Lernphasen, Kontextfaktoren und Eigenschaften der Behandlung (106). Bei Biosimilars wurden v. a. wesentliche Wissenslücken und Verständnisprobleme der Patienten und Ärzte sowie Fehleinschätzungen über diese Arzneimittel festgestellt, die zu Unsicherheit und negativen Bewertungen dieser neuartigen Therapien beitragen und ihre Verordnung in der klinischen Praxis beeinträchtigen können. Zudem gibt es Hinweise, dass es Ärzten häufig an Vertrauen für Biosimilars mangelt infolge Zweifel an der Wirksamkeit und/oder Sicherheit sowie Bedenken bezüglich der Unterschiede im Preis zwischen Biosimilars und Referenzarzneimittel aussprechen (107).

Es ist belegt, dass sich Nocebo-Effekte negativ auf die Adhärenz, Nebenwirkungen und die Symptomlinderung während der medikamentösen Behandlung auswirken können. Aktuell gibt es zahlreiche Hinweise aus Switch-Studien, dass Nocebo-Effekte die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars umgestellt werden, in ähnlicher Weise beeinflussen (107;108). Deswegen ist es essenziell, diese Effekte zu berücksichtigen und zu versuchen, sie zu minimieren bzw. zu vermeiden. Solche negativen Effekte können nur durch ausführliche Information und Beratung der Patienten begrenzt bzw. vermieden werden. So zeigte sich in einer offenen Switch-Studie in den Niederlanden, dass eine intensiviertere Informationsstrategie zu niedrigeren Abbruchrate nach dem Switch führt. Erwachsene Patienten, die Remicade® oder Enbrel® bekamen, wurden angeschrieben und danach telefonisch kontaktiert, um zu erfragen, ob sie bereit wären, sich auf ein Biosimilar umstellen zu lassen. Nachdem der Wechsel von Remicade® auf das Biosimilar CT-P13 vollbracht war, wurde eine besondere Kommunikationsstrategie mit den Enbrel®-Patienten gestartet: Alle Patienten wurden zur gleichen Zeit informiert, direkt gefolgt von einer Information in den nationalen Medien, dass niedrigere Kosten und weniger Reaktionen an der Injektionsstelle unter dem Biosimilar (nachgewiesen in einer früheren Studie) der Grund für den Switch waren. Zudem erfolgte eine „Soft Skills“-Schulung des Rheumatologie- und Apothekenpersonals, wie die Bedenken der Patienten bezüglich eines Biosimilars zerstreut werden können und wie sie sich verhalten sollten, wenn ein Patient objektive oder subjektive Gesundheitsbeschwerden (z. B. mögliche Nocebo-Reaktionen und falsche Ursachenzuschreibung diskutieren). Während der sechs Monate Nachbeobachtung nach dem Switch brachen 6 % der Patienten, die eine verbesserte Information/Kommunikation erhielten (Switch von Enbrel® zu SB4), die Behand-



lung mit dem Biosimilar vorzeitig ab (19 Patienten aufgrund von Wirksamkeitsverlust, 15 aufgrund von Nebenwirkungen und 2 aufgrund von Remission). Im Vergleich dazu brachen in der Gruppe ohne zusätzliche Information (Switch von Remicade® zu CT-P13) 24 % der Patienten die Behandlung mit dem Biosimilar ab (12 Patienten aufgrund von Wirksamkeitsverlust und 35 aufgrund von Nebenwirkungen ) (109).

Eine gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient erscheint daher als sehr wichtiger Schritt zur Vermittlung von Vertrauen des Patienten in die Biosimilars (107;110;111). Dabei müssen Ärzte selbst gut über Biosimilars informiert sein und auf eine positive Haltung sowie Formulierungsweise („Framing“) achten. Es sollen relevante Informationen zur Definition und Zulassung von Biosimilars sowie zu Wirksamkeit und Sicherheit angeboten werden, um Bedenken und Ängste zu zerstreuen. In Tabelle 9 sind Fragen zusammengestellt, auf die Ärzte bei der Umstellung von Patienten präzise Antworten in patientenverständlicher Sprache geben können sollten (110;112). In Abbildung 4 sind Beispiele für mögliche Dialoge zwischen Ärzten und Patienten dargestellt, die bei einem Switch je nach Formulierung Nocebo-Effekte triggern bzw. das Risiko dafür vermindern (107) können.

**Tabelle 9: Fragen zu Biosimilars, die bei der Umstellung von Patienten beantwortet werden sollten (modifiziert nach Jacobs et al. 2016) (112)**

Thema	Fragen
Hintergrund	Wie werden Biologika in der spezifischen Erkrankung des Patienten eingesetzt?
Evidenz	Was sind Biosimilars?
	Welche Evidenz ist für die Zulassung von Biosimilars erforderlich?
	In welchen Studien wurden die Biosimilars evaluiert?
Eigenschaften	Sind Biosimilars bezüglich der Wirksamkeit vergleichbar mit den Referenzarzneimitteln?
	Sind Biosimilars bezüglich der Sicherheit vergleichbar mit den Referenzarzneimitteln?
Praktische Information	Warum wird der Patient umgestellt?
	Wie wird das jeweilige Biosimilar verabreicht (Dosierung, Handhabung des Injektionsdevices)?
	Gibt es weitere Informationen zu Biosimilars / biologischer Therapie, die der Patient erhalten könnte (Patienteninformation, Schulungsmaterial, Patienten ausweis etc.)?

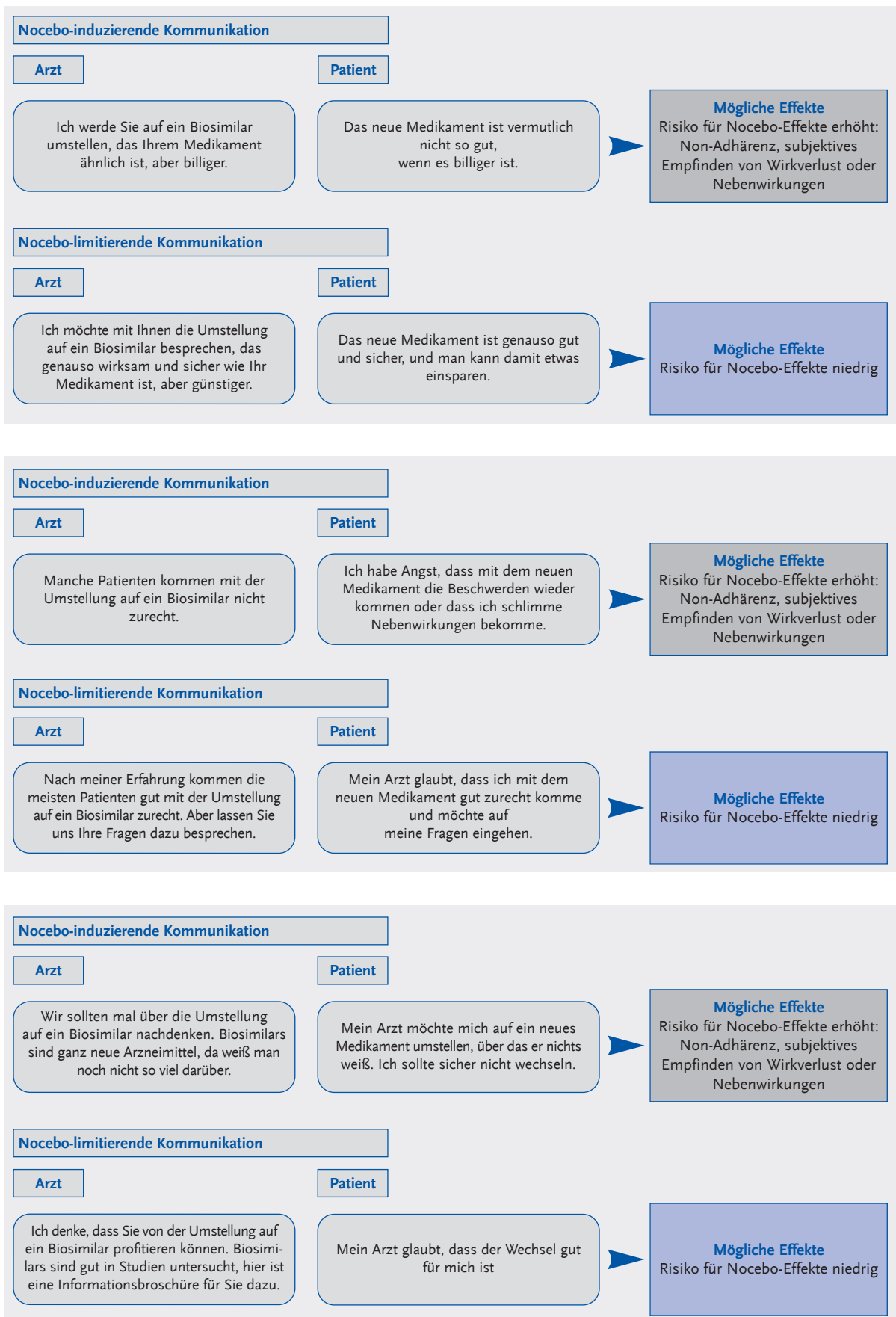


Abbildung 2: Beispiele für mögliche Dialoge zwischen Ärzten und Patienten dargestellt, die bei einem Switch je nach Formulierung Nocebo-Effekte triggern bzw. das Risiko dafür vermindern können (modifiziert nach Colloca et al. 2019) (107)

## Ökonomische Aspekte von Biosimilars

Im Auftrag der Europäischen Kommission hat die Quintiles IMS in einer Studie die Auswirkungen der Verfügbarkeit von Biosimilars auf den Arzneimittelmarkt in Europa untersucht. Der öffentlich zugängliche Studienbericht wurde im Mai 2017 vorgestellt (92). Die Autoren untersuchten für jedes Biosimilar in Europa die Auswirkungen auf andere biologische Arzneimittel in derselben ATC-Gruppe (anhand des identischen, vierstelligen ATC-Codes). Hierbei wurden differenziert die Auswirkungen des Markteintritts des Biosimilars auf (a) das Referenzarzneimittel, (b) Biologika nach Ende des Patentschutzes ohne Verfügbarkeit eines Biosimilars und (c) Biologika mit noch bestehendem Patentschutz („2. Generation-Biologika“) in derselben ATC-Gruppe untersucht.

Die Untersuchungen belegen, dass der Markteintritt des ersten Biosimilars – mitunter bereits vor seinem Markteintritt – über einen Preiswettbewerb zur Reduktion des Preises des Referenzarzneimittels führt. Ein Preiswettbewerb mit relevanter Preisreduktion des Referenz-Biologikums wird bereits bei geringem Marktanteil des Biosimilars beobachtet. Für TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und hGH-Biologika wurde festgestellt, dass die Preissenkung des Referenzarzneimittels den Marktanteil des Biosimilars bestimmt. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass regulatorische oder unternehmerische Entscheidungen, die zu einer starken Senkung des Preises des Referenzarzneimittels führen, den Markteintritt von Biosimilars verzögern oder sogar verhindern können.

Ein interessanter Befund ist, dass der Markteintritt eines Biosimilars nicht nur den Preis des Referenzarzneimittels beeinflusst, sondern auch das Preisniveau in der gesamten ATC-Gruppe, d. h. auch die Preise von Biologika, für die es noch kein Biosimilar gibt. Das Ausmaß der Preissenkung der gesamten Gruppe kann dabei ähnlich stark wie die Preissenkung des Referenzarzneimittels ausfallen.

Eine ökonomische Besonderheit stellen in Deutschland die Insuline dar. Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, zu denen u. a. Insulin aspart, Insulin lispro und Insulin glargin zählen, sind nach der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu gleich schnell bzw. intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Begründet wird dies dadurch, dass das angestrebte Behandlungsziel mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen sei (113). Um die Verordnungsfähigkeit ihrer Produkte aufrechtzuerhalten, haben bereits 2010 viele pharmazeutische Unternehmer sog. „Mehrwertverträge“ mit den einzelnen gesetzlichen Krankenkassen abgeschlossen, um für den Ausgleich der Mehrkosten zu sorgen und damit die Wirtschaftlichkeit der Behandlung sicherzustellen (114). Damit lassen sich durch die Verordnung biosimilarer Insuline keine Einsparungen erzielen und auch die sehr niedrigen Verordnungszahlen für diese Arzneimittel in Deutschland erklären (115).

# Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars

## Kontext der Empfehlungen

Seit 2006 sind Biosimilars in Deutschland verfügbar. Aktuell sind 62 Biosimilars zugelassen, 52 davon wurden bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. In den letzten Jahren zugelassene und im Zulassungsverfahren sich befindende Biosimilars referenzieren auf Biologika, die einen hohen Stellenwert im Behandlungsgeschehen haben. Für behandelnde Ärzte ist es für ihre Verordnungsentscheidungen daher wichtig, den therapeutischen Nutzen und die Risiken der Biosimilars im Vergleich zu ihren Referenzarzneimitteln korrekt bewerten zu können. In der Diskussion zum Einsatz von Biosimilars fällt auf, dass grundsätzliche Merkmale von Biologika, wie z. B. Mikroheterogenität und Immunogenität, immer wieder intensiv in den Fachmedien und auf Fachtagungen diskutiert und als vermeintliche Nachteile von Biosimilars im Vergleich mit den Referenzarzneimitteln interpretiert werden. Bei praktisch allen biologischen Arzneimitteln, die als Referenzarzneimittel dienen, fanden seit Markteinführung zahlreiche Änderungen des Herstellungsverfahrens statt, über die jedoch weder die Ärzteschaft noch die Patienten regulär informiert wurden (14).

Die in den Verordnungsquoten erkennbare Zurückhaltung bei der Verordnung von Biosimilars wird vor allem begründet mit Unsicherheit hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit (vor allem in extrapolierten Indikationen), der Sicherheit (insbesondere aufgrund der potenziellen Immunogenität) und der Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel (3;26). Das häufig nur im Zusammenhang mit Biosimilars genannte, aber ebenso für unterschiedliche Chargen jedes Referenzarzneimittels gültige „Ähnlich-aber-nicht-identisch“-Prinzip trägt erheblich zur Verunsicherung sowohl der Ärzte als auch der Patienten bei (3).

Obwohl Biologika seit 1982 und Biosimilars seit 2006 verfügbar sind und damit langjährige Erfahrungen zu ihrer Zulassung, Überwachung und Pharmakovigilanz vorliegen, sind Ärzte mit den Grundprinzipien wie Extrapolation und Sicherheit des Wechsels von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars nicht immer ausreichend vertraut. Daraus resultiert häufig eine Verunsicherung, die zu einer inhaltlich nicht begründbaren Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz von Biosimilars führt.

Zur Unterstützung des Arztes bei der evidenzbasierten Therapie mit Biologika wurde in dem vorliegenden Leitfaden die Evidenz zu Biosimilars im Vergleich zu den Referenzarzneimitteln dargestellt. Nachfolgend werden die wesentlichen Fakten zusammengefasst und daraus Empfehlungen für die Behandlung mit biologischen Arzneimitteln abgeleitet.

## Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen

1. Biosimilars enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffes eines bereits in Europa zugelassenen biologischen Referenzarzneimittels. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ist belegt, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit inkl. Immunogenität und Wirksamkeit entspricht.
2. Mikroheterogenität ist ein Kennzeichen aller biologischen Arzneimittel: Jede neue Charge eines Referenzarzneimittels oder Biosimilars ist ähnlich, aber nicht identisch mit der vorherigen Charge. Für jede neue Charge und jede Änderung in der Produktion eines Biologikums muss gezeigt werden, dass das Arzneimittel in dem bei Zulassung definierten Bereich für Mikroheterogenität („Ähnlichkeit“) liegt.

3. Funktionell nicht relevante Unterschiede (Mikroheterogenität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels.
4. Extrapolation ist keine Zulassungsvereinfachung für Biosimilars, sondern ein wissenschaftlich begründeter Prozess zur Qualitätssicherung biologischer Referenzarzneimittel bei Produktionsänderungen, der auch auf Biosimilars angewendet wird.
5. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit „ähnlichen“ Versionen des gleichen Wirkstoffs – also mit unterschiedlichen Chargen des Referenzarzneimittels oder einem Biosimilar – zur Zunahme immunologisch bedingter Nebenwirkungen führt.
6. Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme wie z. B. schwere Nebenwirkungen aufgetreten. In zahlreichen Switch-Studien zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.
7. Bei der Umstellung von Patienten, die mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden, auf ein Biosimilar können sog. Nocebo-Effekte die Adhärenz und den therapeutischen Erfolg gefährden. Diesen Effekten kann am besten durch ausführliche Information und Beratung der Patienten vorgebeugt werden. Dabei empfiehlt es sich, auf ein positives Framing – also auf positive Formulierungen der Informationen – zu achten.
8. Der Markteintritt von Biosimilars führt zu einem Preiswettbewerb, der die Arzneimittelkosten der gesamten therapeutischen Gruppe reduzieren und erhebliche Kosteneinsparungen im solidarisch finanzierten Gesundheitssystem und besseren Zugang zu biologischer Therapie bewirken kann.

### Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars

Nach Auswertung der vorhandenen und in diesem Leitfaden zusammengefassten Evidenz stellt die AkdÄ fest: Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.

Die AkdÄ empfiehlt daher sowohl bei der Erstverordnung von Biologika als auch bei der Folgeverordnung zur Fortsetzung der Therapie jeweils die wirtschaftlichere Verordnungsalternative unter der Voraussetzung auszusuchen, dass eine praxistaugliche Einzeldosisstärke (zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf) und eine für die Behandlung geeigneten Darreichungsform (z. B. Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen) verfügbar sind sowie eine Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung vorliegt.

Die AkdÄ betont die Wichtigkeit der Pharmakovigilanz bei allen biologischen Arzneimitteln und die Notwendigkeit, beobachtete Nebenwirkungen unter Angabe der Bezeichnung des Fertigarzneimittels sowie auch der Chargenbezeichnung des Arzneimittels der AkdÄ zu melden.

Nach Auffassung der AkdÄ ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung durch den Arzt wesentliche Voraussetzung für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biosimilars. Andernfalls könnten sachlich unbegründete Ängste zur Verminderung der Adhärenz führen und den therapeutischen Erfolg bei den Patienten gefährden. Die AkdÄ lehnt daher derzeit einen unabhängig von der ärztlichen Verordnung erfolgenden Austausch im Sinne einer automatischen Substitution von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars ab.



## Anhang A

### NOR-SWITCH-Studie: Extensionsphase

Die offene 26-wöchige Extensionsphase schloss 380 von den 438 Patienten ein, die die Hauptstudie abgeschlossen haben: 127 Patienten mit Morbus Crohn, 80 mit Colitis ulcerosa, 67 mit Spondyloarthritis, 55 mit rheumatoider Arthritis, 20 mit Psoriasis-Arthritis und 31 mit Plaque-Psoriasis. Patienten, die in der Hauptstudie von Remicade® auf das Infiximab-Biosimilar CT-P13 umgestellt wurden, erhielten in der Extensionsphase weiterhin CT-P13 (Erhaltungsarm, n = 197), während Patienten, die in der Hauptstudie mit Remicade® behandelt wurden, in der Extensionsphase auf CT-P13 umgestellt wurden (Switch-Arm, n = 185).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verschlechterung der Krankheitsaktivität, die je nach Indikation spezifisch definiert wurde: bei Morbus Crohn: Anstieg des HBI um  $\geq 4$  Punkte und HBI  $\geq 7$ ; bei Colitis ulcerosa: Anstieg des partiellen Mayo-Scores um  $> 3$  Punkte und partieller Mayo-Score  $\geq 5$ ; bei axialer Spondyloarthritis: Anstieg des ASDAS von  $\geq 1,1$  und ASDAS  $> 2,1$ ; bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis: Anstieg des DAS28 um  $\geq 1,2$  und DAS28  $> 3,2$  und bei Psoriasis: Anstieg des PASI um  $\geq 3$  und PASI  $\geq 5$  seit Beginn der Extensionsphase. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Änderung der Beurteilung der Erkrankung durch Ärzte bzw. Patienten (Patient global assessment), die Änderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des CRP- und Calprotectin-Spiegel, die Krankheitsremission und die Studienabbrüche. Des Weiteren wurden die Häufigkeit von ADA und unerwünschten Ereignissen sowie die Infiximab-Talspiegel erhoben. Eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität trat bei 16,8 % im Erhaltungsarm und 11,6 % im Switch-Arm auf (Tabelle 10). Die adjustierte Risikodifferenz betrug 5,9 % und ihr 95 %-Konfidenzintervall [CI] (-1,1; 2,9) lag innerhalb des präspezifizierten Nichtunterlegenheitskorridor von -15 %. Auch bezüglich der sekundären Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen (Tabelle 11).

Ebenso waren die Häufigkeit von ADA (2,5 % im Erhaltungsarm vs. 2,2 % im Switch-Arm), die Inzidenz der UE (44 % vs. 40 %) und der schwerwiegenden UE (7 % vs. 4 %) sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE (1 % vs. 0,2 %) (Tabelle 12).

**Tabelle 10: Extensionsphase der NOR-SWITCH-Studie: Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach 26 Wochen (Full Analysis Set)**

Indikation	Erhaltungsarm (n = 197)	Switch-Arm (n = 183)	Differenz nach 26 Wochen (95 % CI)
Morbus Crohn	14/65 (21,5 %)	9/62 (14,5 %)	7,3 % (-6 – 20,6 %)
Colitis ulcerosa	16/42 (14,3 %)	1/38 (2,6 %)	11,6 % (-0,1 – 23,4 %)
axiale Spondyloarthritis	3/38 (7,9 %)	2/29 (6,9 %)	0,9 % (-11,7 – 13,5 %)
rheumatoide Arthritis	9/27 (33,3 %)	7/28 (25,0 %)	6,9 % (-17,1 – 30,8 %)
Psoriasis-Arthritis	2/9 (22,2 %)	4/11 (36,4 %)	-14,6 % (-53,8 – 24,6 %)
Psoriasis	0/16 (0 %)	0/15 (0 %)	0 % (-20,6 – 21,8 %)
<b>Gesamt</b>	<b>34/197 (17,3 %)</b>	<b>23/183 (12,6 %)</b>	<b>5,3 % (-1,6 – 12,2 %)</b>

**Tabelle 11: Extensionsphase der NOR-SWITCH-Studie: Remission nach 26 Wochen (Per Protocol Set)**

Indikation	Erhaltungsarm (n = 190)	Switch-Arm (n = 173)	Differenz nach 26 Wochen (95 % CI)
Morbus Crohn	41/63 (65,1 %)	46/61 (75,4 %)	-11,3 % (-27,2 – 4,5 %)
Colitis ulcerosa	32/39 (82,1 %)	30/35 (85,7 %)	-3,3 % (-20,0 – 13,4 %)
axiale Spondyloarthritis	7/38 (18,4 %)	6/28 (21,4 %)	-2,4 % (-21,8 – 17,0 %)
rheumatoide Arthritis	15/26 (57,7 %)	17/27 (63,0 %)	-1,1 % (-27,3 – 25,0 %)
Psoriasis-Arthritis	5/8 (62,5 %)	5/9 (55,6 %)	6,7 % (-39,8 – 53,2 %)
Psoriasis	16/16 (100 %)	13/13 (100 %)	0 % (-21,8 – 20,6 %)
<b>Gesamt</b>	<b>116/190 (61,1 %)</b>	<b>117/173 (67,6 %)</b>	<b>-4,9 % (-13,4 – 3,7 %)</b>

**Tabelle 12: Extensionsphase der NOR-SWITCH-Studie: unerwünschte Ereignisse (Safety Population)**

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Erhaltungsarm (n = 197) Anzahl UE/Anzahl Patienten (%)	Switch-Arm (n = 183) Anzahl UE/Anzahl Patienten (%)
UE	145/87 (44 %)	118/74 (40 %)
Schwerwiegende UE	17/14 (7 %)	9/8 (4 %)
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (1 %)	1 (0,5 %)
<b>Häufigste UE</b>		
Nasopharyngitis	19/19 (10 %)	8/7 (4 %)
Gastroenteritis	6/5 (3 %)	3/3 (2 %)
Harnwegsinfektionen	7/7 (4 %)	2/2 (1 %)

## EGALITY-Studie

Die EGALITY-Studie war die erste Studie, die einen mehrfachen Switch zwischen einem Referenzarzneimittel und einem Biosimilar untersucht hat. Die multizentrische, internationale Phase-III-Studie zur Zulassung des Etanercept-Biosimilars GP2015 (Erelzi®) bestand aus einer klassischen, 12-wöchigen, doppelblinden, zweiarmigen Behandlungsphase zum Nachweis der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit, an die sich eine 18-wöchige, doppelblinde, vierarmige Behandlungsphase mit mehrfacher Switch anschloss. In der ersten Phase wurden 531 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis entweder auf das Referenzarzneimittel Enbrel® oder auf das Biosimilar GP2015 randomisiert. Nach 12 Wochen wurden Patienten, die mindestens ein PASI50-Ansprechen (mindestens 50-prozentige Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI)) erreicht hatten, neu in vier Gruppen randomisiert: sie erhielten bis Woche 30 weiter einmal wöchentlich die gleiche Behandlung wie in der ersten Behandlungsphase (151 Patienten Enbrel®; 150 Patienten GP2015) oder wurden alle sechs Wochen auf die jeweils andere Behandlung umgestellt (96 Patienten: GP2015/Enbrel®/GP2015; 100 Patienten: Enbrel®/GP2015/Enbrel®). Bis Woche 30 erfolgten insgesamt drei sequenzielle Umstellungen (Switches) zwischen GP2015 und Enbrel®. Danach wurden die Patienten ohne weitere Umstellungen in einer Extensionsphase mit dem jeweils zuletzt eingesetzten Arzneimittel für weitere 22 Wochen behandelt.

Der primäre Endpunkt war das PASI75-Ansprechen mit einer mindestens 75-prozentigen Verbesserung des PASI nach 12 Wochen. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das PASI50-,



PASI75- und PASI90-Ansprechen nach 52 Wochen sowie die Änderung des PASI-Scores zwischen Baseline und Woche 52 sowie die Beurteilung der Erkrankung durch den Arzt anhand der Investigator's global assessment (IGA)-Skala. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI) erhoben wurde. Zudem wurden die Häufigkeit von ADA und UE sowie die Etanercept-Talspiegel evaluiert.

Der mittlere PASI-Score und die prozentuale Änderung des PASI-Score zwischen Baseline und Woche 52 waren zu jedem Messpunkt vergleichbar zwischen den Armen mit Weiterbehandlung mit GP2015 bzw. Enbrel® und zwischen den gepoolten Auswertungen der Armen mit Weiterbehandlung und mit mehrfachem Switch. In allen Armen stiegen die adjustierten PASI75- und PASI90-Ansprechraten kontinuierlich bis Woche 30 und blieben danach stabil bis Woche 52. Auch die PASI-50-Ansprechraten blieben von Woche 18 bis Woche 52 in allen Behandlungsarmen stabil (Abbildung 3). Auch bezüglich des mittleren PASI-Scores und der prozentualen Änderung des PASI-Scores während der Switch-Phase zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den durchgängig behandelten und den mehrfach umgestellten Patienten (Abbildung 4).

Zu Beginn der Studie hatte die Mehrheit der Patienten im GP2015-Arm (72,0 %, 172/239) und im Enbrel®-Arm (68,9 %, 166/241) einen IGA-Score von 3; in Woche 12 war der Anteil der IGA-Responder (Score von 0 oder 1) im GP2015-Arm numerisch höher als im Enbrel®-Arm (59,4 % vs. 55,6 %). Die mittleren DLQI-Scores waren vergleichbar zwischen den gepoolten Gruppen mit Weiterbehandlung bzw. mehrfachem Switch zu Woche 30 (3,5 vs. 3,7). Darüber hinaus war die mittlere prozentuale Veränderung des DLQI-Scores (Verbesserung) gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt während der Switch-Phase zwischen den gepoolten Gruppen mit Weiterbehandlung bzw. mehrfachem Switch ähnlich. Ebenso waren die Häufigkeit von ADA (keine Patienten während der Switch-Phase), die Inzidenz der UE 36,7 % im gepoolten Switch-Arm vs. 34,9 % im gepoolten Weiterbehandlungsarm) und der schwerwiegenden UE (3,1 % vs. 1,0 %) sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE (3,1 % vs. 1,0 %) vergleichbar (Tabelle 13).

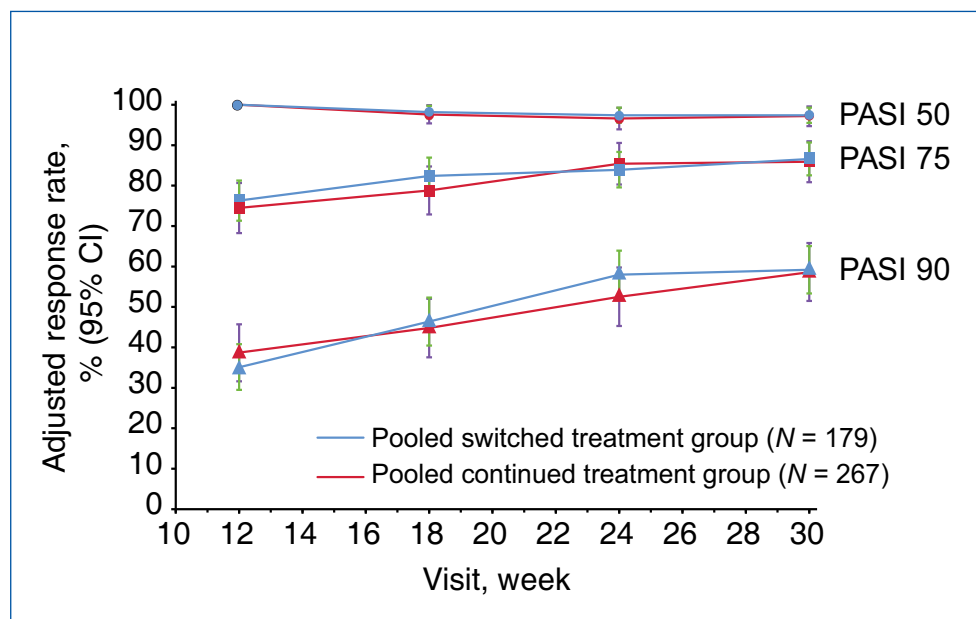


Abbildung 3: Switch-Phase der EGALITY-Studie: Adjustierte PASI50-, PASI75- und PASI90-Ansprechraten. Die Ergebnisse der weiterbehandelten bzw. der mehrfach umgestellten Patienten sind gepooled dargestellt (Per Protocol Set)

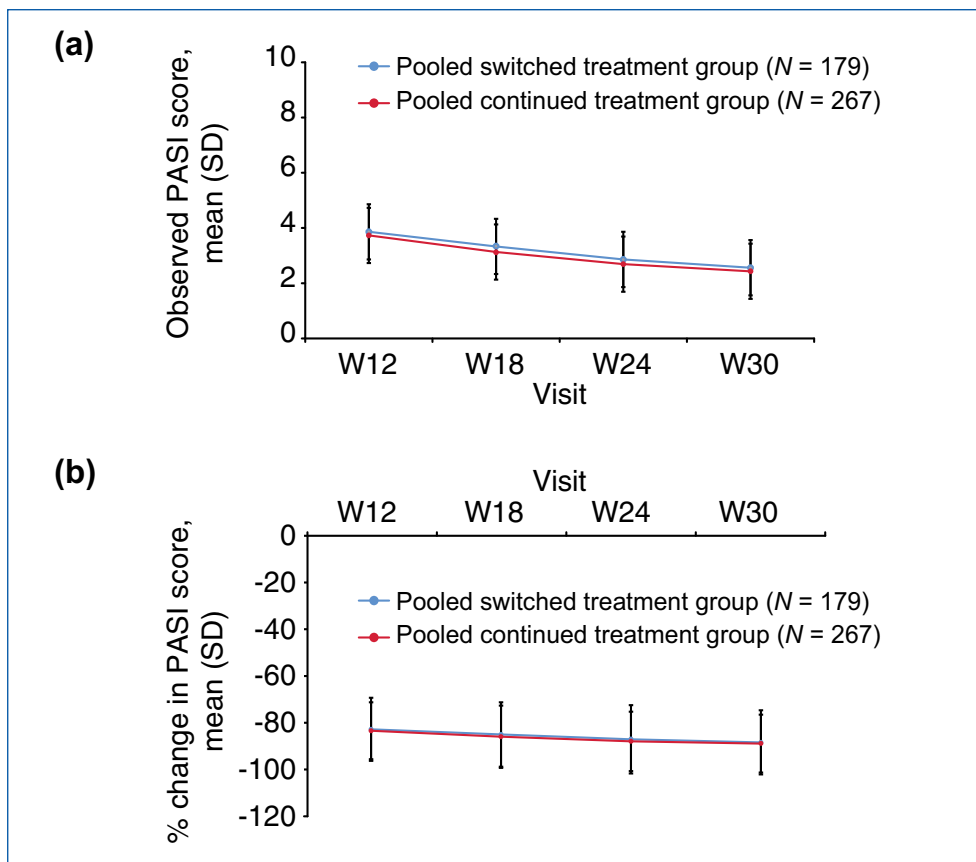


Abbildung 4: Switch-Phase der EGALITY-Studie: Mittlerer PASI-Score (a) und prozentuale Änderung des PASI-Scores (b). Die Ergebnisse der weiterbehandelten bzw. der mehrfach umgestellten Patienten sind gepoolt dargestellt (Per Protocol Set)

Tabelle 13: Switch-Phase der EGALITY-Studie: unerwünschte Ereignisse (Safety Population)

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gepoolter Switch-Arm (n = 196) Anzahl Patienten mit UE (%)	Gepoolter Weiterbehandlungs-Arm (n = 301) Anzahl Patienten mit UE (%)
UE	72 (36,7)	105 (34,9)
Schwerwiegende UE	6 (3,1)	3 (1,0)
Therapieabbruch aufgrund von UE	6 (3,1)	3 (1,0)
Häufigste UE		
Injektionsreaktionen	9 (4,6)	13 (4,3)
Kopfschmerzen	5 (2,6)	5 (1,7)
Pharyngitis	5 (2,6)	10 (3,3)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	5 (2,6)	4 (1,3)
Nasopharyngitis	4 (2,0)	8 (2,7)

Nach insgesamt 52 Wochen und dreifachem Switch zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar zeigten sich also keine Unterschiede bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität zwischen den durchgängig behandelten und den mehrfach umgestellten Patienten (80;116).

## ADACCESS-Studie

Auch die ADACCESS-Studie untersuchte den multiplen Switch zwischen einem Referenzarzneimittel (Humira®) und einem Biosimilar (GP2017, INN: Adalimumab) (80). Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie bestand aus zwei Behandlungsphasen. 465 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden entweder auf Humira® oder das Adalimumab-Biosimilar in der Dosierung 40 mg s.c. pro Woche für 15 Wochen (nach einer Initialdosis von 80 mg s.c.) randomisiert (TP1). In der Woche 16 wurden der primäre Endpunkt – der Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen – sowie sekundäre Endpunkte wie u. a. die prozentuale Änderung des PASI-Scores im Vergleich zu Baseline erhoben, um die Biosimilarität beider Arzneimittel zu demonstrieren. Patienten, die mindestens ein PASI50-Ansprechen erreicht hatten, wurden im Verhältnis 2:1 erneut randomisiert (TP2): Sie erhielten bis Woche 35 weiter einmal wöchentlich die gleiche Behandlung wie in der ersten Behandlungsphase (127 Patienten Humira®, 126 Patienten GP2017) oder wurden alle sechs Wochen auf die jeweils andere Behandlung umgestellt (63 Patienten: GP2017/Humira®/GP2017; 63 Patienten: Humira®/GP2017/Humira®). Bis Woche 35 erfolgten insgesamt vier sequenzielle Umstellungen zwischen GP2017 und Humira. Danach wurden die Patienten ohne weitere Umstellungen in einer Extensionsphase mit dem jeweils zu Woche 35 eingesetzten Arzneimittel für weitere 16 Wochen behandelt.

Während der TP1 verbesserten sich der mittlere PASI-Score sowie die mittlere prozentuale Änderung des PASI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert kontinuierlich bis Woche 16 und waren zwischen den Behandlungsarmen GP2017 und Humira® vergleichbar. In der TP2 (Woche 17 bis 51) blieben der mittlere PASI-Score und die mittlere prozentuale Änderung des PASI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert stabil und zeigten keine Unterschiede zwischen den durchgängig behandelten und den mehrfach umgestellten Patienten. Auch die PASI50-, PASI75- und PASI90-Ansprechraten waren zwischen den Patienten mit Weiterbehandlung bzw. mehrfachem Switch vergleichbar. Ebenso waren die Häufigkeit von ADA, die Inzidenz der UE und der schwerwiegenden UE sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE vergleichbar (Tabelle 14).

Tabelle 14: Switch-Phase der ADACCESS-Studie: unerwünschte Ereignisse in der TP2 (Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Weiterbehandlungs-Arm Humira® (n = 127)	Switch-Arm von Humira® auf GP2017 (n = 63)	Weiterbehandlungs-Arm GP2017 (n = 126)	Switch-Arm von GP2017 auf Humira® (n = 63)
	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)			
UE	71 (55,9)	29 (46,0)	66 (52,4)	36 (57,0)
Schwerwiegende UE	8 (6,3)	4 (6,0)	3 (2,4)	2 (3,0)
Therapieabbruch aufgrund von UE	5 (3,9)	2 (3,0)	4 (3,2)	1 (2,0)
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
Häufigste UE				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (26,8)	17 (27,0)	39 (31,0)	21 (33,3)
Infektionen der oberen Atemwege	6 (4,7)	4 (6,3)	6 (4,8)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	8 (6,3)	2 (3,2)	9 (7,1)	6 (9,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (7,1)	8 (12,7)	11 (8,7)	3 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (10,2)	7 (11,1)	10 (7,9)	5 (7,9)
Injektionsreaktionen	5 (3,9)	2 (3,0)	4 (3,2)	3 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (14,2)	2 (3,2)	8 (6,3)	4 (6,3)
Hypertonie	7 (5,5)	1 (1,6)	2 (1,6)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (1,6)	5 (7,9)	6 (4,8)	2 (3,2)

Nach insgesamt 52 Wochen zeigten sich also keine Unterschiede bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität zwischen den durchgängig behandelten und den mehrfach umgestellten Patienten.

## Auswertung des DANBIO-Registers

In die Auswertung wurden 2183 Patienten eingeschlossen, von denen 1621 (79 %) umgestellt wurden (Umstellungsarm): 1219 Patienten mit rheumatoider Arthritis (933 umgestellte Patienten), 407 Patienten mit Psoriasis-Arthritis (351 umgestellte Patienten) und 435 Patienten mit axialer Spondyloarthritis (337 umgestellte Patienten). Die Krankheitsaktivität wurde für umgestellte Patienten drei Monate vor der Umstellung, zum Zeitpunkt der Umstellung und drei Monate danach analysiert. Zudem wurde die Häufigkeit akuter Krankheitsschübe evaluiert. Die Abbruchrate wurde mit der von nicht umgestellten Patienten und von einer historischen Kontrolle unter dem Referenzarzneimittel verglichen.

Die Studie zeigte keine Auswirkungen der Umstellung auf die Krankheitsaktivität und die Häufigkeit akuter Erkrankungsschübe (siehe Tabellen 15 und 16).

**Tabelle 15: Krankheitsaktivität in der dänischen Kohortenstudie zur Substitution des Etanercept-Referenzarzneimittels gegen ein Etanercept-Biosimilar aus ökonomischen Gründen**

Krankheitsaktivität	3 Monate vor Switch	Switch	3 Monate nach Switch	p-Wert*
rheumatoide Arthritis, n = 933				
Anzahl Patienten	639	745	568	
DAS28	1,9	2,1	2,1	0,8
Psoriasis-Arthritis, n = 351				
Anzahl Patienten	223	253	197	
DAS28	1,8	2,0	2,1	0,1
axiale Spondyloarthritis, n = 337				
Anzahl Patienten	187	217	243	
ASDAS	1,9	1,9	1,9	0,8

\*Für den Vergleich:  $\Delta$  vor dem Switch vs.  $\Delta$  nach dem Switch; DAS28: Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis); ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis);  $\Delta$ : Differenz (Änderung).

**Tabelle 16: Häufigkeit akuter Krankheitsschübe („Flare“) in der dänischen Kohortenstudie zur Substitution des Etanercept-Referenzarzneimittels gegen ein Etanercept-Biosimilar aus ökonomischen Gründen**

Häufigkeit von akuten Schüben („Flare“)	3 Monate vor Switch	3 Monate nach Switch
rheumatoide Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq$ 0,6)	22 %	24 %
Psoriasis-Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq$ 0,6)	21 %	23 %
rheumatoide Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq$ 1,2)	8 %	13 %
Psoriasis-Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq$ 1,2)	8 %	11 %
axiale Spondyloarthritis ( $\Delta$ ASDAS)	4 %	5 %

DAS28: Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis); ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis);  $\Delta$ : Differenz (Änderung).

18 % der umgestellten Patienten und 33 % der nicht umgestellten Patienten brachen die Behandlung ab, insbesondere aufgrund von Verlust der Wirksamkeit („lack of efficacy“) (Tabelle 17). Davon nahmen 120 Patienten die Behandlung mit Enbrel® wieder auf, während 104 ein anderes bDMARD erhielten.

**Tabelle 17: Gründe für Therapieabbrüche in der dänischen Kohortenstudie zur Substitution des Etanercept-Referenzarzneimittels gegen ein Etanercept-Biosimilar aus ökonomischen Gründen**

Grund der Abbrüche	Switcher N = 1621 n (% der Abbrüche)	Non-Switcher N = 440 n (% der Abbrüche)
Wirksamkeitsverlust	137 (46)	48 (34)
UE	77 (26)*	14 (10)
Mehrere Gründe	9 (3)	1 (1)
Krebserkrankung	6 (2)	11 (8)
Remission	8 (3)	10 (7)
Schwangerschaft	4 (1)	3 (2)
Tod	9 (3)	15 (10)
Infektion	3 (1)	8 (6)
Lost to follow-up	1 (2)	9 (6)
Operation	2 (1)	1 (1)
Andere	14 (5)	18 (13)
Keine Angabe	29 (10)	7 (5)
Therapieabbrüche gesamt	299 (100)	145 (100)

\*UE bei Switchern (77 Patienten): Angstgefühl (1); Arthralgie (1); Blasenkrankung (1); verschwommenes Sehen (1); Brustkorbschmerz (2); Diarrhoe (4); Schwindel (2); Dyspnoe (2); erektile Dysfunktion (1); Fatigue (1); Fieber (2); Haarausfall (1); Kopfschmerzen/Migräne (9); Hyperhydrosis (1); Hypotonie (1); Infektionen (2); Beinkrämpfe (2); Leukopenie (3); lokale Injektionsreaktion (3); Myalgie (2); Übelkeit (4); Neuropathie (1); Verschlechterung der Psoriasis oder Pustulose (2); Ausschlag/Juckreiz (11); nicht genau beschrieben (39).

Die adjustierte 1-Jahres-Retentionsrate für die Fortführung der Behandlung mit dem Biosimilar betrug bei umgestellten Patienten 83 % vs. 90 % in der historischen Kontrolle und 77 % bei nicht umgestellten Patienten (Adjustierung für Geschlecht, Alter, MTX-Comedikation, Remission, Komorbidität und Beginn der Behandlung mit Etanercept). Der Unterschied war zwischen umgestellten Patienten und historischer Kohorte in allen drei Indikationen statistisch signifikant, nicht aber zwischen umgestellten Patienten und nicht umgestellten Patienten.

Auch wenn die Retentionsraten nach einem Jahr in beiden Auswertungen aus dem DANBIO-register für Infliximab bzw. Etanercept etwa vergleichbar waren (84 % vs. 83 %) und Etanercept vom Patienten selbst appliziert wird, sind diese Daten nicht geeignet, um zu evaluieren, ob die vom Arzt unabhängige Substitution durch Apotheker Patienten verunsichert und über eine schlechtere Adhärenz das therapeutische Ergebnis verschlechtert. Dies ist aber besonders relevant vor dem Hintergrund der geplanten automatischen Substitution in Deutschland ab 2022.

## Anhang B

### Switch-Studien mit Biosimilars

Inzwischen sind Daten aus zahlreichen Switch-Studien mit Cross-over-Design mit unterschiedlichen Biosimilars verfügbar: Beim Switch einer laufenden Therapie mit einem biologischen Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar wurden in klinischen Studien *keine (signifikanten) Unterschiede* hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar festgestellt. Die Daten sind in einem Online-Supplement zum Leitfaden zusammengefasst:

- <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-Suppl.pdf>.

## Anhang C

### Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU

Aufgrund der Patentabläufe vieler Biologika werden momentan diverse Biosimilars entwickelt, sodass in den nächsten Jahren mit zahlreichen Zulassungen zu rechnen ist (92; 117;118). Aktuelle Informationen zu potenziellen Biosimilars, die von der EMA derzeit bewertet werden, werden monatlich veröffentlicht unter:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation>.

Eine Liste aller in der EU zugelassenen Biosimilars mit Link zum jeweiligen EPAR ist abrufbar unter:

- [https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/Medicines\\_output\\_european\\_public\\_assessment\\_reports.xlsx](https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/Medicines_output_european_public_assessment_reports.xlsx).

## Anhang D

### Glossar

<b>Biologikum</b> (biologisches Arzneimittel, Biopharmazeutikum)	Arzneimittel, deren Wirkstoffe biologische Stoffe sind, die biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden.
<b>Biosimilar</b> (biosimilares Arzneimittel, USA: follow-on-biological)	Arzneimittel, deren arzneilich wirksamer Bestandteil strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem bereits in der EU zugelassenen Biologikum (Referenzarzneimittel) besitzt und eine identische pharmakologische Wirkung ausübt.
<b>Bioidenticals</b> (bioidentische Arzneimittel)	Arzneimittel, die in derselben Produktionsstätte im selben Herstellungsverfahren produziert werden und unter unterschiedlichen Fertigarzneimittelnamen durch unterschiedliche pU vertrieben werden.
<b>Referenzarzneimittel</b> (Originalarzneimittel, Originator, Innovator)	Bereits in der EU zugelassene Biologika, mit denen bei der Zulassung von Biosimilars eine ausreichende Ähnlichkeit belegt werden muss.
<b>Austauschbarkeit*</b> („Interchangeability“)	Die medizinische Praxis, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt <u>in jedem</u> beliebigen Patienten erzielt.
<b>Switch, Switching*</b>	Die Umstellung <u>eines bestimmten</u> Patienten durch den behandelnden <u>Arzt</u> von einem Arzneimittel auf ein anderes, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt.
<b>Substitution*</b>	Der <u>automatische</u> Austausch eines Arzneimittels gegen ein anderes durch den <u>Apotheker</u> bei der Abgabe in der Apotheke, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt, <u>ohne Wissen des Arztes</u> .

\*nach Kurki et al. 2017 (6)

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACR20	20-prozentige Besserung des ACR-Ansprechens (American College of Rheumatology)
ADA	Anti-Drug Antibodies
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS20	20-prozentige Besserung der ASAS-Response-Kriterien bei axialer Spondyloarthritis
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AxS	axiale Spondyloarthritis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Wirkstoffklassifikation
ATMP	advanced therapy medicinal products (Arzneimittel für neuartige Therapie)
bDMARD	biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug



Abkürzung	Erläuterung
CD	Crohn's Disease (Morbus Crohn)
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA)
CI	Konfidenzintervall
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
$C_{max}$	maximale Wirkstoffkonzentration
CT-P13	Infliximab-Biosimilar (Remsima®, Inflectra®)
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis)
DLQI	Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index
DMARDs	Disease-modifying Antirheumatic Drugs (Basistherapeutika)
DNA	Desoxyribonucleinacid (Desoxyribonukleinsäure)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factors (Granulozyten-kolonienstimulierende Wachstumsfaktoren)
GH	Growth Hormone (humanes Wachstumshormon)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GP2015	Etanercept-Biosimilar (Erelzi®)
GP2017	Adalimumab-Biosimilar (Halimatoz®, Hefiya®, Hyrimoz®)
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HBI	Harvey-Bradshaw-Index (Index zur Beurteilung von Aktivität und Schweregrad des Morbus Crohn)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
hGH	human Growth Hormone (humanes Wachstumshormon)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICH Q5E	ICH-Quality Guideline: Quality of Biotechnological Products
IGA	investigator's global assessment
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
INN	International Nonproprietary Name
LMWH	low molecular weight heparins (niedermolekulare Heparine)
MTX	Methotrexat
nADA	neutralisierende Anti-Drug Antibodies
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

Abkürzung	Erläuterung
NOR-SWITCH	Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab: a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial
NSCLC	non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	overall response rate (Gesamtansprechen)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PA	Psoriasis-Arthritis
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (Index zur Beurteilung von Ausbreitung und Schweregrad der psoriatischen Hautläsionen)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
pCR	partial complete response (partiellles Ansprechen)
PD	Pharmakodynamik
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RA	rheumatoide Arthritis
rhGH	recombinant human growth hormone (rekombinantes humanes Wachstumshormon)
RMP	Risk Management Plan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SCLC	small cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SDS	Standard Deviation Score (relative Angabe der Körpergröße in Bezug auf den Mittelwert und die Standardabweichung der Körpergröße einer Altersgruppe, einer Bevölkerungsgruppe oder Patientengruppe)
TEAE	treatment-emergent adverse event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis)
$t_{max}$	Zeit bis zum Auftreten des Spitzenplasmaspiegels
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
UC	ulcerative colitis (Colitis ulcerosa)
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

# Literatur

- 1 Schneider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 315-318.
- 2 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 23. Oktober 2014.
- 3 Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al.: Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-5117.
- 4 European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Amsterdam, 2. Oktober 2019.
- 5 Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al.: Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-3196.
- 6 Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E et al.: Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83-91.
- 7 Schröder M, J. L, Telschow C et al.: Der GKV-Arzneimittelmarkt: Bericht 2020. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2020.
- 8 Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R: The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima(R)) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. *Adv Ther* 2015; 32: 742-756.
- 9 Europäische Union (EU): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlament und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Brüssel, 6. November 2001.
- 10 Johnson IS: Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983; 219: 632-637.
- 11 <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>. Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 12 Schiestl M, Stangler T, Torella C et al.: Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 310-312.
- 13 Müller-Berghaus J, Volkens P, Scherer J, Cichutek K: Besonderheiten bei der Regulierung biologischer Arzneimittel in der individualisierten Medizin. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 1538-1544.
- 14 Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z: Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 829-834.
- 15 Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, Jones GB: Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 527-540.
- 16 European Medicines Agency (EMA): Herceptin®: European Public Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-x-0060-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-x-0060-epar-assessment-report-extension_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 27. Juni 2013.
- 17 [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medical-data#european-public-assessment-reports\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medical-data#european-public-assessment-reports(epar)-section). Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 18 Pineda C, Castaneda Hernandez G, Jacobs IA et al.: Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. *BioDrugs* 2016; 30: 195-206.
- 19 Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC et al.: Immunogenicity of TNF-inhibitors. *Front Immunol* 2020; 11: 312.
- 20 Davda J, Declerck P, Hu-Lieskovan S et al.: Immunogenicity of immunomodulatory, antibody-based, oncology therapeutics. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 105.
- 21 Maid PJ, Xavier R, Real RM et al.: Incidence of Anti-drug Antibodies in Rheumatoid Arthritis Patients From Argentina Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab in a Real-World Setting. *J Clin Rheumatol* 2018; 24: 177-182.
- 22 Doevendans E, Schellekens H: Immunogenicity of Innovative and Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Antibodies (Basel)* 2019; 8: 21.
- 23 Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al.: Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-1408.
- 24 Schellekens H: Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *J Nephrol* 2008; 21: 497-502.
- 25 Schellekens H: Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 797-799.
- 26 Schneider CK, Weise M: [Regulatory aspects of biosimilars. Myths and facts]. *Z Rheumatol* 2015; 74: 695-700.
- 27 [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/Rahmenvertrag\\_nach\\_129\\_Abs.2\\_SGB\\_V\\_vom\\_01.04.2020\\_.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/Rahmenvertrag_nach_129_Abs.2_SGB_V_vom_01.04.2020_.pdf). Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 28 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multi-disciplinary-biosimilar>. Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 29 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 22. Mai 2014.
- 30 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guideline. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Q5E: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Genf, 18. November 2004.
- 31 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): ICH Topic Q5E Comparability of biotechnological/biological products. Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, Juni 2005.
- 32 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process non-clinical and clinical issues: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 19. Juli 2007.
- 33 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 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) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 18. Dezember 2014.

- 34 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 24. Mai 2012.
- 35 European medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 18. Mai 2017.
- 36 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar#-product-specific-biosimilar-guidelines-section>. Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 37 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-mono-clonal-antibodies-non-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-mono-clonal-antibodies-non-clinical_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 30. Mai 2012.
- 38 McCamish M, Woollett G: The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 405-417.
- 39 Braun J, Kudrin A: Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologics* 2016; 44: 257-266.
- 40 Casadevall N, Edwards IR, Felix T et al.: Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1039-1047.
- 41 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: A 2032-2033.
- 42 Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK et al.: Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 63-72.
- 43 The INN crowd. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1055.
- 44 Food and Drug Administration (FDA): Nonproprietary Naming of Biological Products. Guidance for Industry: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Januar 2017.
- 45 Gaur RK: Biosimilars: The naming puzzle. *Indian J Pharmacol* 2015; 47: 339.
- 46 Therapeutic Goods Administration (TGA): Biosimilar medicines regulation: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/biosimilar-medicines-regulation.pdf> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Stand: April 2018.
- 47 Rottembourg J, Schellekens H: Non biologic complex drug concept: experiences with iron sucrose and low molecular weight heparin. *J Blood Lymph* 2014; 4.
- 48 Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V et al.: How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *Aaps j* 2014; 16: 15-21.
- 49 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins: <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-low-molecular> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 24. November 2016.
- 50 Food and Drug Administration (FDA): Generic Enoxaparin Questions and Answers: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/generic-enoxaparin-questions-and-answers> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Stand: 6. Juni 2018.
- 51 Ludwig WD, Dicheva S: Biosimilars in der Onkologie: Eine therapeutische Alternative zu Referenzarzneimitteln? *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1223-1229.
- 52 Rugo HS, Linton KM, Cervi P et al.: A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 73-79.
- 53 Cortes J, Curigliano G, Dieras V: Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 233-239.
- 54 Ludwig W-D: Klinische Endpunkte in Studien. *Forum* 2020; 35: 368-372.
- 55 Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I: Biosimilars: extrapolation for oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 131-137.
- 56 Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I et al.: Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *MAbs* 2015; 7: 286-293.
- 57 European Medicines Agency (EMA): Ogivri®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 18. Oktober 2018.
- 58 European Medicines Agency (EMA): Ontuzant®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ontuzant-epar-public-assessment-report\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ontuzant-epar-public-assessment-report_en-0.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 14. September 2017.
- 59 European Medicines Agency (EMA): Herzuma®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/herzuma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/herzuma-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 14. Dezember 2017.
- 60 European Medicines Agency (EMA): Trazimera®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 31. Mai 2018.
- 61 European Medicines Agency (EMA): Kanjinti®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 22. März 2018.
- 62 European Medicines Agency (EMA): Mvasi®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mvasi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mvasi-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 9. November 2017.
- 63 European Medicines Agency (EMA): Zirabev®: Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zirabev-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zirabev-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, 13. Dezember 2018.
- 64 [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar). Letzter Zugriff: 1. Dezember 2020.
- 65 Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars: [https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html?cms\\_tabcounter=1](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html?cms_tabcounter=1) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). November 2019.
- 66 Ebberts HC, Muenzberg M, Schellekens H: The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 1473-1485.
- 67 Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL: Real-life efficacy, immunogenicity and safety of biosimilar infliximab. *Dig Dis* 2017; 35: 101-106.

- 68 Inotai A, Prins CPJ, Csanadi M et al.: Is there a reason for concern or is it just hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 915-926.
- 69 Komaki Y, Yamada A, Komaki F et al.: Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-alpha agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1043-1057.
- 70 Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ: Infliximab biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* 2017; 31: 37-49.
- 71 Gisbert JP, Chaparro M: Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 389-405.
- 72 McKinnon RA, Cook M, Liauw W et al.: Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs* 2018; 32: 27-52.
- 73 Numan S, Faccin F: Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: systematic review of randomized controlled trials and real-world studies. *Adv Ther* 2018; 35: 1295-1332.
- 74 Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR: Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 31-40.
- 75 Buer LC, Moum BA, Cvancarova M et al.: Switching from Remicade(R) to Remsima(R) is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis* 2016; 11: 297-304.
- 76 Park W, Yoo DH, Miranda P et al.: Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 346-354.
- 77 Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J et al.: Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 355-363.
- 78 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640?term=NOR+SWITCH&rank=1>. Letzter Zugriff: 1. März 2017.
- 79 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: 2304-2316.
- 80 Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S et al.: The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 928-938.
- 81 Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr. et al.: Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018; 179: 623-631.
- 82 Thimmaraju P, Rakshambikai R, al. FRe: Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility: <http://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative vom 1. Juni 2015.
- 83 Reiland JB, Freischem B, A R: What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals in Europe? – Results from the second EBE biological medicines policy survey. . GaBI Journal – Generics and Biosimilars Initiative 2017; 6: 1-18.
- 84 EY Life Sciences: Global Biosimilar Policy Comparison Report. Overview of biosimilar policies across nine major markets in the battle to control health care sustainability: <https://www.ey.com/jp/en/industries/life-sciences> (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). 2018.
- 85 [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974218/en/medicaments-biosimilaires-l-essentiel-en-6-points-et-2-temoignages](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974218/en/medicaments-biosimilaires-l-essentiel-en-6-points-et-2-temoignages). Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 86 Vogler S, Schneider P, Panteli D, Busse R: Biosimilars in Deutschland und im europäischen Vergleich – Marktsteuerungsmechanismen und Einsparpotentiale. In: Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2020; 201-225.
- 87 GaBI Journal – Generics and Biosimilars Initiative: Dutch medicines agency says biosimilars 'have no relevant differences' to originators: <http://gabionline.net/Biosimilars/General/Dutch-medicines-agency-says-biosimilars-have-no-relevant-differences-to-originators> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). 2015.
- 88 Medicines Evaluation Board: Biosimilar medicines: <https://english.cbg-meb.nl/human/healthcare-providers/biosimilar-medicines> (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). 2017.
- 89 Moorkens E, Vulto AG, Huys I et al.: Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One* 2017; 12: e0190147.
- 90 Lemery SJ, Esteva FJ, Weise M: Biosimilars: here and now. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e151-157.
- 91 Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG et al.: A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1426-1431.
- 92 QuintilesIMS: The impact of biosimilar competition in Europe: [http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017\\_V9.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). London, Mai 2017.
- 93 Glintborg B, Loft AG, Omerovic E et al.: To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 192-200.
- 94 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>. Letzter Zugriff: 8. Dezember 2020.
- 95 Aragon Cuevas O, Hedrich CM: Biosimilars in pediatric rheumatology and their introduction into routine care. *Clin Immunol* 2020; 216: 108447.
- 96 Dipasquale V, Romano C: Biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: Efficacy, immunogenicity and safety. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 1228-1234.
- 97 Urban AC, Keller T, Haas J-P: Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie bezüglich der Verwendung von Biosimilars. *Arthritis und Rheuma* 2020; 40: 40-43.
- 98 Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ et al.: The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 655-661.
- 99 Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, Sfikakis PP: Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 727-740.
- 100 Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA: The biosimilar nocebo effect? A systematic review of double-blinded versus open-label studies. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24: 952-959.
- 101 Tweehuysen L, van den Bemt BJJ, van Ingen IL et al.: Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 60-68.

- 102 Fleischmann R, Jairath V, Mysler E et al.: Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther* 2020; 7: 35-64.
- 103 Bakalos G, Zintzaras E: Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: a systematic literature review. *Clin Ther* 2019; 41: 155-173.e113.
- 104 Pouillon L, Socha M, Demore B et al.: The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14: 739-749.
- 105 Colloca L, Barsky AJ: Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020; 382: 554-561.
- 106 Braun J, Tsiami S, Buehring B et al.: Biosimilars und der Nocebo-Effekt. *Z Rheumatol* 2020; 79: 267-275.
- 107 Colloca L, Panaccione R, Murphy TK: The clinical implications of nocebo effects for biosimilar therapy. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1372.
- 108 Kristensen LE, Alten R, Puig L et al.: Non-pharmacological effects in switching medication: the nocebo effect in switching from originator to biosimilar agent. *BioDrugs* 2018; 32: 397-404.
- 109 Tweehuysen L, Huiskes V, Bemt Bea: FRI0200 Higher acceptance and persistence rates after biosimilar transitioning in patients with a rheumatic disease after employing an enhanced communication strategy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 557.
- 110 Rezk MF, Pieper B: Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatol Ther* 2017; 4: 209-218.
- 111 Rezk MF, Pieper B: To see or NOsee: the debate on the nocebo effect and optimizing the use of biosimilars. *Adv Ther* 2018; 35: 749-753.
- 112 Jacobs I, Singh E, Sewell KL et al.: Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 937-948.
- 113 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA):Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen\\_2020-02-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). Stand: 11. Februar 2020.
- 114 Mehrwertverträge sichern Insulinanaloga-Verordnung. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2010; Nr. 27: 28.
- 115 Dicheva-Radev S, Ludwig W-D: Biologika und Biosimilars. In: Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2020; 151-184.
- 116 Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM et al.: Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 420-427.
- 117 GaBI Journal – Generics and Biosimilars Initiative: Patent expiry dates for best-selling biologicals. *GaBI Journal* 2015; 4: 178-179.
- 118 Pieloth K, Zöllner E, Luley C: Patentabläufe 2020 – Biosimilars weiter im Vormarsch. *Monitor Versorgungsforschung* 2020; 01: 14-15.



## Anhang E

### Meldung von Nebenwirkungen

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Auf der Internetseite der AkdÄ ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)) finden Sie dafür einen Berichtsbogen, der auch regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird. Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit, einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung online zu melden.

Bei Biologika ist die alleinige Angabe der Wirkstoffbezeichnung (INN) für die gezielte Nachverfolgung von Nebenwirkungsmeldungen nicht ausreichend. Der Handelsname des jeweiligen Arzneimittels und, wenn möglich, die Chargenbezeichnung sollten angegeben werden, um die genaue Zuordnung jeder Meldung zu ermöglichen. Allerdings sollte die Meldung auch erfolgen, wenn diese Angaben nicht bekannt sind. In solchen Fällen wird die Nebenwirkung zumindest im Zusammenhang mit dem jeweiligen Wirkstoff erfasst und kann in zukünftige Nutzen-Risiko-Bewertungen einbezogen werden.

### Hinweis

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zur Zeit des Redaktionsschlusses entsprechen können. Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren und bleibt selbstverantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Autoren und Herausgeber übernehmen keine Verantwortung und keine daraus folgende Haftung für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem vorliegenden Leitfaden enthaltenen Informationen oder Teilen daraus entstehen.

### Verzeichnis der Autoren/Berater

Name	Fachrichtung
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev (Koordination)	Fachapothekerin für Arzneimittelinformation
Dr. med. Katrin Bräutigam	Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy	Fachärztin für Innere Medizin, Fachärztin für Pharmakologie – Klinische Pharmakologie
Prof. Dr. med. Tobias Heintges	Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie und Onkologie
Dr. med. Andreas Klinge	Facharzt für Innere Medizin
Prof. Dr. med. Tim Niehues	Facharzt für Kinderheilkunde, Zusatzbezeichnungen Allergologie, Kinder-Rheumatologie, Kinder-Hämatologie und -Onkologie
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig	Facharzt für Innere Medizin – Hämatologie und internistische Onkologie, Zusatzbezeichnung Transfusionsmedizin
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer	Facharzt für Klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
Dr. med. Siegbert Walter, MPH	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Dr. med. Michael Zieschang	Facharzt für Innere Medizin – Nephrologie

### Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Berater Tätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft</li> <li>Mitglied der Gesellschaft für Arzneimittel-anwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie</li> <li>Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenz-basierte Medizin</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Katrin Bräutigam, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied der Gesellschaft für Toxikologie</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Tobias Heintges, Düsseldorf	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>persönliches Vortragshonorar von Dr. Falk Pharma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten (DGVS)</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft zur Erforschung der Leber (GASL)</li> <li>Mitglied der Europäischen Gesellschaft zur Erforschung der Leber (EASL)</li> <li>Mitglied der Amerikanischen Gastroent-erologischen Gesellschaft (AGA)</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie</li> </ul>	Ja	Nein
Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied der Hamburger Gesellschaft für Diabetes</li> <li>Mitglied der Deutschen Diabetes Gesell-schaft</li> <li>Mitglied der European Association for the Study of Diabetes (EASD)</li> <li>Mitglied der American Diabetes Associa-tion</li> </ul>	Nein	Nein



Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Berater Tätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Tim Niehues, Krefeld	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API)</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunologie</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)</li> <li>· Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)</li> <li>· Mitglied der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD)</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin	Nein	Ja; <ul style="list-style-type: none"> <li>· persönliche Honorare für Vorträge zu gesundheitspolitischen Themen von ZENO, RS Medical Consult und Cognomed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</li> <li>· Mitherausgeber und Mitglied der Schriftleitung für „DER ARZNEIMITTELBRIEF“</li> <li>· Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (AZQ)</li> <li>· Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats zum Rx-Trendbericht (ZI)</li> <li>· Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Central Krankenversicherung</li> <li>· Mitglied des Management Boards der Europäischen Arzneimittel-Agentur</li> </ul>	Nein	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beraterleistungen)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen	Nein	Ja; <ul style="list-style-type: none"> <li>· persönliches Honorar für eine Beratung von Abbott</li> <li>· persönliches Honorar für einen Vortrag für das Forum für Medizinische Fortbildung</li> <li>· Forschungsgelder vom GKV-Spitzenverband für die Bewertung von Studien (EVITA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied des Vorstandes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie</li> <li>· Mitglied des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin</li> <li>· Mitglied der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie</li> <li>· Mitglied der amerikanischen Gesellschaft für Nephrologie</li> <li>· Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat Mayo-Clinic-Gesundheitsbrief</li> <li>· Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der gemeinnützigen HEXAL-Initiative Kinderarzneimittel</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Siebert Walter, MPH, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt	Nein	Ja; <ul style="list-style-type: none"> <li>· Beratungshonorare vom IQWiG und Vortragshonorare der Landesärztekammer Hessen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied der Deutschen Hochdruckliga</li> <li>· Mitglied der Deutschen Dialysegesellschaft</li> <li>· Mitglied der National Kidney Foundation</li> <li>· Mitglied von MEZIS</li> <li>· Mitglied des Kuratoriums für Heimdialyse</li> <li>· Mitglied der European Dialysis and Transplant Association</li> <li>· Mitglied der International Society of Nephrology</li> <li>· Mitglied des Berufsverbands Deutscher Internisten</li> </ul>	Nein	Nein

## Impressum

2. Auflage 2021, Version 1.0

### Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
vertreten durch den Vorstand

### Redaktionsschluss

8. Dezember 2020

### Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pachl

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

### Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Telefon: 030 400456-500  
Telefax: 030 400456-555  
E-Mail: sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Berlin 2021

