



124.

Kongress der
Deutschen Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.

Congress Center Rosengarten · Mannheim
14. - 17. April 2018

Potenzial und Risiken von Biologika und Biosimilars

Vorsitz: W.-D. Ludwig (Berlin)

-
- | | |
|-------|--|
| 16:30 | Einsatz von Biosimilars – Empfehlungen der AkdÄ
W.-D. Ludwig (Berlin) |
| 17:00 | Sicherheitsaspekte von Biologika und Biosimilars
B. Keller-Stanislawski (Langen) |
| 17:30 | Neue Arzneimittel – Biologika
L. Hein (Freiburg) |
-

Ausgerichtet von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ

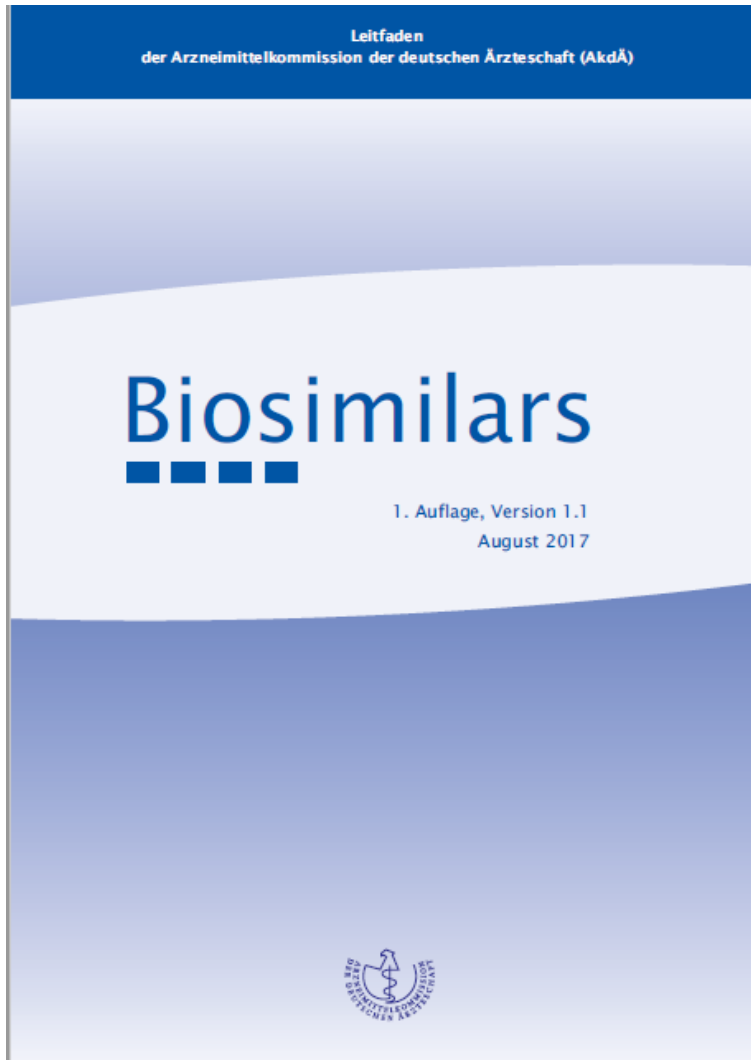
Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Poliklinik am HELIOS Klinikum Berlin-Buch



Leitfaden „Biosimilars“: Ziel



- Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel
- Merkmale von Biosimilars
- zugelassene Biosimilars in Europa
- therapeutische Anwendung von Biosimilars (Substitution und Switching)
- Empfehlungen der AkdÄ für den Einsatz von Biosimilars
 - mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu Biosimilars evidenzbasierte, zweckmäßige Therapieentscheidungen der Ärzte unterstützen



Biosimilars: Wissensdefizite

Adv Ther (2016) 33:2160–2172
DOI 10.1007/s12325-016-0431-5



ORIGINAL RESEARCH

Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians

Hillel Cohen · Donna Beydoun · David Chien · Tracy Lessor ·
Dorothy McCabe · Michael Muenzberg · Robert Popovian ·
Jonathan Uy

**Umfrage mit 19 Fragen
Antworten von 1201 Ärzten (USA)**

“Five major knowledge gaps”

- Definition von Biologika, Biosimilars und Biosimilarität
- Verständnis des Zulassungsprozesses und des “Totality of evidence”-Konzeptes
- Verständnis für die vergleichbare Sicherheit und Immunogenität von Referenzarzneimitteln und Biosimilars
- Extrapolation von Indikationen
- Definition der Austauschbarkeit (“Interchangeability”) und der automatischen Substitution



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- **Definition**
- **Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?**
- **klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?**
- **Extrapolation, Austauschbarkeit, Substitution**
 - (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
 - Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
 - Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
 - Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
 - unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?

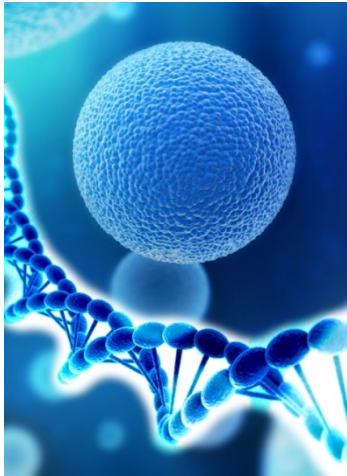


Biologika und Biosimilars: Definitionen

Biologika (Biopharmazeutika)	<p>Arzneimittel, deren Wirkstoffe biologische Stoffe sind, die biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Proteine, RNA, DNA, Zellen</i>- <i>Impfstoffe, moAk, Blutprodukte, ATMP</i>
Biosimilars (biosimilare Arzneimittel)	<p>Arzneimittel, deren arzneilich wirksamer Bestandteil strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem bereits in der EU zugelassenen Biologikum (Referenzarzneimittel) besitzt und eine identische pharmakologische Wirkung ausübt.</p>
Referenzarzneimittel (Originatoren, Originalbiologika)	<p>Bereits in der EU zugelassene biologische Arzneimittel, auf die Biosimilars bei ihrer Zulassung referenzieren.</p> <ul style="list-style-type: none"><i>z. B. Infliximab</i>- <i>Referenzarzneimittel: Remicade®</i>- <i>Biosimilars: Inflectra®, Remsima®, Flixabi®</i>
Bioidenticals (bioidentische Arzneimittel)	<p>Arzneimittel, die in derselben Produktionsstätte im selben Herstellungsverfahren produziert werden und unter unterschiedlichen Fertigarzneimittelnamen durch unterschiedliche pU vertrieben werden</p> <ul style="list-style-type: none"><i>z. B. Infliximab</i>- <i>Referenzarzneimittel: Remicade® (MSD Sharp & Dohme GmbH)</i>- <i>Bioidenticals: Inflectra® (Pfizer) und Remsima® (Mundipharma)</i> <i>z. B. Interferon beta-1b</i>- <i>Bioidenticals: Extavia® (Novartis) und Betaferon® (Bayer)</i>



Produktion von Biologika/Biosimilars mit Hilfe lebender Organismen



Modifizierte Zelllinie

Produktionszelllinie
(z.B. E. coli, CHO)
wird modifiziert, um
das gewünschte
Protein herstellen
zu können



Zellkultur

In Bioreaktoren
(Fermentation,
Downstream
Prozess)



Proteinreinigung

Isolierung und
mehrstufige
Reinigung
(Downstream
Prozess)



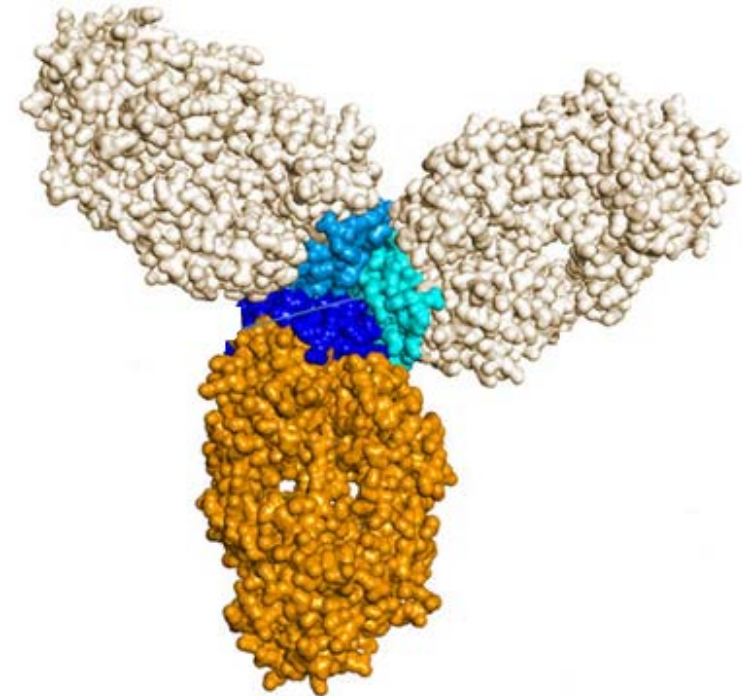
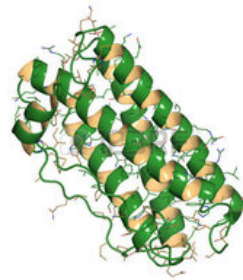
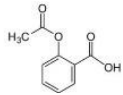
Formulierung und sterile Abfüllung

Fertigprodukt
z.B. Ampulle,
Spritze, Cartridge

Adapted from EGA Handbook on biosimilar medicines; available from <http://www.egagenerics.com/index.php/publications/>

Quelle: M. Schiestl, OEGHO 2017

Generika versus Biosimilars



Acetylsalicylsäure

- 0,18 kDa
- 21 Atome
- chemische Synthese
- vielfältige Wirkmechanismen

Filgrastim

- 18,8 kDa
- 175 Aminosäuren
- Herstellung in Bakterien (E. coli)
- Wirkung ausschließlich durch Rezeptorbindung

Adalimumab

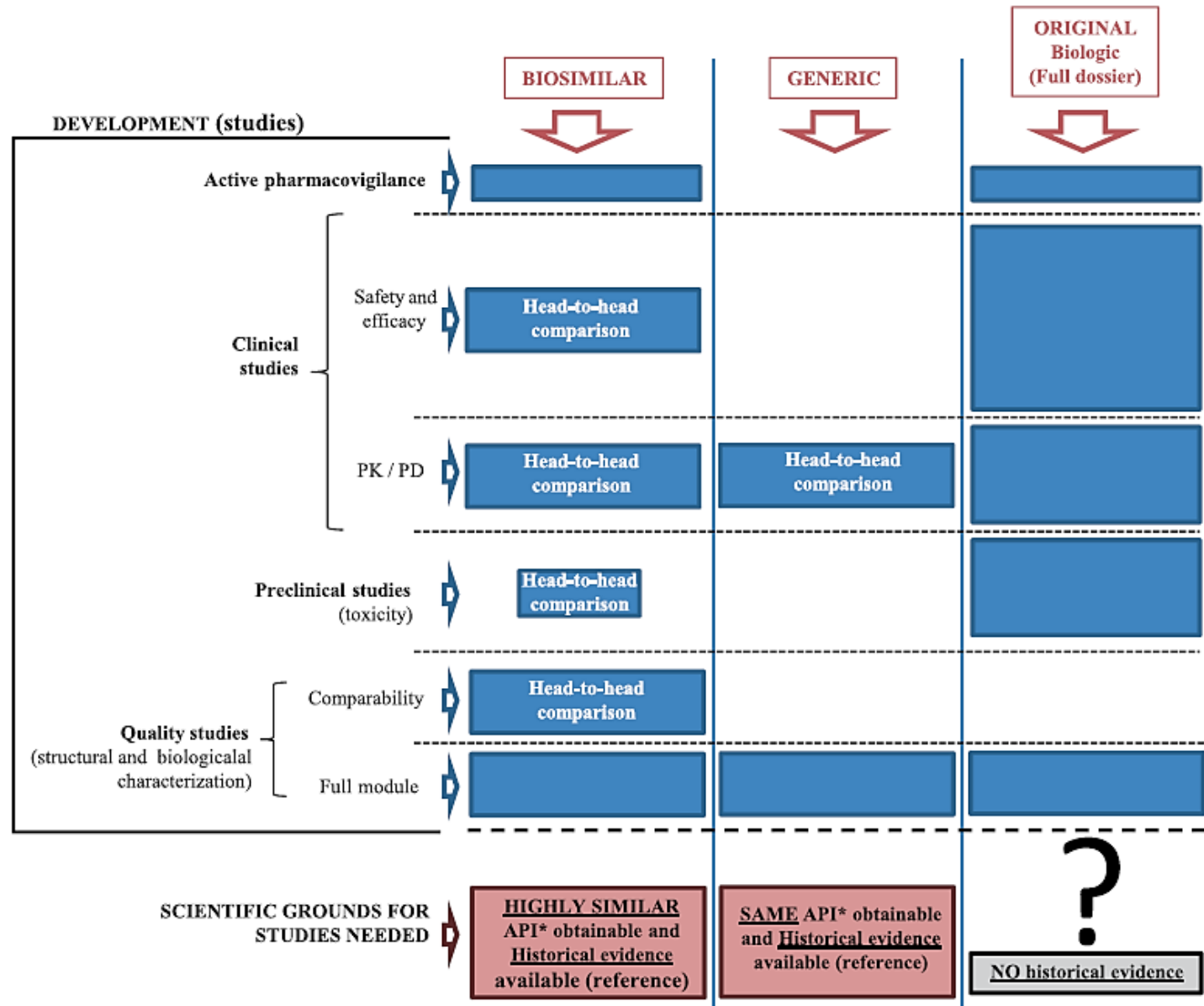
- 146 kDa
- 1330 Aminosäuren
- Herstellung in Säugetierzellen (CHO)
- Rezeptorbindung, Effektorfunktionen

Generika versus Biosimilars

	Generika	Biosimilars
Eigenschaften		
Größe	kleine Moleküle	sehr große Moleküle
Struktur	einfach	komplex
Variabilität	eine definierte Struktur	heterogene Struktur
Entwicklung	Demonstration der Bioäquivalenz	Demonstration der Vergleichbarkeit (Biosimilarität)
Herstellung	chemische Synthese	in lebenden Organismen/Zellen
Charakterisierung	vollständig möglich	vollständig schwer/unmöglich
Reproduktion	exakte Reproduktion der Struktur möglich	aufgrund biotechnologischer Herstellung und inhärenter Variabilität keine exakten Kopien
Stabilität	wenig empfindlich und stabil bei Lagerung	Empfindlicher und instabiler bei Lagerung
Immunogenität	niedriges Potenzial	hohes Potenzial
Marktzulassung in der EU		
Qualität	Vollständiges Dossier	Vollständiges Dossier
Präklinische Studien	Keine Daten erforderlich	Umfassender Vergleich mit einem Referenzarzneimittel bezgl. Struktur, biologischer Aktivität, (Verträglichkeit, PK, PD)
Klinische Studien	Bioäquivalenz-Studie (PK)	Phase-I-Studie: PK, PD Phase-III-Studie in sensitiver Indikation und Population; RMP

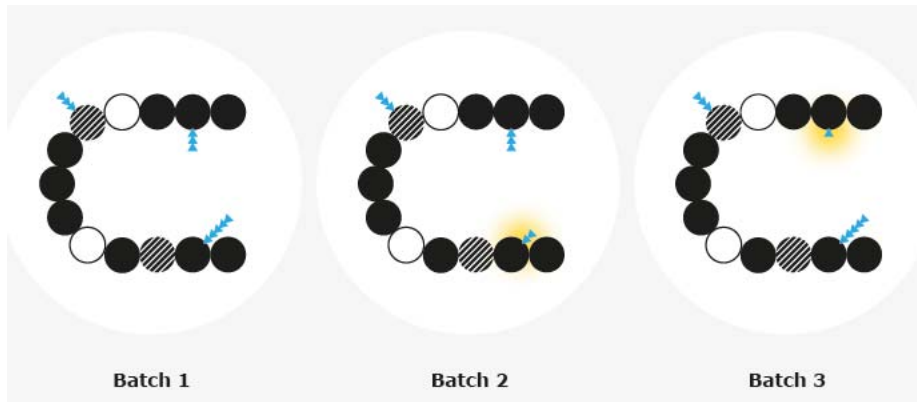


Generika versus Biosimilars



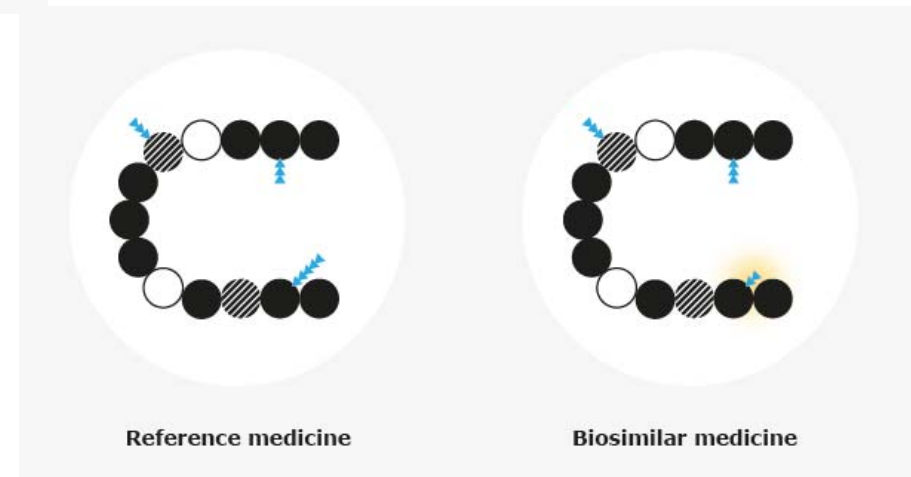
Mikrovariabilität

Mikrovariabilität: ein bei der posttranslationalen Proteinglykosylierung auftretendes Phänomen, wonach Glykoproteine einer durch die genetische Information vorgegebenen Aminosäuresequenz sich in der Anzahl, Lokalisation und Sequenz der gebundenen Zuckerketten unterscheiden.



- **Chargenspezifische Variabilität innerhalb einer Produktlinie bei Biologika und Biosimilars**

- **Produktspezifische Variabilität zwischen Biosimilars und Referenzarzneimitteln**





Biosimilars: Extrapolation

Extrapolation: Indikationsausweitung bei Biosimilars durch Extrapolation der Gesamtheit der Evidenz auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels ohne Vorlage weiterer Studien in diesen Indikationen.

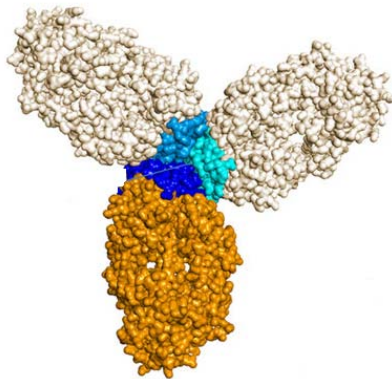
- wissenschaftliche Begründung
- Beleg der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit in einer Indikation
- keine klinisch relevanten Unterschiede z. B. der relevante Wirkmechanismus und/oder der/die an der extrapolierten Indikationen beteiligte(n) Rezeptor(en)
- Extrapolation der Immunogenität nur von Patientenpopulationen und Indikation mit hohem Risiko auf solche mit niedrigerem Risiko (z. B. s.c. auf i.v., von immunkompetenten auf immunsupprimierten Patienten)

**CAVE: Die Extrapolation erfolgt
zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel,
nicht zwischen einzelnen Indikationen des Biosimilars**

Biosimilars: Extrapolation

→ von **Molekül zu Molekül**, nicht von *Indikation zu Indikation*

Adalimumab-Biosimilar
(Amgevita[®], Solymbic[®])

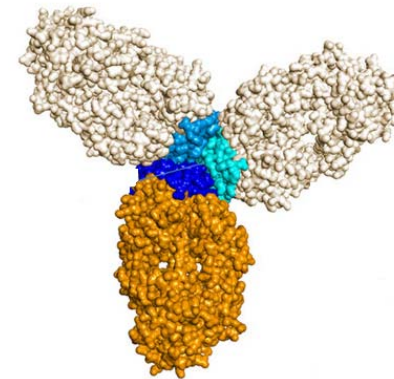


Gesamtheit der Evidenz

1. Nachweis der molekularen Ähnlichkeit (Qualität, Struktur)
2. Nachweis der PK,-PD-Ähnlichkeit (Prälinik, Phase-I-Studie)
3. Nachweis der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit in Phase-III-Studien bei RA und Psoriasis



Adalimumab-Referenzarzneimittel
(Humira[®])



Zulassung bei:

- RA, Psoriasis
- AS
- PA
- Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
- Hidradenitis suppurativa
- M. Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
- Colitis ulcerosa
- Uveitis



Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

- Austauschbarkeit („Interchangeability“): Die medizinische Praxis, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt in jedem beliebigen Patienten erzielt.

Umstellung („Switch“)

Die Umstellung eines bestimmten Patienten durch den behandelnden Arzt von einem Arzneimittel auf ein anderes, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt.

Substitution (automatische)*

Der (automatische) Austausch eines Arzneimittels gegen ein anderes durch den Apotheker bei der Abgabe in der Apotheke, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt, ohne das Wissen bzw. die Zustimmung des Arztes.

→ **Austauschbarkeit ist nicht in der Zuständigkeit der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden, sondern ist eine Frage des nationalen Gesundheitssystems.**

*In Deutschland momentan nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V **nur für bioidentische Biologika** der gleichen Produktionsstätte erlaubt; Epoetin alfa, Epoetin theta, Epoetin zeta, Filgrastim, Infliximab und Interferon beta-lb;



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Extrapolation, Austauschbarkeit, Substitution
- **(häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?**
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



Biosimilars: Bedenken (2008)

review

Annals of Oncology 19: 411–419, 2008
doi:10.1093/annonc/mdm344
Published online 14 September 2007

The challenge of biosimilars

H. Mellstedt^{1*}, D. Niederwieser² & H. Ludwig³

¹Cancer Centre Karolinska, Department of Oncology, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; ²Department of Hematology and Oncology, University of Leipzig, Germany; ³Department of Medicine, Center for Oncology and Hematology, Wilhelminenspital, Vienna, Austria

Received 29 May 2007; accepted 4 June 2007

Background: The purpose of this report was to review issues associated with the introduction of alternative versions of biosimilars used in the oncology setting.

Design: Data were obtained by searches of MEDLINE, PubMed, references from relevant English-language articles, and guidelines from the European Medicines Agency.

Results: When biosimilars are approved in EU, they will be considered 'comparable' to the reference product, but this does not ensure therapeutic equivalence. Inherent differences between biosimilars may produce dissimilarities in clinical efficacy, safety, and immunogenicity. Switching biosimilars should be considered a change in clinical management. Regulatory guidelines have been established for some biosimilar categories but, because of the limited clinical experience with biosimilars at approval, pharmacovigilance programs will be important to establish clinical databases. Guidelines also provide a mechanism for the extrapolation of clinical indications (approved indications for which the biosimilar has not been studied). This may be of concern where differences in biological activity can result in adverse outcomes or when safety is paramount (e.g. stem cell mobilization in healthy donors). These issues should be addressed in biosimilar labeling.

Conclusions: Biosimilars should provide cost savings and greater accessibility to biopharmaceuticals. A thorough knowledge surrounding biosimilars will ensure the appropriate use of biopharmaceuticals.

Key words: biosimilars, substitution, extrapolation, pharmacovigilance, labeling



Biosimilars: Stellungnahme der AkdÄ (2008)

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft zu
Biosimilars**

Berlin, den 09.12.2008
www.akdae.de

„Aus Sicht der AkdÄ können Biosimilars bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie das Referenzarzneimittel. Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Arzneimittel des Originalherstellers auf ein Biosimilar umgestellt werden, sind insbesondere die zugelassenen Anwendungsgebiete sowie andere Applikationssysteme (z. B. Injektoren, Pens, Fertigspritzen) zu beachten (...). In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden.“



Biosimilars: Austauschbarkeit

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

Kristin K Jørgensen, Inge C Olsen*, Guro L Goll*, Merete Lorentzen*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mørkt, Jørgen Jahnsen†, Tore K Kvient†, on behalf of the NOR-SWITCH study group*

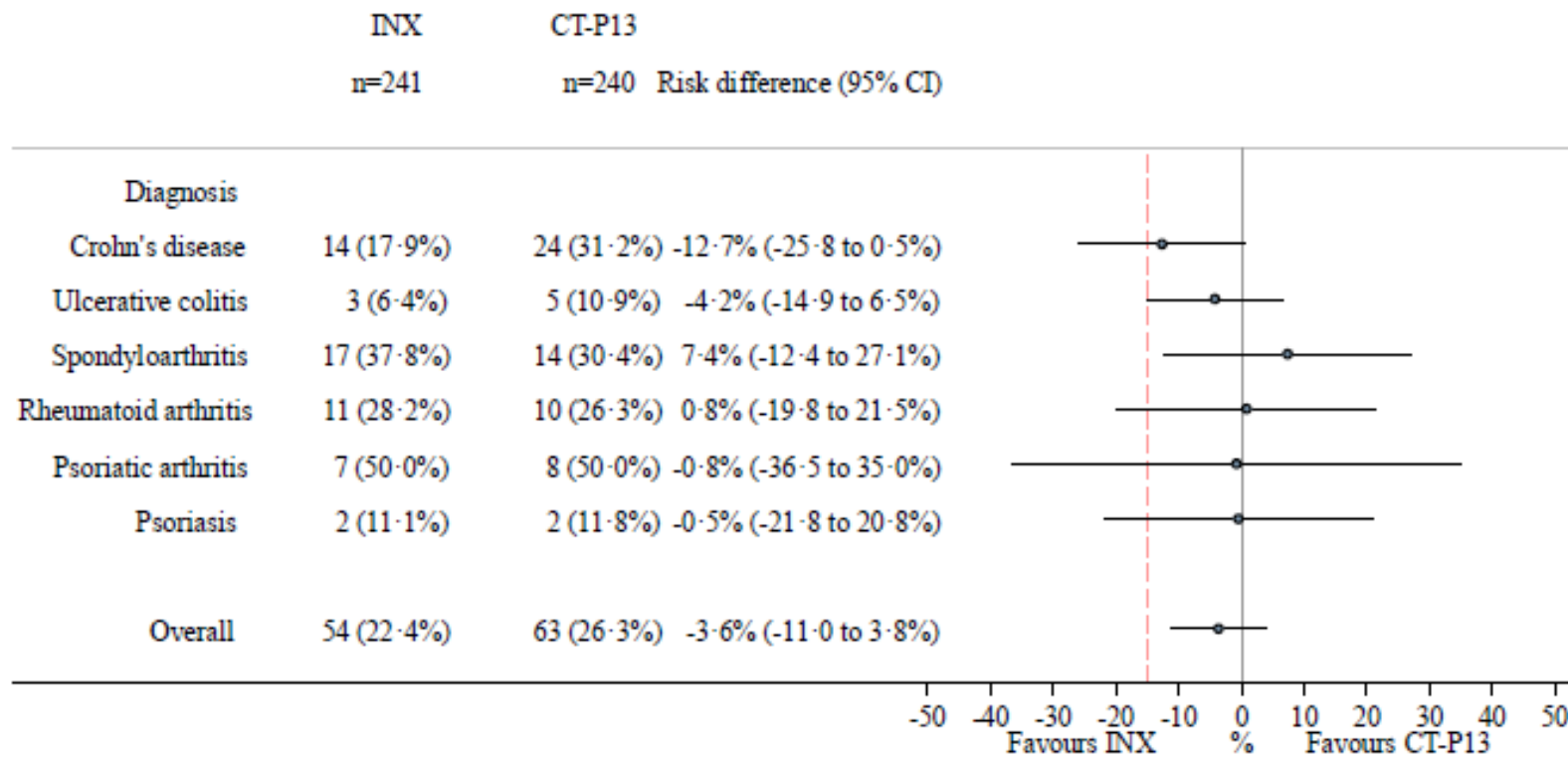
- Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Switch-Studie (NOR-SWITCH) finanziert durch die norwegische Regierung
- 155 Patienten mit M. Crohn, 93 mit C. ulcerosa, 77 mit RA, 91 mit ankylosierender Spondylitis, 30 mit Psoriasis-Arthritis und 35 mit Psoriasis an 40 Zentren in Norwegen
- Beobachtungsdauer: 1 Jahr
- 241 Patienten bekamen Remicade[®] weiter, 240 Patienten wurden auf Remsima[®] umgestellt.



Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

Primärer Endpunkt:

Verschlechterung der Krankheitsaktivität (Full Analysis Set)



Quelle: Jorgensen et al. Lancet 2017



Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

unerwünschte
Ereignisse

	Infliximab originator (n=241)	CT-P13 (n=240)
Overview		
SUSAR	0	0
Serious adverse events	32/24 (10%)	27/21 (9%)
Adverse events	422/168 (70%)	401/164 (68%)
Adverse events leading to study drug discontinuation*	18/9 (4%)	9/8 (3%)
Most frequent treatment-emergent adverse events		
Nasopharyngitis	29/23 (10%)	28/25 (10%)
Urinary tract infection	19/14 (6%)	9/7 (3%)
Skin rash	7/7 (3%)	14/13 (5%)
Headache	10/10 (4%)	8/7 (3%)
Arthralgia	12/11 (5%)	6/6 (3%)
Sinusitis	13/13 (5%)	4/3 (1%)
Infusion-related reaction	10/10 (4%)	5/4 (2%)
Influenza-like illness	7/7 (3%)	7/7 (3%)
Respiratory tract infection	4/4 (2%)	11/10 (4%)
Gastroenteritis	7/7 (3%)	6/6 (3%)

SUSAR=suspected unexpected serious adverse reaction

Quelle: Jorgensen et al. Lancet 2017



Biosimilars: Austauschbarkeit

Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars

(Stichwörter: Interchangeability, Substitution)

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines biologischen Arzneimittels enthält, welches bereits in der EU zugelassen wurde, das sogenannte "Referenzarzneimittel" (Originatorprodukt).

Der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur ("European Medicines Agency", EMA) bewertet als Teil des Zulassungsverfahrens, bei dem Nutzen und Risiko eines Arzneimittels gegenübergestellt werden, primär die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und auch Sicherheit von Biosimilarkandidat und Originatormolekül im direkten Vergleich und nicht die Austauschbarkeit.

Nach derzeitigem Diskussionsstand im CHMP und seinen Arbeitsgruppen können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch. Dies beinhaltet implizit daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten, als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben. Das Paul-Ehrlich-Institut vertritt den Standpunkt, dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Extrapolation, Austauschbarkeit, Substitution
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- **Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars**
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



zugelassene Biosimilars (Stand 02.02.2018)

N=41

Endokrinologie

- **Somatropin** (Omnitrope®)
- **Insulin glargin** (Abasaglar®, Lusduna®)
- **Insulin lispro** (Insulin lispro Sanofi®)
- **Teriparatid** (Movymia®, Terrosa®)

Nephrologie

- **Epoetin alfa** (Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®)
- **Epoetin zeta** (Retacrit®, Silapo®)

Reproduktionsmedizin

- **Follitropin alfa** (Ovaleap®, Bemfola®)

Andere:

- **Enoxaparin natrium** (Inhixa®, Thorinane®)

- „Positive Opinion“ der EMA (25.01.18): **Insulin glargin** (Semglee®)

Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie

- **Infliximab** (Inflectra®, Remsima®, Flixabi®)
- **Etanercept** (Benepali®, Erelzi®)
- **Rituximab** (Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo®, Truxima®)
- **Adalimumab** (Amgevita®, Solymbic®, Cyltezo®, Imraldi®)

Onkologie

- **Epoetin alfa** (Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®)
- **Epoetin zeta** (Retacrit®, Silapo®)
- **Filgrastim** (Tevagrastim®, Ratiograstim®, Filgrastim Hexal®, Zarzio®, Nivestim®, Grastofil®, Accofil®)
- **Rituximab** (Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo®, Truxima®)
- **Bevacizumab** (Mvasi®)
- **Trastuzumab** (Ontruzant®)



Biosimilars in der Pipeline: März 2018

→ *Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use EMA/72847/2018 ;
Stand: 7. Februar 2018*

→ *Aktuelle klinische Studien (Phase I-III) mit potenziellen Biosimilars zu:*

- Trastuzumab
- Bevacizumab
- Pegfilgrastim
- Ranibizumab
- Eculizumab
- Eptacog alfa
- Denosumab
- Humaninsulin
- Abatacept
- Ustekinumab

Non-orphan generic and biosimilar medicinal products

International non-proprietary name / Common Name	Therapeutic area ¹	Total number of applications
Adalimumab ←	Immunosuppressants	5
Buprenorphine	Other nervous system medicines	1
Carmustine	Antineoplastic medicines	1
Deferiprone	Other therapeutic medicines	1
Doxorubicin	Antineoplastic medicines	1
Gefitinib	Antineoplastic medicines	1
Infliximab ←	Immunosuppressants	1
Lenalidomide	Immunosuppressants	1
Nitisinone	Other alimentary tract and metabolism products	1
Paclitaxel	Antineoplastic medicines	1
Pegfilgrastim ←	Immunostimulants	6
Pemetrexed	Antineoplastic medicines	1
Prasugrel	Antithrombotic medicines	1
Sufentanil	Anesthetics	1
Trastuzumab ←	Antineoplastic medicines	3
Vigabatrin	Antiepileptics	1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/02/WC500243465.pdf
<https://clinicaltrials.gov/>
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>



Biosimilars in der Pipeline weltweit

Biosimilars under development	
Epoetin alfa	81
Interferons (alpha)	63
Insulin & analogs	61
Neupogen (filgrastim)	58
Rituxan (rituximab)	54
Herceptin (trastuzumab)	38
Humira (adalimumab)	35
Somatotropins	35
Avastin (bevacizumab)	33
Enbrel (etanercept)	31
Interferons (beta)	29
Neulasta (pegfilgrastim)	28
Remicade (infliximab)	17
Lantus (insulin glargine)	13

Stand März 2017, Quelle: Reinke T. **The Biosimilar Pipeline Seams Seem To Be Bursting.** Manag Care. 2017, 26(3): 24-25.



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Extrapolation, Austauschbarkeit, Substitution
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- **Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?**
- Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



Biosimilars: Pharmakovigilanz

- Europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie (EMA/873138/2011): eindeutige Dokumentation nur mit Handelsbezeichnung und Chargenbezeichnung
- Nachverfolgbarkeit aufgrund der inhärenten Chargenvariabilität für alle biologischen Arzneimittel essenziell
- Meldungen von Nebenwirkungen mit der **Wirkstoffbezeichnung (INN)** und der **Handelsbezeichnung (Fertigarzneimittelname)** und – wenn möglich – der **Chargenbezeichnung**

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden

Zusammenfassung

Biologische Arzneimittel enthalten Wirkstoffe, die mit Hilfe lebender Zellen oder Organismen hergestellt werden. Die Wirkstoffmoleküle sind größer und komplexer als die nicht biologischer Arzneimittel. Die Komplexität und Herstellungsweise kann bei biologischen Arzneimitteln zu einer Variabilität in Molekülen desselben Wirkstoffs führen. Dies gilt sowohl für unterschiedliche Arzneimittelchargen eines Herstellers als auch für biosimilare Arzneimittel verschiedener Hersteller. Aufgrund dieser Besonderheiten ist es bei Meldungen von Nebenwirkungen biologischer Arzneimittel erforderlich, dass neben der Wirkstoffbezeichnung (International Nonproprietary Name, INN) auch die Handelsbezeichnung und – wenn möglich – die Chargennummer angegeben werden. Nur so ist im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen möglich.



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Extrapolation, Austauschbarkeit, Substitution
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- **Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte**
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



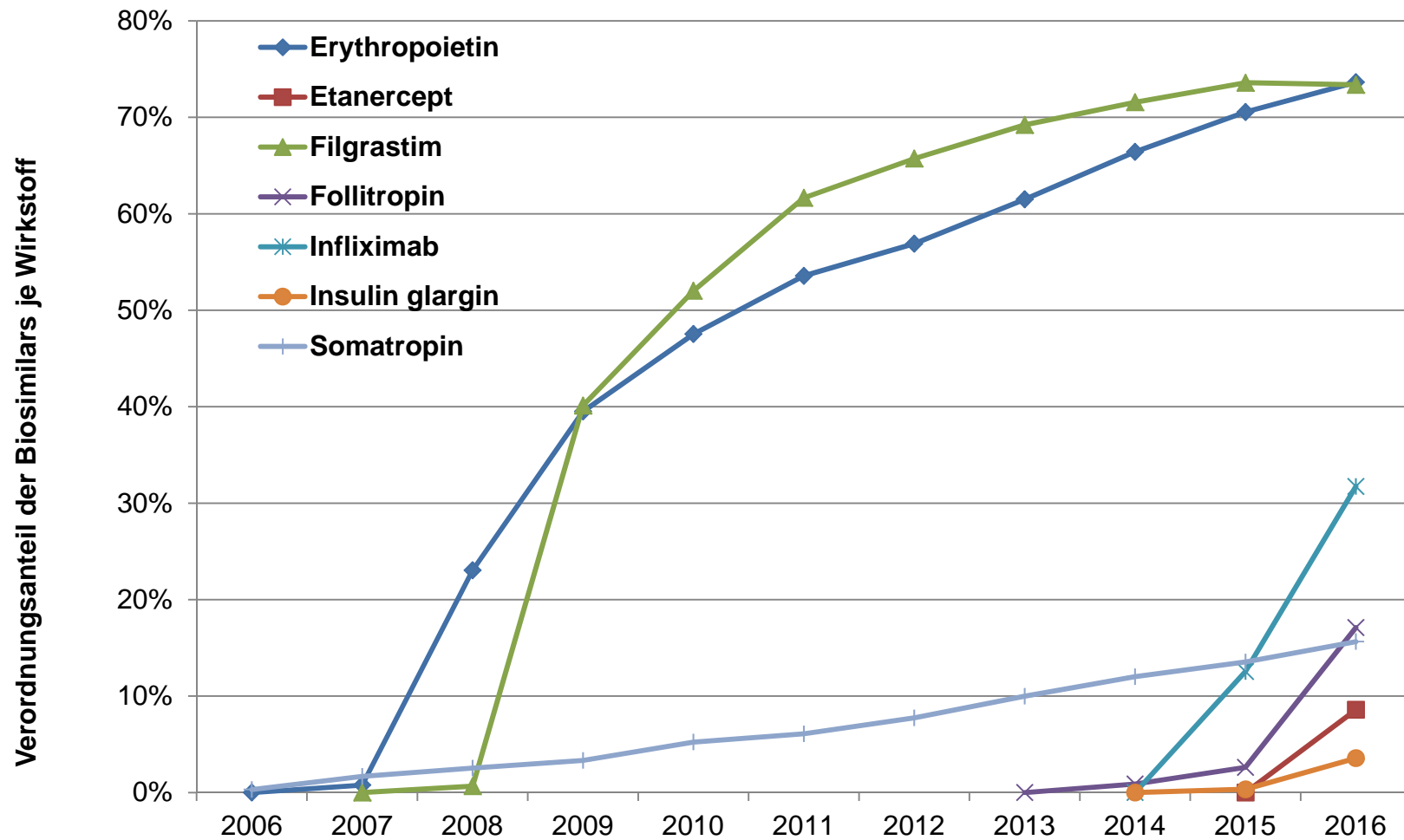
RESEARCH ARTICLE

Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview

Country	Biosimilar pricing in ambulatory care	Internal reference pricing	Incentives to prescribe	Substitution
Germany	The price of the biosimilar is freely set by the company. Discounts may be negotiated through tenders by individual healthcare funds.	Yes	Yes	Yes/No
Iceland	The price of the biosimilar must not be higher than the lowest wholesale price of four countries: Denmark, Norway, Sweden, and Finland. When the biosimilar is on the market, the price of the reference product shall be reduced to 80% of the original ex-factory price.	No	Yes	No
Ireland	The price of the biosimilar is negotiated, typically 10–20% below the price of the reference product.	No	No	No
Italy	In general, biosimilars are priced approximately 20% below the price of the reference product, with external reference pricing being used as supporting information for pricing reimbursed medicines.	No	Yes, in some regions	No
Latvia	Biosimilar drugs are evaluated by general principles applied to generics: First biosimilar: at least -30% on reference product. Second and third biosimilar: at least -10% on first/second biosimilar Next biosimilars: -5% further decrease The price may not be higher than the third lowest price in Czech Republic, Romania, Slovakia, Hungary, and Denmark, and not higher than the price in Estonia and Lithuania.	Yes	No	Yes



Biosimilars: Verordnungsanteile (GKV-Bereich 2016)





Online Exclusives

FDA Aims to Bring More Biosimilars to Market

FRIDAY, APRIL 6, 2018

Recent analyses have found that the U.S. is lagging behind Europe in the use of cheaper generic versions of branded biologic drugs, or biosimilars, but the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is now working on policies to increase use of biosimilars.

“There’s no silver bullet here in terms of trying to make this market really go gangbusters,” FDA Commissioner **Scott Gottlieb, MD**, said at CNBC’s Healthy Returns conference. “I think this is going to be a slow build.”

One specific action the agency is working on will make it more difficult for branded biologics to slightly modify products and then file for new patents – which extends the exclusivity of the reference product and prevents biosimilar manufacturers from developing their own generic version. Another policy will make it more difficult to vary the manufacturing of existing biologics; this makes it challenging for biosimilar manufacturers to create a copy because the biosimilar has to be studied against every variant of the reference product.

Dr. Gottlieb also expressed concern about whether the consolidation of pharmacy benefit managers and pharmaceutical companies (Aetna-CVS and Cigna-Express Scripts) could block the entry of biosimilars to the market.

Sources: CNBC, March 28, 2018; Reuters, March 28, 2018.



10 Arzneimittel 2016 mit höchsten Nettokosten

■ Tabelle 1.4 Die 30 Arzneimittel 2016 mit den höchsten Nettokosten. Angegeben sind die Nettokosten im Jahr 2016 mit der prozentualen Änderung und der Änderung in Mio. € im Vergleich zu 2015.

Rang	Präparat	Wirkstoff	Nettokosten in Mio. €	Ände- rung %	Änderung in Mio. €
1	Humira	Adalimumab	907,8	5,7	49,1
2	Xarelto	Rivaroxaban	646,5	11,9	68,9
3	Enbrel	Etanercept	474,9	-3,9	-19,0
4	Harvoni	Sofosbuvir und Ledipasvir	338,5	-53,3	-386,9
5	Eliquis	Apixaban	335,8	78,1	147,3
6	Lucentis	Ranibizumab	308,8	11,5	31,8
7	Revlimid	Lenalidomid	285,3	28,7	63,7
8	Copaxone	Glatirameracetat	260,4	4,2	10,6
9	Eylea	Aflibercept	259,5	28,0	56,7
10	Clexane	Enoxaparin	252,6	-5,2	-13,9



„Patent-Cliff“-Problem: Patentablauf umsatzstarker Biologika

Hum Antibodies. 2017;25(1-2):1-16. doi: 10.3233/HAB-160300.

Of patents and patent disputes: The TNF α patent files. Part 1: Humira.

Storz U.

AbbVie's CEO Richard Gonzalez said in a Q3 2015 Results Earnings Conference Call that AbbVie would have a total of 70 patents protecting Humira, with 24 patents related to Humira's method of manufacture, which expire no earlier than 2027, and further 14 patents related to the formulation of the product which expire no earlier than 2022. He also announced to "vigorously" enforce various patents and warned potential infringers of "extremely large" potential damages for infringement.

Handelsblatt 4. Januar 2018

Frankfurt. Im Pharmamarkt steht in diesem Jahr ein besonderes Ereignis bevor: Das Patent für das weltweit umsatzstärkste Medikament Humira der Firma Abbvie läuft aus. Am 16. Oktober ist es in Europa so weit, in den USA erst 2023. Mehr als 16 Milliarden Dollar Umsatz erzielte der US-Pharmakonzern Abbvie 2016 weltweit mit diesem Biotech-Produkt – eine Injektion, die gegen Entzündungskrankheiten wie Rheuma, Schuppenflechte oder die Darmkrankheit Morbus Crohn eingesetzt wird. 2017 könnten es 18 Milliarden Dollar geworden sein.

ARD-SENDUNG

Kontraste stellt Roche wegen Ocrevus an den Pranger

STUTTGART - 08.02.2018, 17:50 UHR

2 



Ocrelizumab: Das gibt es auch in günstiger - sagt Kontraste. (Foto: picture alliance)

„Fragwürdige Geschäfte: Wie Pharmakonzerne mit 'Kopien' Milliarden verdienen“ – darum geht es am heutigen Donnerstag in der ARD-Sendung Kontraste. Konkret werden Vorwürfe gegen den Pharmakonzern Roche erhoben: Roche verlange für sein neues Arzneimittel gegen Multiple Sklerose, Ocrevus®, 33.000 Euro. Dabei sei doch Ocrelizumab nichts anderes als Rituximab – und das koste nur 3000 Euro. Doch humanisiert ist nun mal nicht chimär.

Kaum ist Ocrelizumab auf dem Markt – Roche erhielt Anfang Januar 2018 die EU-weite Zulassung für Ocrevus – sorgt es für TV-mediale Präsenz. Am heutigen Donnerstag berichtet das ARD-Politikmagazin Kontraste über das neue Arzneimittel bei Multipler Sklerose. Dem Teaser der Sendung zufolge geht es weniger um die eigentliche Therapie, die Wirksamkeit des neuen Arzneimittels, sondern vielmehr um den Preis.



„Patent-Cliff“-Problem: Patentablauf umsatzstarker Biologika

Neue Zürcher Zeitung 17. Juni 2017

Pharmakonzerne bangen um Blockbuster

Medikamente vor allem aus biotechnologischer Produktion haben Pharmaanbietern wie Roche jahrelang zu stark steigenden Umsätzen und hohen Margen verholfen. Doch es kündigen sich schwierigere Zeiten an.

Die Anbieter der meisten Biotech-Präparate mussten sich bis anhin noch nicht dem Wettbewerb von Nachahmerprodukten stellen. Dies wird sich in den kommenden Jahren jedoch sukzessive ändern, weil eine Reihe von umsatzstarken Medikamenten im Begriff ist, den Patentschutz zu verlieren. Dazu zählen auch die beiden Roche-Erfolgsprodukte Herceptin und Rituxan. Bereits jetzt sehen einige Investoren der Zukunft des Pharmakonzerns sorgenvoll entgegen. Als vor zwei Wochen bekannt wurde, dass das als Nachfolger von Herceptin entwickelte Medikament Perjeta in Kombination mit Herceptin und einer Chemotherapie in einer klinischen Studie unter den Erwartungen der meisten Analytiker abgeschnitten hatte, führte dies an der Börse zu einem Kursverlust von 5,5%. Die Genussscheine des Unternehmens haben sich bis heute nicht von diesem Schlag erholt.

Rituximab
Trastuzumab
Bevacizumab



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Extrapolation, Austauschbarkeit, Substitution
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
- **unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?**



Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ

- 1. Unterscheiden sich Biosimilars in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln?**
- 2. Sollten Patienten bei Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten, sofern dieses verfügbar ist?**
- 3. Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?**

- ✓ **Nein.** Biosimilars können wie die Referenzarzneimittel eingesetzt werden.
- ✓ **Ja.** Zu beachten sind: die Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung, die Verfügbarkeit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke und einer geeigneten Darreichungsform.
- ✓ **Ja.** Der Patient muss in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig überwacht werden.



Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ

4. *Sollten Biosimilars auch in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, für die es für das Biosimilar keine klinischen Studien gibt?*
5. *Was ist bei der Überwachung der Therapie mit einem Biosimilar zu beachten?*
6. *Was sollte der Vertragsarzt bei der Verordnung von Biosimilars berücksichtigen?*
7. *Wie kann der Patient bei der Verordnung von Biosimilars einbezogen werden?*

- ✓ **Ja.** Die therapeutische Gleichwertigkeit besteht auch in extrapolierten Indikationen.
- ✓ Die Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Nebenwirkungen von biologischen Arzneimitteln durch Angabe von **Wirkstoff** und **Handelsname** und **Chargenbezeichnung**.
- ✓ U.a. auch das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V
- ✓ Durch ausführliche **Patienteninformation und –beratung** bei Biosimilars ebenso wie bei ihren Referenzarzneimitteln.



unabhängige Informationen zu Biosimilars



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search Follow us: [Twitter](#) [LinkedIn](#)

Home **Find medicine** Regulatory Special topics Document search News & events

Quick links

Partners & networks About us

Human medicines

Home > Find medicine > Human medicines > European public assessment reports

European public assessment reports

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

This search allows you to find European public assessment reports (EPAR) for human medicines.

The European Medicines Agency publishes an EPAR for every medicine granted a central marketing authorisation by the European Commission. EPARs are full scientific assessment reports of medicines authorised at a European Union level.

Use this search to find information including a public-friendly summary in question-and-answer format and the package leaflet. You can also find information on medicines that have been refused a marketing authorisation or that have been suspended or withdrawn after being approved.

The Agency does not evaluate all medicines currently in use in Europe. If you cannot find the medicine you need through this search, please visit the website of your national health authority.

More information is available on the [central authorisation procedure](#) and on [EPARs](#).

Browse A-Z

Keyword search

Browse by therapeutic area

Browse by type

Browse by letter for medicines that have a European Public Assessment Report: Include:

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#)
[U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#) [View all](#)

- Authorised medicine
- Withdrawn post-approval
- Suspended
- Refused

Or for other types of content pick from the navigation on the left.

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



European
Commission

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission





What is a Biosimilar Medicine?

Contents

Contents	4
1 Executive Summary.....	5
2 Background	6
3 Key facts.....	6
3.1 What is a biological medicine?	6
3.2 What is a biosimilar medicine?	6
3.3 How are biosimilar medicines authorised for use?	7
3.3.1 European licensing	7
3.3.2 Do biosimilars require a health technology assessment?	8
4 Key considerations for the NHS	9
4.1 Why should biosimilar medicines be used in the NHS?.....	9
4.2 What considerations should inform a purchasing decision?	9
4.3 How should treatment decisions be made?	10
4.4 Can a patient already established on an originator biological medicine be switched to a biosimilar medicine?.....	10
4.5 Is automatic substitution permitted?	10
4.6 What is important about monitoring biological medicines, including biosimilar medicines?	11
4.6.1 Pharmacovigilance	11
4.6.2 Additional monitoring by brand and batch number	11
5 Appendices.....	12
5.1 Glossary	12
5.2 Where can additional information and support be found?	14
5.2.1 Key reading	14
5.2.2 Additional information	14
5.3 References and footnotes	15