



Potenziale und Risiken von Biologika und Biosimilars: Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Einsatz von Biosimilars

Dr. Stanislava Dicheva-Radev

Bremen, den 7. März 2020



Interessenkonflikte

- Referentin in der Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Mitglied im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., in der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie (GAA) und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)
- keine Honorare für Beratertätigkeiten, Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge oder Stellungnahmen von pharmazeutischen Unternehmen oder Medizinprodukteherstellern
- Persönliche Honorare für Vortragstätigkeit von ADKA und Ärztekammern
- Mitarbeit am Arzneiverordnungs-Report 2018 und 2019



Agenda

- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- Zulassung von Biosimilars
- Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Austauschbarkeit & Substitution
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars
- Unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?
- Biosimilars in der Pipeline



Biologika und Biosimilars

Chemisch-synthetische *versus* biologische Arzneimittel

Chemisch-synthetische Arzneimittel

- **Kleine** Moleküle, eine definierte Struktur
- Herstellung anhand **chemischer** Synthese
- Exakte Reproduktion der Struktur möglich
- Vollständige Charakterisierung der Struktur möglich
- **Stabil** und wenig empfindlich bei Lagerung
- **Niedriges** Potenzial für Immunogenität

Biologische Arzneimittel

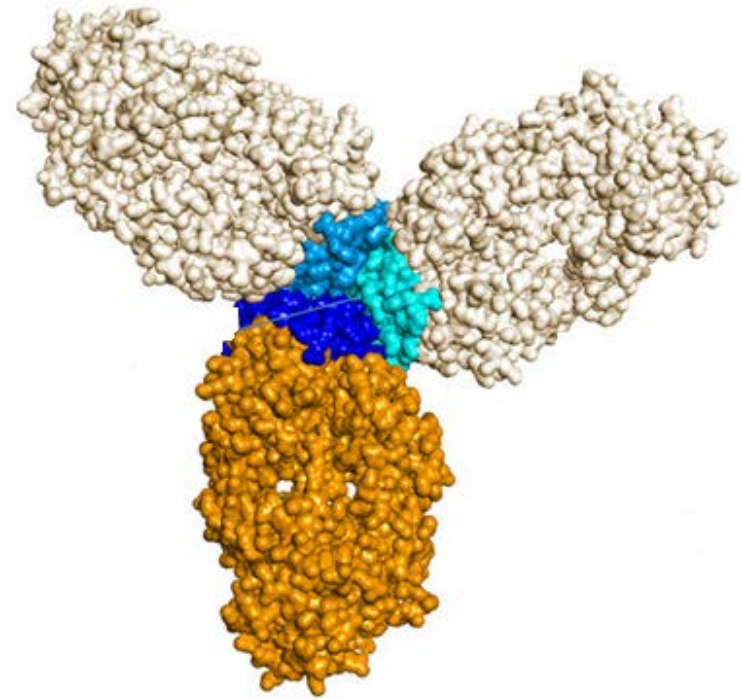
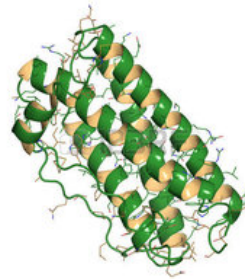
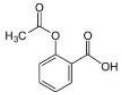
- **Sehr große** Moleküle, komplexe, heterogene Struktur
- Herstellung anhand **biotechnologischer** Verfahren in **lebenden** Organismen/Zellen
- Keine exakten Kopien herstellbar (inhärente Variabilität)
- Vollständige Charakterisierung der Struktur schwer bzw. unmöglich
- **Instabiler** und empfindlich bei Lagerung
- **Hohes** Potenzial für Immunogenität

Ablauf Patent- und Schutzrechte

Generika

Biosimilars

Generika versus Biosimilars



Acetylsalicylsäure

- 0,18 kDa
- 21 Atome
- Chemische Synthese
- Vielfältige Wirkmechanismen

Filgrastim

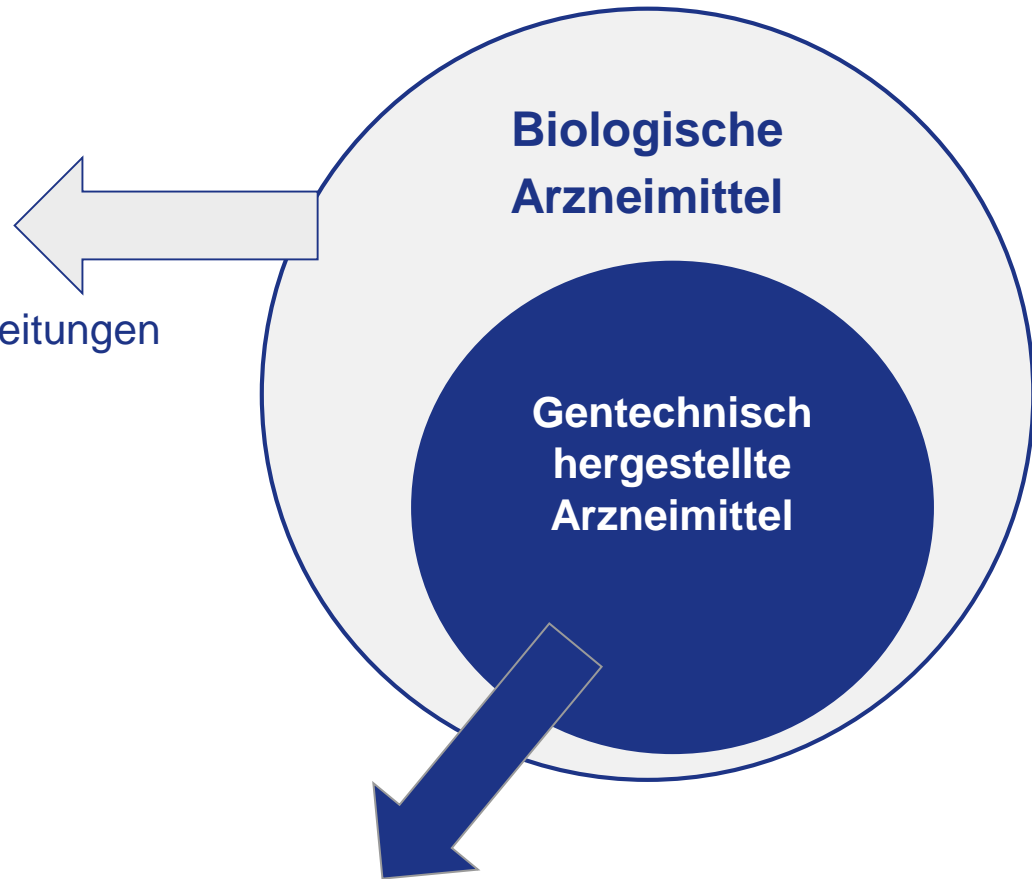
- 18,8 kDa
- 175 Aminosäuren
- Herstellung in Bakterien (*E. coli*)
- Wirkung ausschließlich durch Rezeptorbindung

Adalimumab

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

Biologika und Biosimilars: wichtige Merkmale

- Gewebezubereitungen
- Plasmaproteine & Blutzubereitungen
- Mikrobiologische AM
- Sera & Impfstoffe
- Allergene
- LMWH
- ATMP
- ...



- Rekombinante Proteine, DNA, RNA u.a.
- 278 Arzneimittel mit 230 Wirkstoffen¹

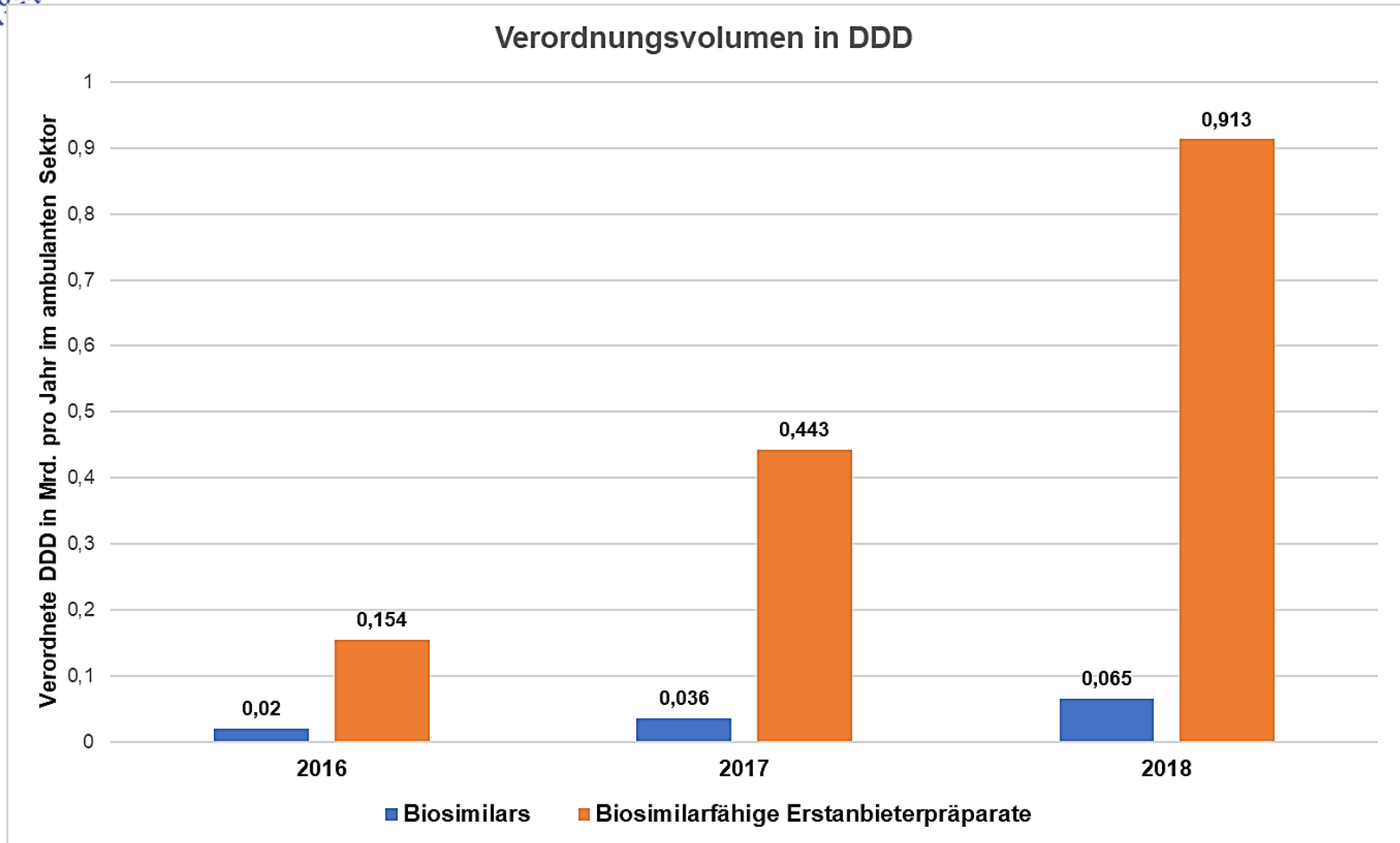
→ **Originalbiologika & Biosimilars**



Biosimilars: Bedenken und kontroverse öffentliche Diskussion

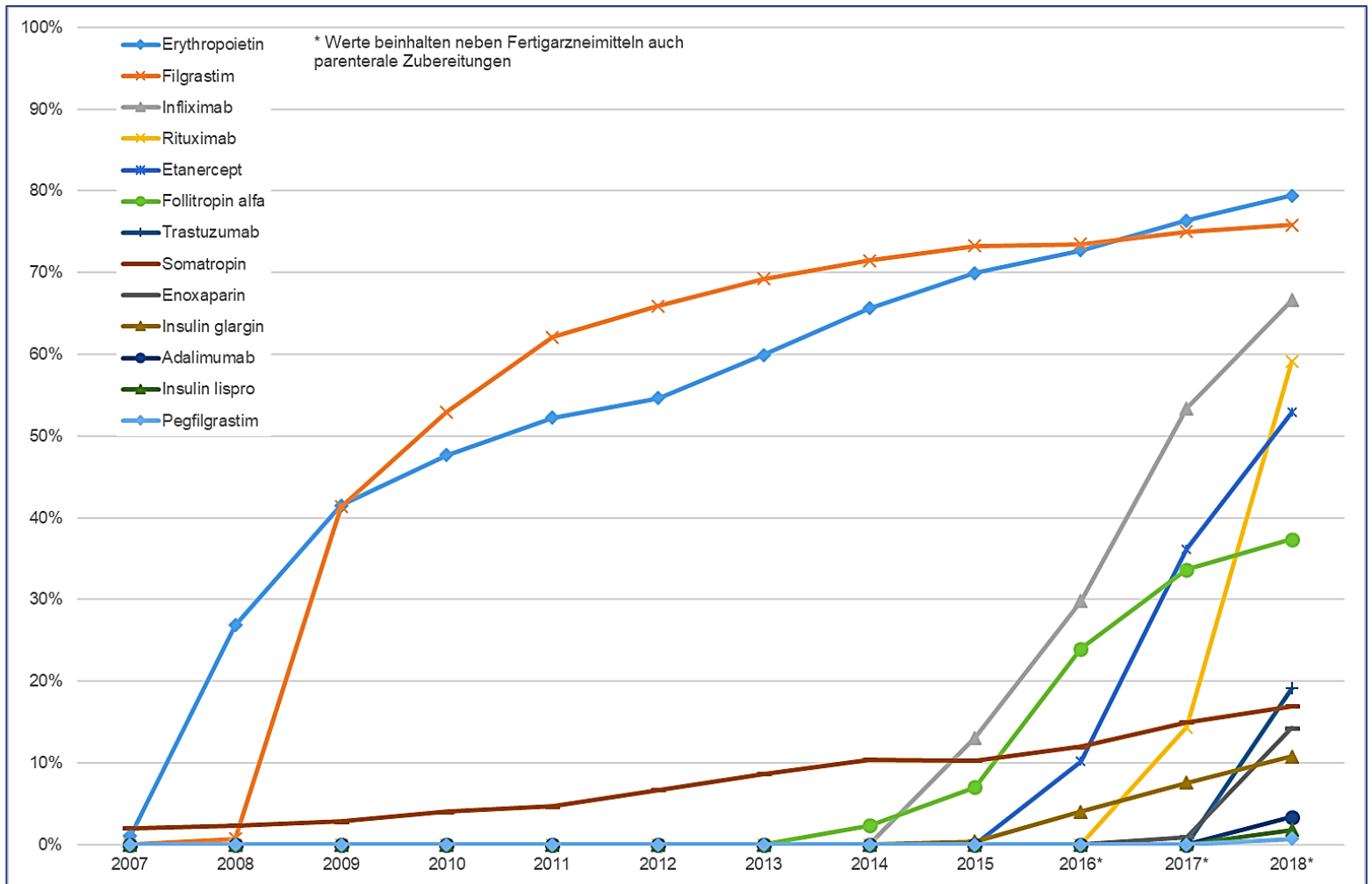
- Niedrigere Preise: Einsparungen sind möglich, werden aber nicht realisiert.
- Biosimilars sind seit 2006 verfügbar, werden aber nicht so häufig wie die Altoriginale verordnet.
- Bedenken bezüglich der Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Biosimilars.
- Gezielte Desinformation von Ärzten und Patienten
- Unbegründete Ängste bzw. Ablehnung

Biosimilars: Verordnungsanteile im GKV-Bereich



Biosimilarfähige Erstanbieterpräparate (Originale ohne Patentschutz) werden immer noch deutlich häufiger verordnet als Biosimilars.

Biosimilars: Verordnungsanteile im GKV-Bereich 2018





Leitfaden „Biosimilars“



Inhalt

Vorwort zur 1. Auflage 2017

Zusammenfassung

Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel

Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln

Mikroheterogenität als Merkmal aller biologischen Arzneimittel

Qualitätssicherung und Extrapolation bei biologischen Arzneimitteln

Immunogenität biologischer Arzneimittel

Biosimilars

Definition von Biosimilars

Abgrenzung biosimilarer von bioidentischen Arzneimitteln

Zulassung von Biosimilars

Generelle Anforderungen und Richtlinien

Pharmazeutische Qualität

Mikroheterogenität

Leitlinien zu präklinischen und klinischen Studien

Präklinische Studien

Klinische Studien

Extrapolation

Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel

Immunogenität

Pharmakovigilanz bei Biosimilars und Referenzarzneimitteln

Benennung von Biosimilars

Biosimilars in Europa

In der EU zugelassene Biosimilars

→ mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu
Biosimilars evidenzbasierte, zweckmäßige
Therapieentscheidungen
der Ärzte unterstützen

Switch-Studien mit Biosimilars

Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU

Abkürzungsverzeichnis

Literatur

- [Neue Arzneimittel](#)
- [Wirkstoff AKTUELL](#)
- [Arzneiverordnung in der Praxis](#)
- [Leitfaden der AkdÄ](#)
 - [Leitfaden: Nebenwirkungen melden](#)
 - [Leitfaden: Behandlung von tiefen Venenthrombosen \(TVT\) und Lungenembolien \(LE\) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE](#)
 - [Leitfaden: Biosimilars](#)
 - [Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem VHF](#)

● [Therapieempfehlungen](#)

- [Arzneiverordnungen](#)
- [Lieferengpässe](#)

Unerwünschte Arzneimittelwirkung melden

- ▶ [Zur Meldung](#)
- ▶ [Leitfaden „Nebenwirkungen melden“](#)



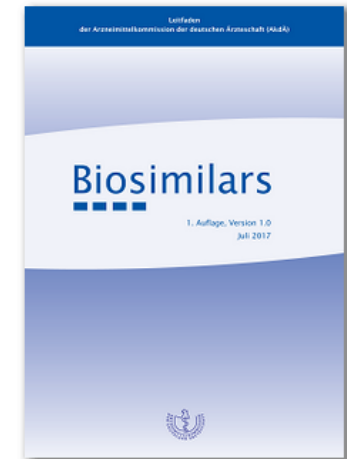
[Home](#) ▶ [Arzneimitteltherapie](#) ▶ [Leitfaden der AkdÄ](#) ▶ [Leitfaden: Biosimilars](#)

Leitfaden „Biosimilars“, 1. Auflage (August 2017)

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

Das erste Biosimilar in Europa wurde im Jahr 2006 zugelassen, mittlerweile sind 35 Biosimilars verfügbar, die therapeutisch als Wachstumshormone, Insuline, Granulo- oder Erythropoese-stimulierende Faktoren, TNF- α -Inhibitoren und monoklonale Antikörper eingesetzt werden. Angesichts der Patentabläufe zahlreicher Biologika werden in den nächsten Jahren viele weitere Biosimilars auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar sein. Für die Bewertung von Biosimilars ist das Verständnis ihrer Besonderheiten, ihres Herstellungsprozesses und Zulassungsverfahrens eine entscheidende Voraussetzung.

Die AkdÄ hat bereits 2008 in einer Stellungnahme zu Biosimilars darauf hingewiesen, dass Biosimilars aufgrund der behördlichen Zulassungsanforderungen an Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden können wie die Referenzarzneimittel. Im aktuellen Leitfaden werden neben den Besonderheiten von Biosimilars und ihrer Zulassung auch die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars vorgestellt. Zusätzlich werden die Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln und Biosimilars sowie die bereits in zahlreichen Switch-Studien gesammelten Erfahrungen zur Patientenumstellung (sog. „Switch“ bzw. „Switching“) dargestellt.



[Leitfaden „Biosimilars“, 1. Auflage \(August 2017\)](#)

[Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars \(August 2017\)](#)

[Patienteninformation „Biosimilars“ \(Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin \(ÄZQ\), Juli 2019\)](#)



Biosimilars: aktuelle Diskussion

“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



Biologika und Biosimilars: Definitionen

▪ **Biologika:**

Arzneimittel, deren Wirkstoffe **biologische Stoffe** sind, die biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden.

Proteine, RNA, DNA, Zellen

Impfstoffe, mABs, Blutprodukte, ATMP

▪ **Biosimilars**

Arzneimittel, die als Wirkstoff eine **strukturell biotechnologisch ähnliche (biosimilare) Variante** eines bereits in der EU zugelassenen Biologikums (Referenzarzneimittel) beinhaltet, die eine identische pharmakologische Wirkung ausübt.

▪ **Referenzarzneimittel**

Bereits zugelassene **biologische Arzneimittel**, auf die Biosimilars bei ihrer Zulassung referenzieren.

z. B. Infliximab: Referenzarzneimittel: Remicade®

Biosimilars: Inflectra®, Remsima®, Flixabi®

▪ **Bioidenticals**

Arzneimittel, die in **derselben Produktionsstätte in demselben Herstellungsverfahren** produziert werden und unter unterschiedlichen Fertigarzneimittelnamen durch unterschiedliche pU vertrieben werden

Infliximab: Inflectra® (Pfizer) und Remsima® (Mundipharma)

Interferon beta-1b: Extavia® (Novartis) und Betaferon® (Bayer)

54 zugelassene Biosimilars zum 01.03.2020



*dezentralisierte Zulassung

Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie

Infliximab: Inflectra[®], Remsima[®],
Flixabi[®], Zessly[®]

Etanercept: Benepali[®], Erelzi[®]

Rituximab: Truxima[®], Rixathon[®],
Blitzima[®], Ritemvia[®], Riximyo[®]

Adalimumab: Amgevita[®],
Imraldi[®], Hyrimoz[®], Hulio[®],
Idacio[®], Halimatoz[®], Hefiya[®],
Kromeya[®]

Andere:

**Enoxaparin
natrium:** Inhixa[®],
*Enoxaparin Becat[®],
*Hepaxane[®],

Teriparatid:
Movymia[®], Terrosa[®]

Nephrologie

Epoetin alfa/zeta:
Abseamed[®], Binocrit[®],
Epoetin alfa Hexal[®],
Retacrit[®], Silapo[®]

Zugelassene Biosimilars

Endokrinologie

Somatropin: Omnitrope[®]

Insulin glargin:
Abasaglar[®], Semglee[®]

Insulin lispro: Insulin
lispro Sanofi[®]

Reproduktions- medizin

Follitropin alfa:
Ovaleap[®],
Bemfola[®]

Onkologie

Filgrastim: Tevagrastim[®],
Ratiograstim[®], Filgrastim Hexal[®],
Zarzio[®], Nivestim[®], Grastofil[®], Accofil[®]

Rituximab: Truxima[®], Rixathon[®],
Blitzima[®], Ritemvia[®], Riximyo[®]

Bevacizumab: Mvasi[®], Zirabev[®]

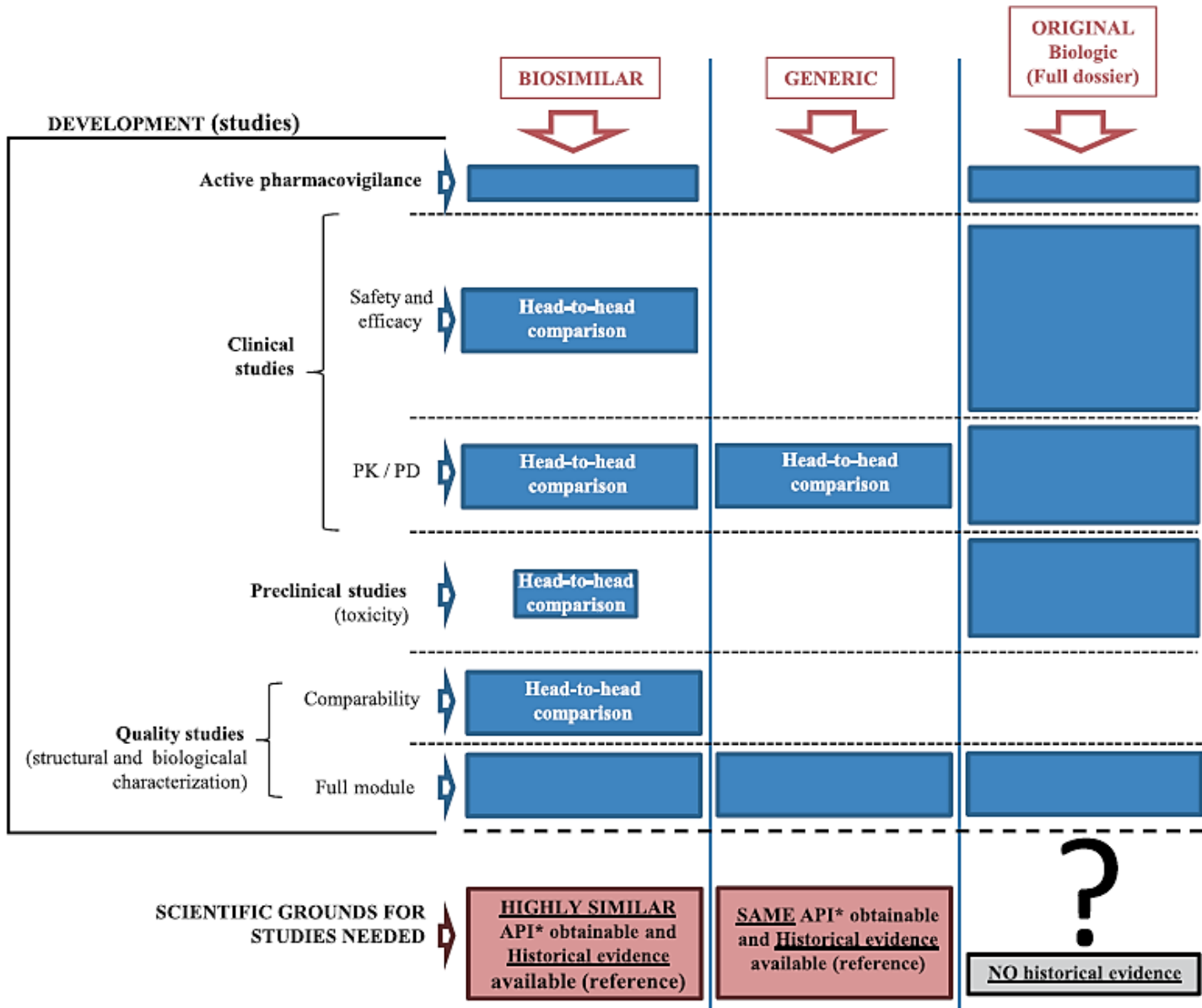
Trastuzumab: Herzuma[®],
Ontruzant[®], Kanjinti[®], Trazimera[®],
Ogivri[®]

Pegfilgrastim: Pelgraz[®], Pelmeg[®],
Ziextenzo[®], Udenyca[®], Fulphila[®],
Grasustek[®], Pegfilgrastim
Mundipharma[®]

Quelle: EMA, EC; Stand: 01.03.2020

Kursiv: in D noch nicht in den Markt eingeführt (n=13),
Stand: 01.03.2020, Quelle: Lauer-Taxe

Zulassung von Biologika vs. Biosimilars



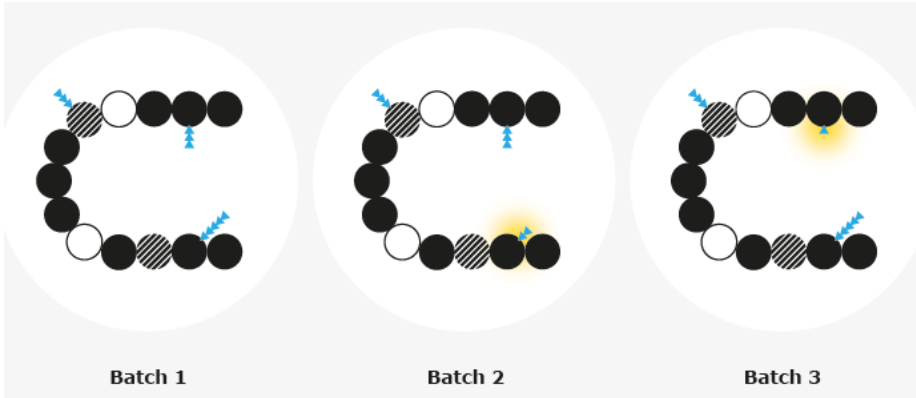


Bedenken gegen Biosimilars



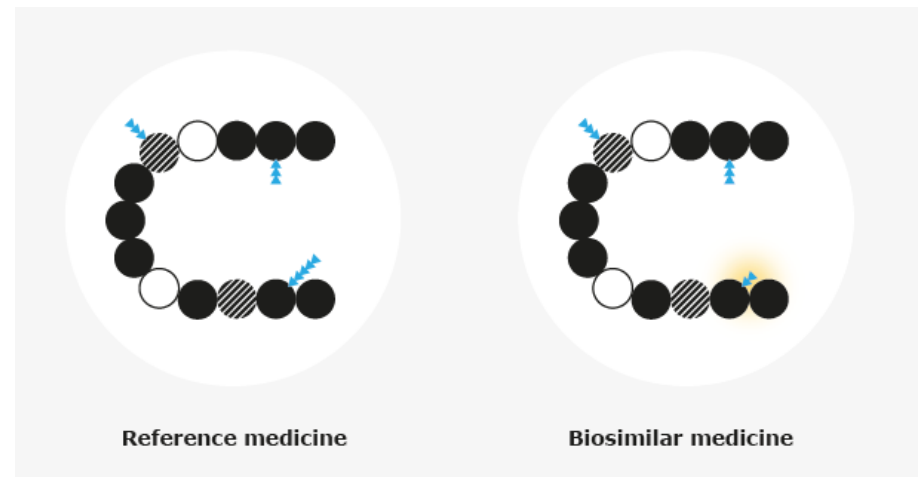
Biosimilars: Bedenken berechtigt?

- Mikrovariabilität
- Extrapolation
- Immunogenität
- Austauschbarkeit
- Switching: Wirksamkeit und Sicherheit



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

- **Produktspezifische Variabilität zwischen Biosimilars und Referenzarzneimitteln**





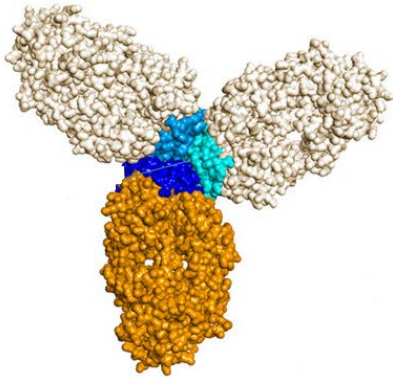
Biosimilars: Extrapolation

- **Extrapolation:** Indikationserweiterung bei Biosimilars durch Extrapolation der Gesamtheit der Evidenz auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels ohne Vorlage weiterer Studien in diesen Indikationen.
- **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[®])

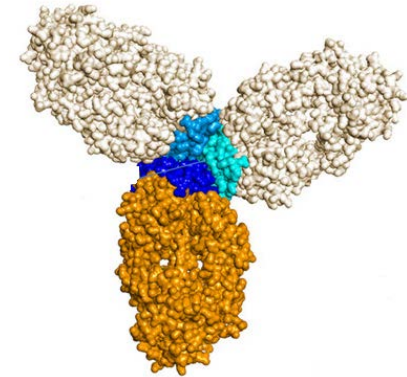


Gesamtheit der Evidenz

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:

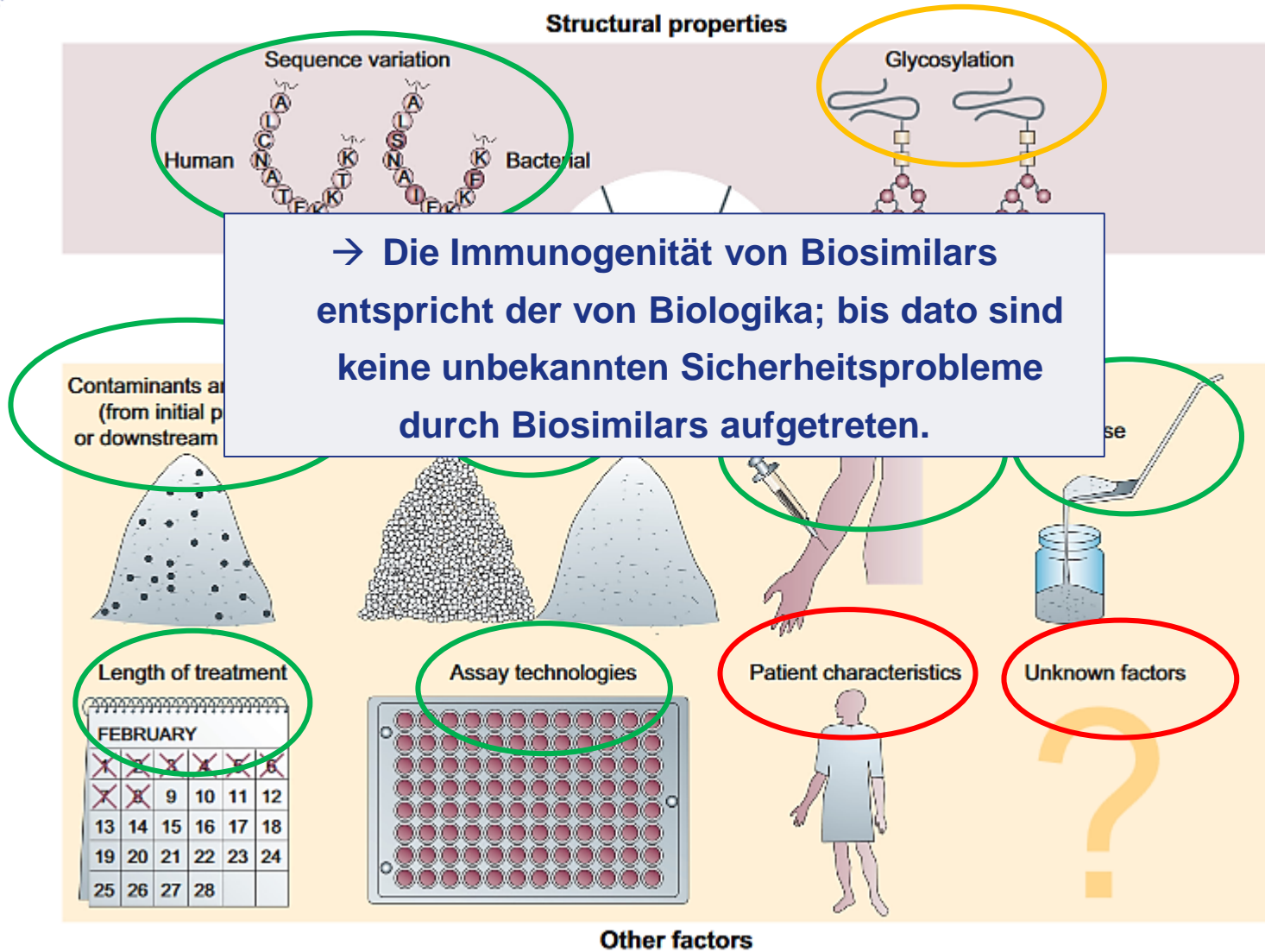
- RA, Psoriasis
- AS
- PA
- Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
- Hidradenitis suppurativa
- M. Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
- Colitis ulcerosa
- Uveitis



Biologika und Biosimilars: Immunogenität

Einflussfaktoren	Beispiele
Behandlungsfaktoren	Wirkmechanismus
	Applikationsweg (s.c. <i>versus</i> i.m. <i>versus</i> i.v.)
	Häufigkeit der Verabreichung (einmalig <i>versus</i> Dauertherapie)
	Dauer der Behandlung
Patientenfaktoren	Art der Erkrankung
	Stadium der Erkrankung
	Funktionalität des Immunsystems
	Ko-Medikation
	Ko-Morbiditäten
	Vorausgegangene Exposition
	Vorausgegangene Sensitivierung
	Genetische Faktoren (z. B. Polymorphismen im Haupthistokompatibilitätskomplex)
Arzneimittelfaktoren	Expressionssystem (E. coli <i>versus</i> CHO, chimär <i>versus</i> humanisiert)
	Posttranslationale Modifikationen
	Verunreinigungen, Kontaminationen, Aggregationen

Biosimilars: Immunogenität





Austauschbarkeit und Behandlung mit Biosimilars



Biosimilars: Austauschbarkeit

**„Interchangeability“
=
Austauschbarkeit**

**Automatische Substitution
(„Aut-idem-Regelung“)**

**Switch/Switching/Transition
(ärztlich veranlasste
Umstellung)**



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.

Quelle: <http://www.pei.de/DE/anzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html>



Biosimilars: Switching



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

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.

Biosimilars: Switching

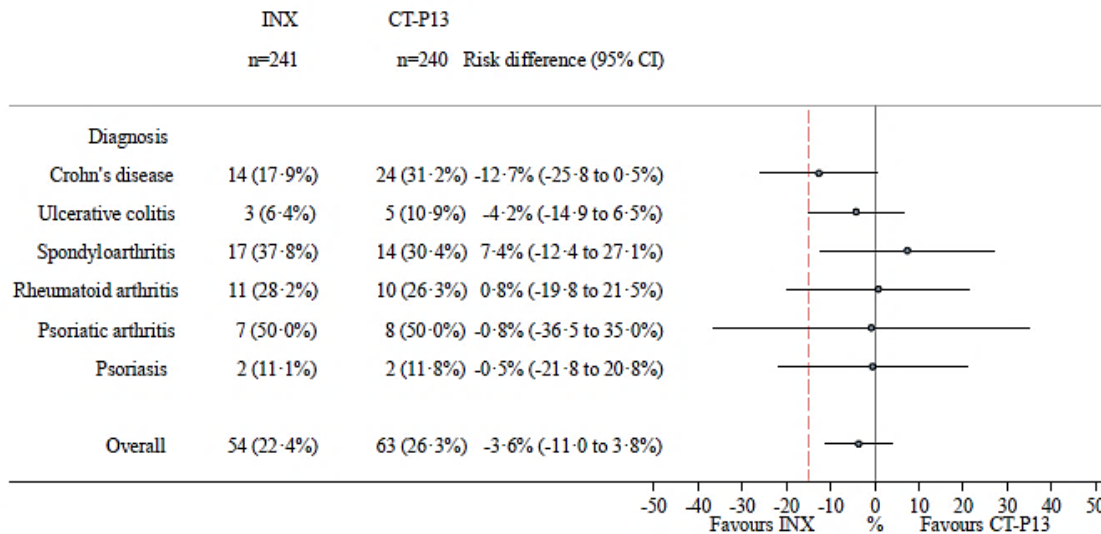
Autor	Jahr	Anzahl Patienten-	Studien-	Switch /	Detailbeschreibung der Ergebnisse
		Probanden	design	Intervention	
Lammerich et al. (86)	2015	36 gesunde Probanden	offene Crossover-Studie	Gonal-f® und Ovaleap®	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max}); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; keine ADA
Infliximab					
Kang et al. (87)	2015	17 CED-Patienten, 8 mit CD (5 im Switch-Arm) und 9 mit UC (4 im Switch-Arm)	retrospektive Kohortenstudie*	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	vergleichbares klinisches Ansprechen
Jung et al. (88)	2015	110 CED-Patienten, 59 mit CD (27 im Switch-Arm) und 51 mit UC (9 im Switch-Arm)	retrospektive Kohortenstudie*	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (CT-P13)	vergleichbares klinisches Ansprechen und Remission; die Rate der UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE war höher im Switch-Arm
Shin et al. (89)	2015	159 gesunde Probanden	randomisierte, einfach verblindete, dreiarmlige Crossover-Studie	EU-Infliximab (Remicade®) und US-Infliximab und ein Biosimilar mit Infliximab (SB2)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max}); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare ADA-Raten
Park et al. (90)	2015	173 CED-Patienten, 95 mit CD (51 therapienaiv, 44 Switch), 78 mit UC (62 therapienaiv, 16 Switch)	offene prospektive Phase-IV-Studie (Postmarketingstudie)	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
Nikiphorou et al. (91)	2015	39 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (15 mit RA, 14 mit AS, 7 mit PA, zwei mit juveniler idiopathischer Arthritis, einer mit chronischer, reaktiver Arthritis)	offene, prospektive Studie; „Managed Switching Programm“ in Finnland	Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der von Patienten berichteten Ergebnisse („patient reported outcomes“, PRO), der Krankheitsaktivität und der Entzündungsmarker; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare Raten von ADA

- Switch-Studien für alle biosimilaren Wirkstoffklassen (69)
- häufig bereits in den Zulassungsstudien untersucht
- Pseudo-Switches bei Änderungen des Herstellungsverfahrens
- Switches zwischen unterschiedlichen Biologika
- **AKTUELL:** zahlreiche weitere Switch-Studien zu Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab

Biosimilars: NORSWITCH-Studie

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*

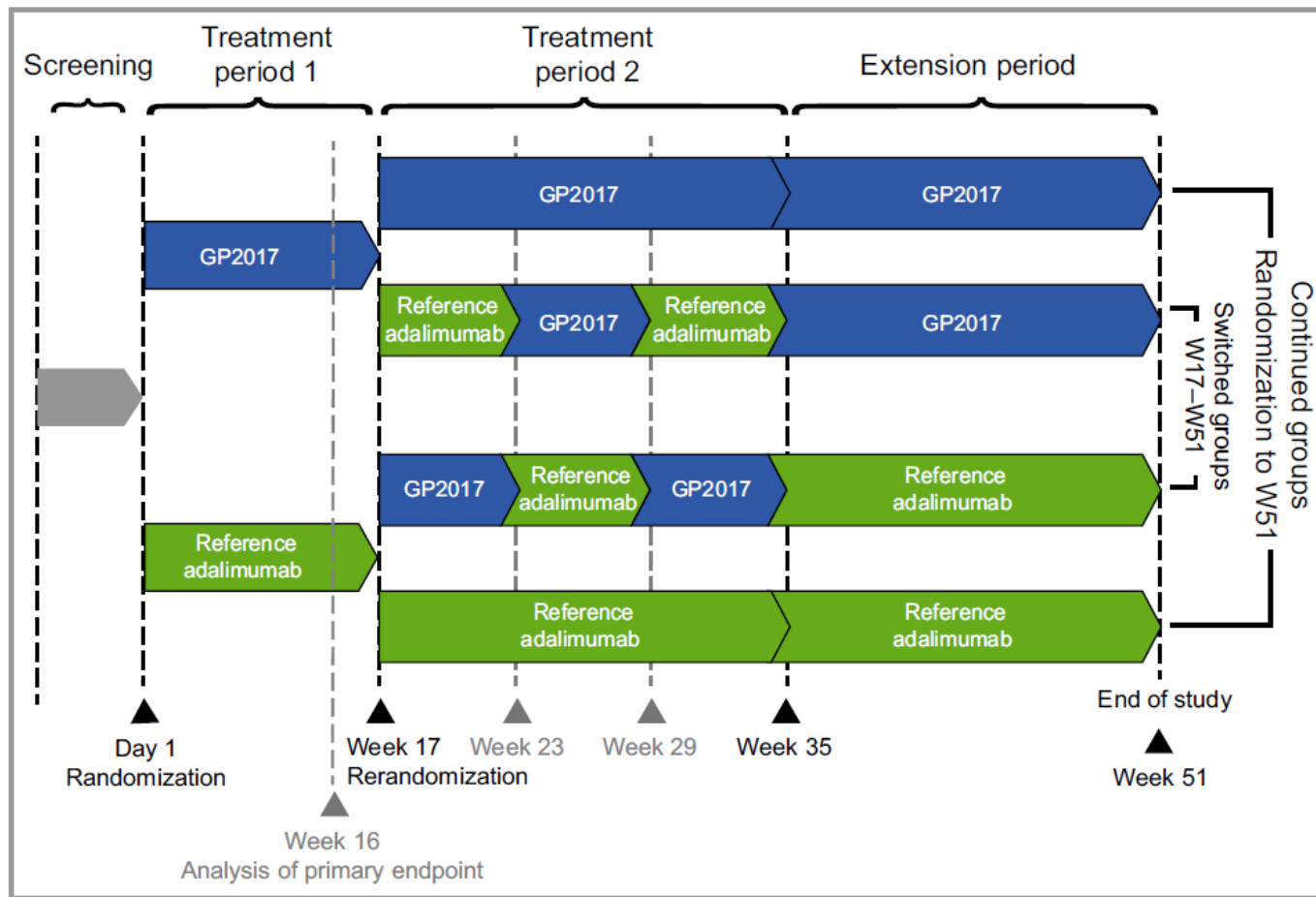


	Infliximab originator (n=241)	CT-P13 (n=240)
Overview		
SUSAR	0	0
Serious adverse events	32/24 (10%)	27/21 (9%)
Adverse events	422/168 (70%)	401/164 (68%)
Adverse events leading to study drug discontinuation*	18/9 (4%)	9/8 (3%)
Most frequent treatment-emergent adverse events		
Nasopharyngitis	29/23 (10%)	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%)

→ Keine signifikanten Unterschiede bezgl. Wirksamkeit und Sicherheit

Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches

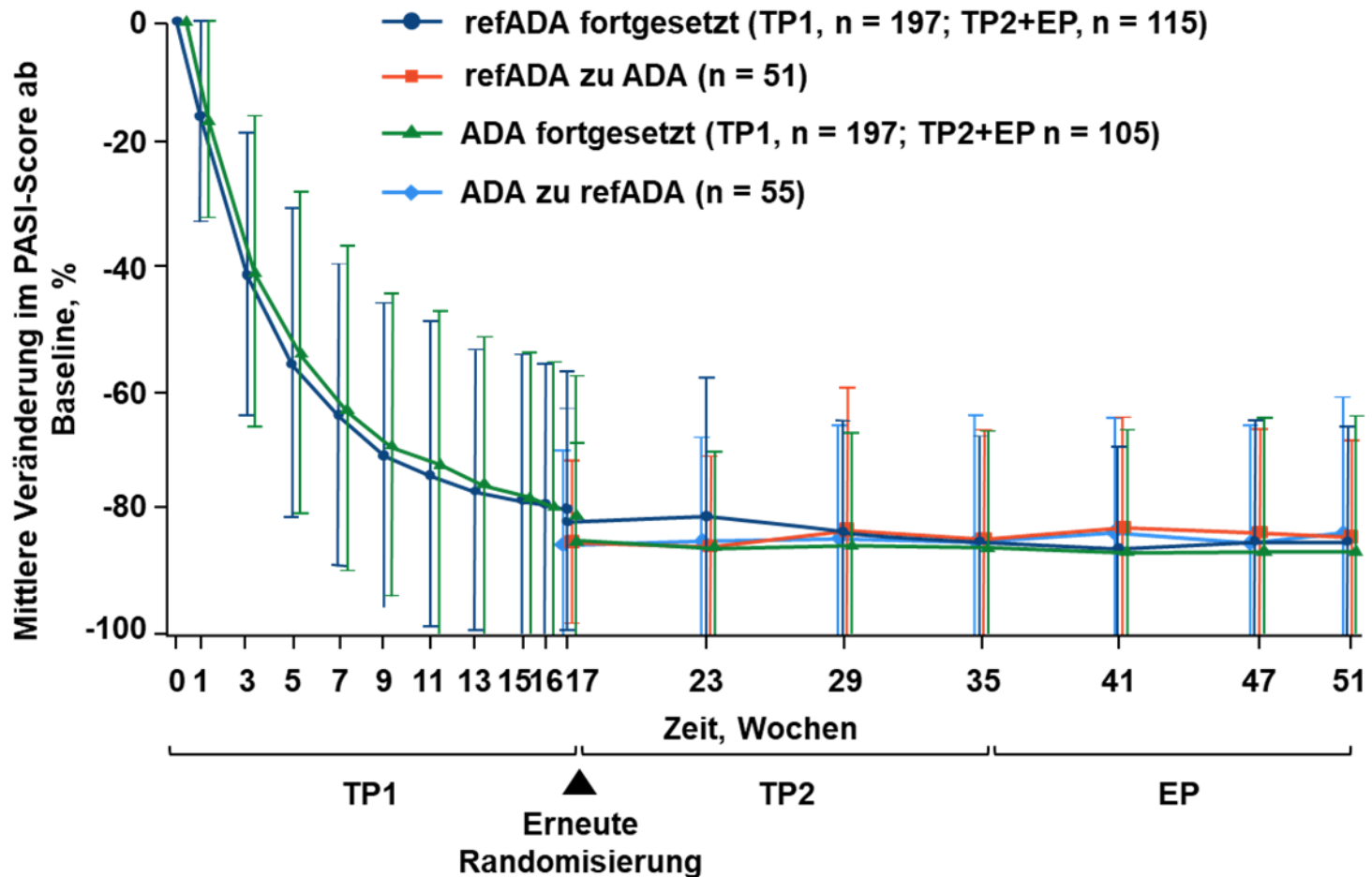
A. Blauvelt¹, J.-P. Lacour,² J.F. Fowler Jr,³ J.M. Weinberg,⁴ D. Gospodinov,⁵ E. Schuck,⁶ J. Jauch-Lembach,⁶ A. Balfour⁶ and C.L. Leonardi⁷



**465 Patienten
mit mittelschwerer
bis schwerer
Plaque-Psoriasis**

ADACCESS-Studie: Wirksamkeit

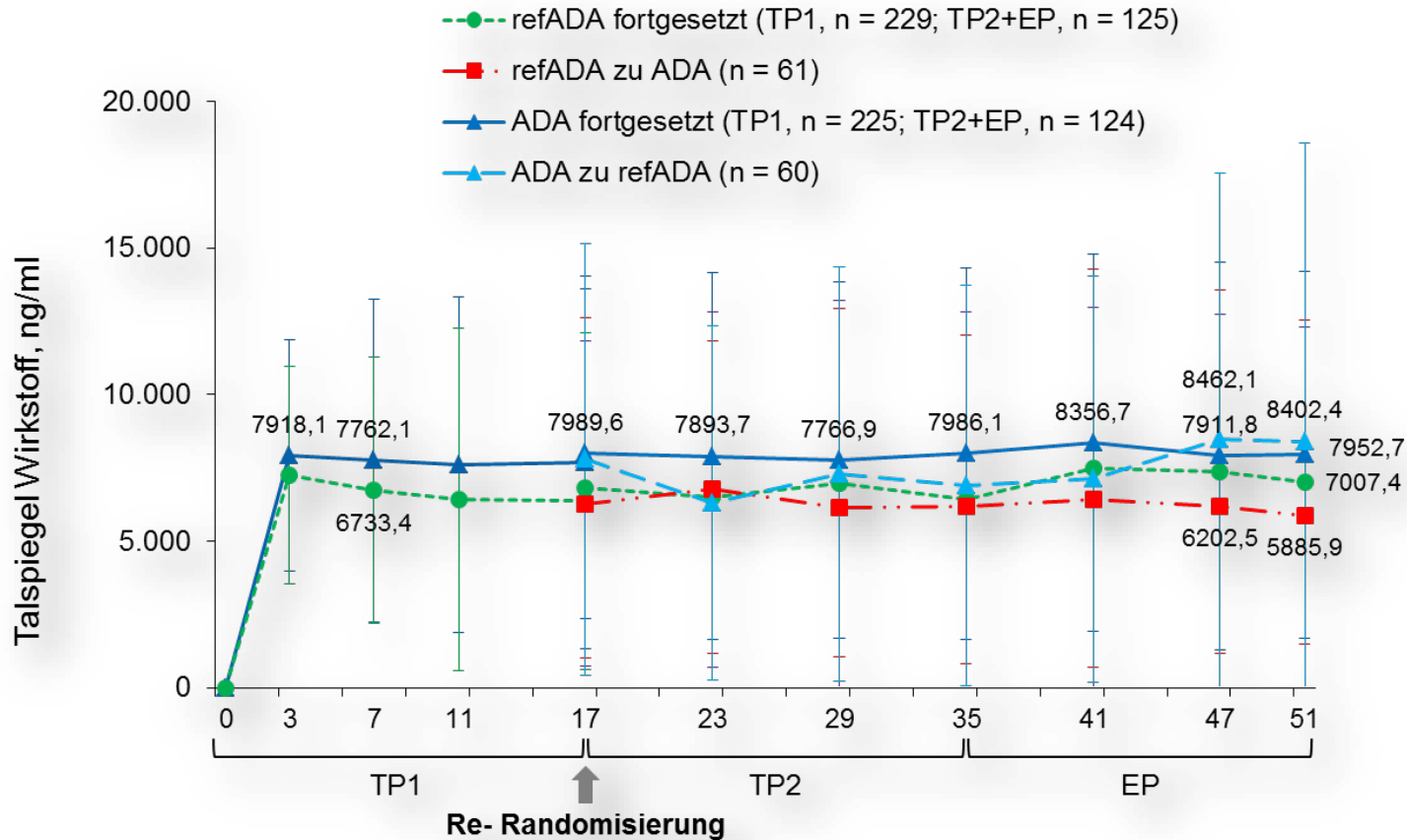
Endpunkte: Ansprechen: PASI, Änderung des PASI



ADACCESS-Studie: Immunogenität

TDM Adalimumab:
 160/80 mg: 11.6 (6.7 - 14.7) µg/ml;
80/40 mg: 3.6 (2.3 - 5.2) µg/ml.
 Werte < 2 µg/ml nach 4 Wochen: ADA

Mittlere Serumtalspiegel von Adalimumab



ADACCESS-Studie: Sicherheit und Immunogenität

	Treatment period 1 (randomization to week 17)		Treatment period 2 + extension phase (weeks 17–51)			
	Ref-ADMB (n = 234)	GP2017 (n = 231)	Continued ref-ADMB (n = 127)	Ref-ADMB to GP2017 (n = 63)	Continued GP2017 (n = 126)	GP2017 to ref-ADMB (n = 63)
≥ 1 AE	123 (52.6)	116 (50.2)	71 (55.9)	29 (46)	66 (52.4)	36 (57)
Mild	68 (29.1)	72 (31.2)	33 (26.0)	11 (17)	26 (20.6)	23 (37)
Moderate	45 (19.2)	41 (17.7)	31 (24.4)	14 (22)	37 (29.4)	12 (19)
Severe	10 (4.3)	3 (1.3)	7 (5.5)	4 (6)	3 (2.4)	1 (2)
≥ 1 SAE	10 (4.3)	3 (1.3)	8 (6.3)	4 (6)	3 (2.4)	2 (3)
≥ 1 treatment-related AE	28 (12.0)	33 (14.3)	16 (12.6)	10 (16)	16 (12.7)	9 (14)
≥ 1 treatment-related SAE ^a	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (2.4)	2 (3)	1 (0.8)	0
≥ 1 AE of special interest ^b	17 (7.3)	13 (5.6)	12 (9.4)	3 (5)	7 (5.6)	6 (10)
≥ 1 injection-site reaction	8 (3.4)	15 (6.5)	5 (3.9)	2 (3)	4 (3.2)	3 (5)
Treatment interruption	4 (1.7)	5 (2.2)	8 (6.3)	6 (10)	14 (11.1)	5 (8)
Treatment discontinuation	7 (3.0)	4 (1.7)	5 (3.9)	2 (3)	4 (3.2)	1 (2)
Deaths	0	0	0	0	1 (0.8)	0

- keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der **Wirksamkeit** zwischen weiterbehandelten und gewitschten Patienten;
- keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der **Talspiegeln von Adalimumab** zwischen den Behandlungsgruppen;
- keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der **Sicherheit oder Abbruchrate** sowie hinsichtlich der **Immunogenität** zwischen den Behandlungsgruppen;



Biosimilars: Switching

Drugs
<https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>



SYSTEMATIC REVIEW

Switching Reference Medicines: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes

Hillel P. Cohen¹ · Andrew Blauvelt² · Rameer B. Gokhale⁵ · Gillian Woollett⁶

EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, 2017
VOL. 17, NO. 8, 915–926
<https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486>

REVIEW

Is there a reason for concern about the clinical consequences of switching from a reference biologic to a biosimilar?

Andrés Inotai^{a,b}, Christiaan P.J. Prins^c, Mar

BioDrugs (2018) 32:27–52
<https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>

SYSTEMATIC REVIEW

Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review

Ross A. McKinnon¹ · Matthew Cook² · Winston Liauw^{3,4} · Mona Marabani⁵ · Ian C. Marschner^{6,7} · Nicolle H. Packer^{8,9} · Johannes B. Prins¹⁰

Bis Juni 2017: n = 90; n = 58; n = 57

Key Points

We believe that sufficiently powered and appropriately statistically analysed trials and pharmacovigilance studies, with long-term follow-ups and multiple switching sequences, are still needed to support decision-making around biosimilar interchangeability.

In the interim, switching should remain a clinical decision made by the treating physician and the patient based on available evidence and individual patient circumstances.

Keypoints

Scientific literature (1993 up to 30 June 2017) was reviewed to identify publications that contained primary data on single or multiple switching from reference biological medicines to biosimilars.

A total of 90 studies were identified involving seven molecular entities that treated 14 disease indications, and enrolled a total of 14,225 individuals.

The great majority of studies did not report differences in safety, efficacy, or immunogenicity after a single switch event compared to patients that were not switched. Only a small number (three) of multiple switch studies have been published to date, but likewise no differences were detected.

Overall, the results suggest a low risk of either a safety concern or a loss of efficacy after switching to a biosimilar.

Findings

Switching from a reference biologic to a biosimilar is a well-accepted option, switching clinically stable patients from an originator product to a biosimilar alternative is a concern for clinicians

- Until the final data are published from ongoing phase 4 clinical trials specifically designed to evaluate the outcomes of switching to biosimilars, a systematic review of relevant publications can provide the most comprehensive evidence
- Altogether, neither systematic reviews, nor empirical papers identified by our review reported that switching from an originator biologic to a biosimilar treatment is associated with an increased risk
- Preventing patients on biologic medicines from switching to biosimilars due to anticipated risks seems to be disproportional compared to the expected cost savings and/or improved patient access as societal benefits

Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

TABLE 2 Infliximab Biosimilar Switching Discontinuations and ADEs²⁰⁻⁴⁷

Author (Year)	Infusion Reaction n/N (%)	ADA Development n/N (%)	Discontinuation, Any n/N (%)	Discontinuation ADE n/N (%)	Discontinuation, Lack of Efficacy n/N (%)
Double-blinded studies					
Smolen et al. (2017) ²⁰	–	13/94 (13.8)	6/94 (6.4)	3/94 (3.2)	–
Jorgensen et al. (2017) ²¹	5/241 (2.0)	30/241 (12.4)	18/241 (7.5)	6/241 (2.5)	3/241 (1.2)
Open-label studies					
Park et al. (2017) ²²	6/86 (7.0)	28/86 (32.6) ^a	9/86 (10.5)	4/86 (4.7)	–
Jung et al. (2015) ²³	–	–	5/36 (13.9)	1/36 (2.8)	3/36 (8.3)
Kang et al. (2015) ²⁴	–	–	–	1/9 (11.1)	1/9 (11.1)
Park et al. (2015) ²⁵	3/60 (5.0)	–	–	–	–
Hlavaty et al. (2016) ²⁶	0/12 (0.0)	–	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)
Schmitz et al. (2017) ²⁷	–	3/133 (2.3)	35/133 (26.3)	13/133 (9.8)	12/133 (9.0)
Eberl et al. (2017) ²⁸	4/156 (2.6) ^b	2/62 (3.2)	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)
Fiorino et al. (2017) ²⁹	1/18 (5.6)	32/127 (25.2) ^b	–	–	–
Smits et al. (2017) ³⁰	–	2/83 (2.4)	15/83 (18.1)	5/83 (6.0)	2/83 (2.4)
Arguelles-Arias et al. (2017) ³¹	2/98 (2.0)	–	5/98 (5.1)	6/98 (6.1)	2/98 (2.0)
Razanskaite et al. (2017) ³²	2/143 (1.4)	28/143 (19.6)	41/143 (28.7)	13/143 (9.1)	16/143 (11.2)
Buer et al. (2017) ³³	5/143 (3.5)	5/143 (3.5)	4/143 (2.8)	2/143 (1.4)	–
Fiorino et al. (2017) ³⁴	7/97 (7.2)	–	5/97 (5.2)	3/97 (3.1) 2/97 (2.1) ^c	0/94 (0.0)
Kolar et al. (2017) ³⁵	–	4/74 (5.4)	–	2/74 (2.7)	2/74 (2.7)
Smits et al. (2016) ³⁶	–	2/83 (2.4)	15/83 (18.1)	6/83 (7.2)	–
Kang et al. (2018) ³⁷	0/38 (0.0)	4/38 (10.5)	1/38 (2.6)	–	1/38 (2.6)
Nikiphorou et al. (2015) ³⁸	–	–	11/39 (28.2) 3/39 (7.7) ^d	6/39 (15.4)	–
Tanaka et al. (2017) ³⁹	4/33 (12.1)	16/33 (48.5)	11/33 (33.3)	8/33 (24.2)	2/33 (6.1)
Yoo et al. (2017) ⁴⁰	4/144 (2.8)	84/144 (58.3) ^e	16/144 (11.1)	8/144 (5.6)	1/144 (0.7)
Glintborg et al. (2017) ⁴¹	–	–	132/802 (16.5)	37/802 (4.6)	71/802 (8.9)
Benucci et al. (2017) ⁴²	–	27/41 (65.9)	–	1/41 (2.4)	–
Vergara-Dangond et al. (2017) ⁴³	–	–	–	1/7 (14.3)	–
Holroyd et al. (2018) ⁴⁴	–	–	8/59 (13.6)	4/59 (6.8)	4/59 (6.8)
Avouac et al. (2017) ⁴⁵	1/260 (0.4)	–	59/260 (22.7)	1/260 (0.4)	47/260 (18.1)
Schmitz et al. (2017) ⁴⁶	–	4/27 (14.8)	7/27 (25.9)	–	2/27 (7.4)
Abdalla et al. (2017) ⁴⁷	1/34 (2.9)	–	5/34 (14.7)	1/34 (2.9)	2/34 (5.9)

Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

TABLE 5 Summary of Open-Label Versus Double-Blinded Infliximab Studies²⁰⁻⁴⁷

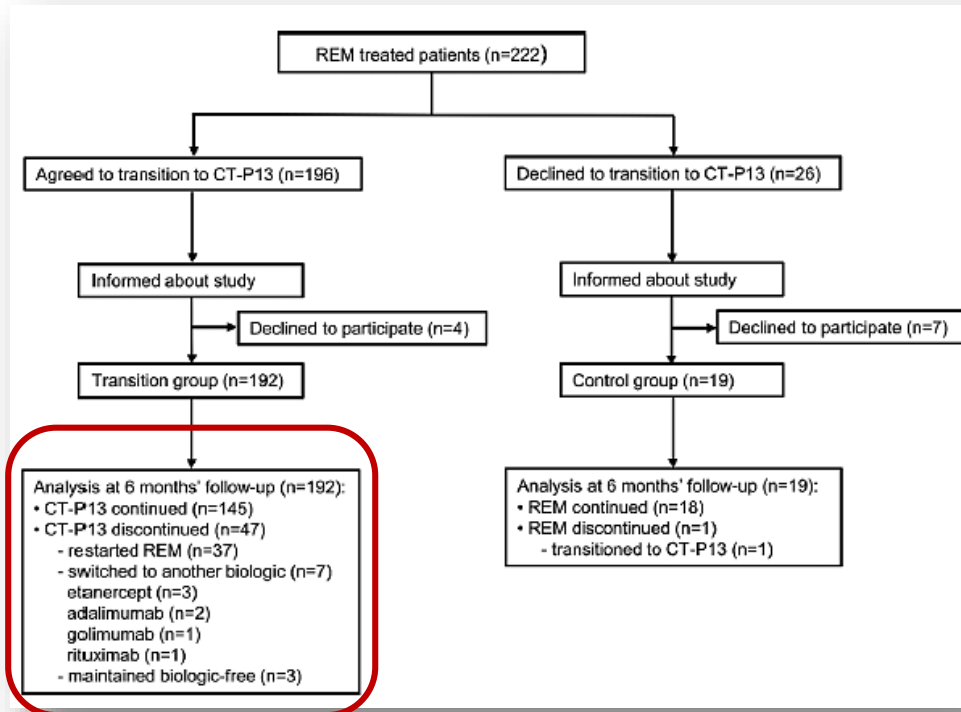
	Open-Label Studies		Double-Blinded Studies	
	Median (Range) %	Number of Studies Reporting Outcome	Median (Range) %	Number of Studies Reporting Outcome
ADA development	12.65 (2.3-65.9)	14	13.10 (12.4-13.8)	2
Infusion reaction	2.85 (0.0-12.1)	14	2.00 (2.0-2.0)	1
Discontinuation, any	14.70 (0.0-33.3)	21	6.95 (6.4-7.5)	2
Discontinuation, ADE	5.60 (0.0-24.2)	25	2.85 (2.5-3.2)	2
Discontinuation, lack of efficacy	6.45 (0.0-18.1)	18	1.20 (1.2-1.2)	1

ADA = antidrug antibody; ADE = adverse drug event.

- Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE oder aufgrund von Wirkverlust ist in den offenen Studien tendenziell höher.
- Nocebo-Effekte könnten ursächlich sein.
- Strategien zur Vermeidung/Minimierung von Nocebo-Effekten: Information und Beratung des Patienten bei Umstellung.

Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab

Lieke Tweehuysen,¹ Bart J. F. van den Bemt,² Iris L. van Ingen,³ Alphons J. L. de Jong,⁴ Willemijn H. van der Laan,⁵ Frank H. J. van den Hoogen,² and Alfons A. den Broeder²



- Patienten mit RA, PsA, AS
- Primärer Endpunkt: Krankheitsaktivität (DAS28; BASDAI)
- Sekundäre Endpunkte: Talspiegel, ADA

→ Abbruchrate nach 6 Monaten: 24 %

- n = 26 „lack of efficacy“
- n = 11 UE
- n = 10 Kombination aus beiden

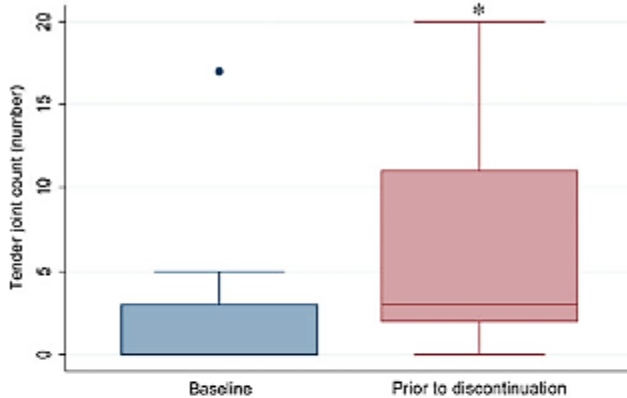
Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

- ITT: Krankheitsaktivität (CRP, BSG) & Talspiegel IFX waren stabil
- Subgruppe der Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch:
 - DAS 28 erhöht: 2,6 → 3,7 (RA, PsA)
 - BASDAI erhöht: 4,0 → 5,6 (AS)
- 6 Patienten mit objektivierbaren UE: HWI (n = 2); Ausschlag (n = 2); orale Candidose (n = 1); Infusionsreaktion (n = 1);
- Dyspnoe (n = 4); Unwohlsein (n = 4); Stimmungsschwankungen (n = 3); Juckreiz (n = 2); Myalgie (n = 2); Benommenheit (n = 2); Diarrhoe (n = 2); Kopfschmerzen (n = 2); Parästhesie (n = 1); Palpitationen (n = 1) → „subjective health complaints“)

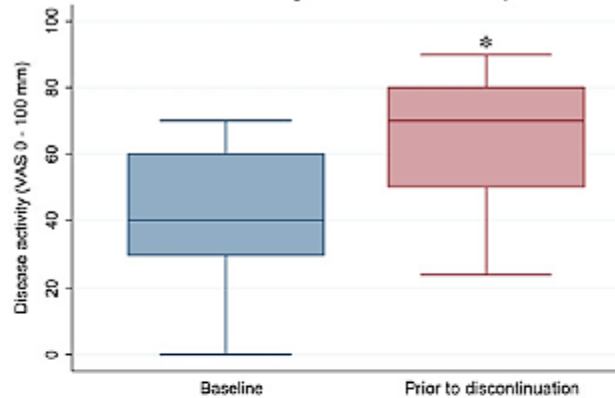
Adverse event*	Cumulative incidence (n = 192)†
Arthralgia	79 (41)
Fatigue	16 (8)
Pruritus	11 (6)
Myalgia	10 (5)
Skin rash	10 (5)
Influenza-like illness	9 (5)
Arthritis	7 (4)
Headache	7 (4)
Psoriasis exacerbation	7 (4)
Malaise	6 (3)
Coughing	5 (3)
Dry eyes	4 (2)
Dyspnea	4 (2)
Nausea	4 (2)
Paresthesia	4 (2)
Urinary tract infection	4 (2)
Respiratory tract infection	4 (2)
Diarrhea	3 (2)
Mood disturbance	3 (2)
Gastrointestinal symptoms	3 (2)
Oral candidiasis	2 (1)
Conjunctivitis	2 (1)
Dizziness	2 (1)
Erysipelas	2 (1)
Hypertension	2 (1)
Mouth ulcers	2 (1)
Rhinitis	2 (1)
Skin infection	2 (1)

Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

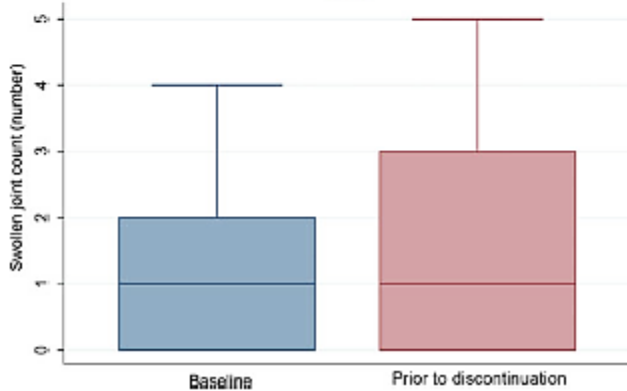
Druckschmerzhaft Gelenke



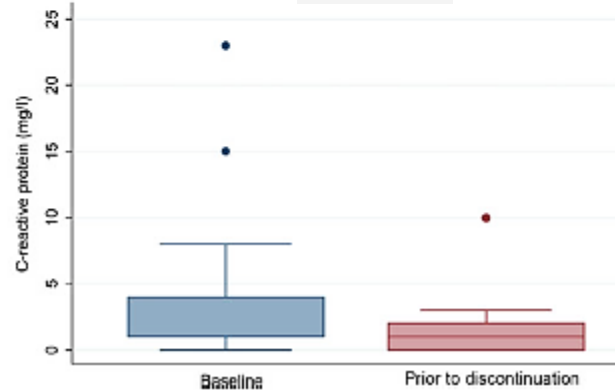
Patientenurteil zur Krankheitsaktivität



Geschwollene Gelenke

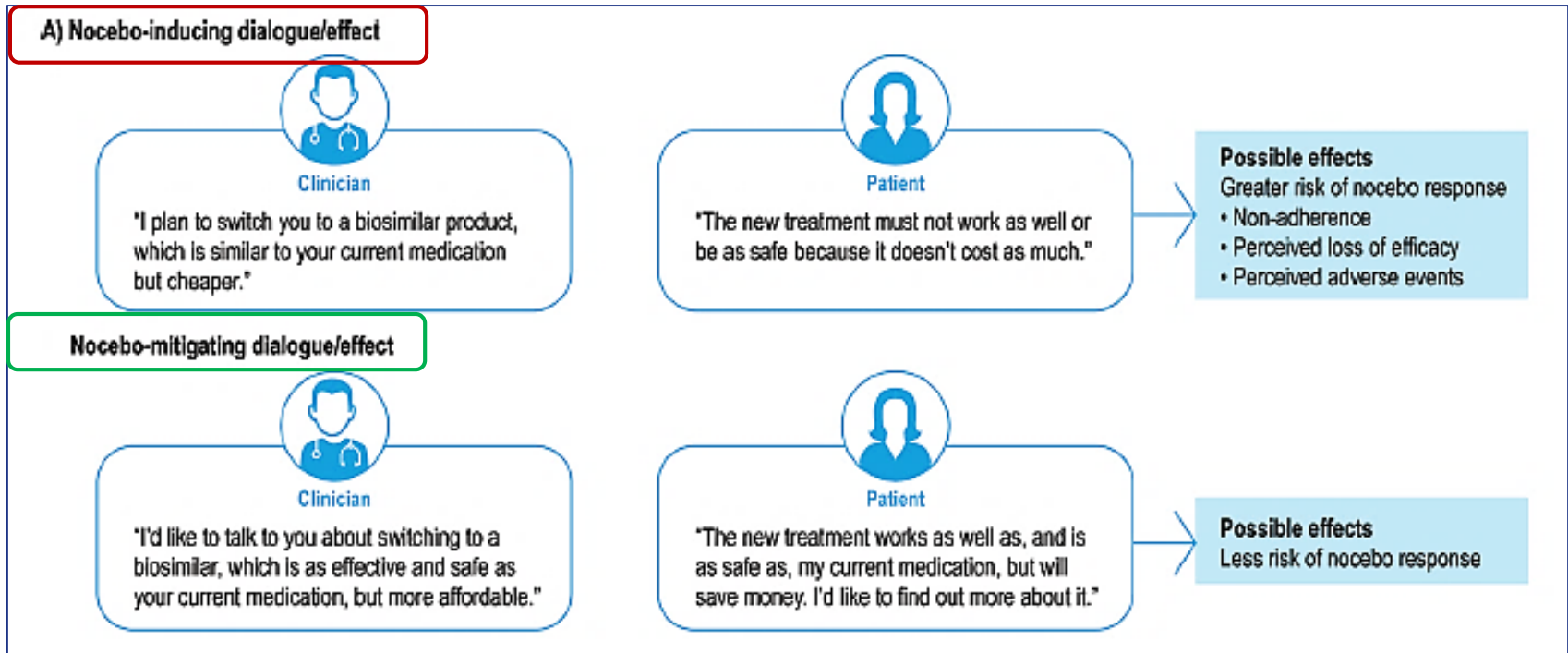


CRP

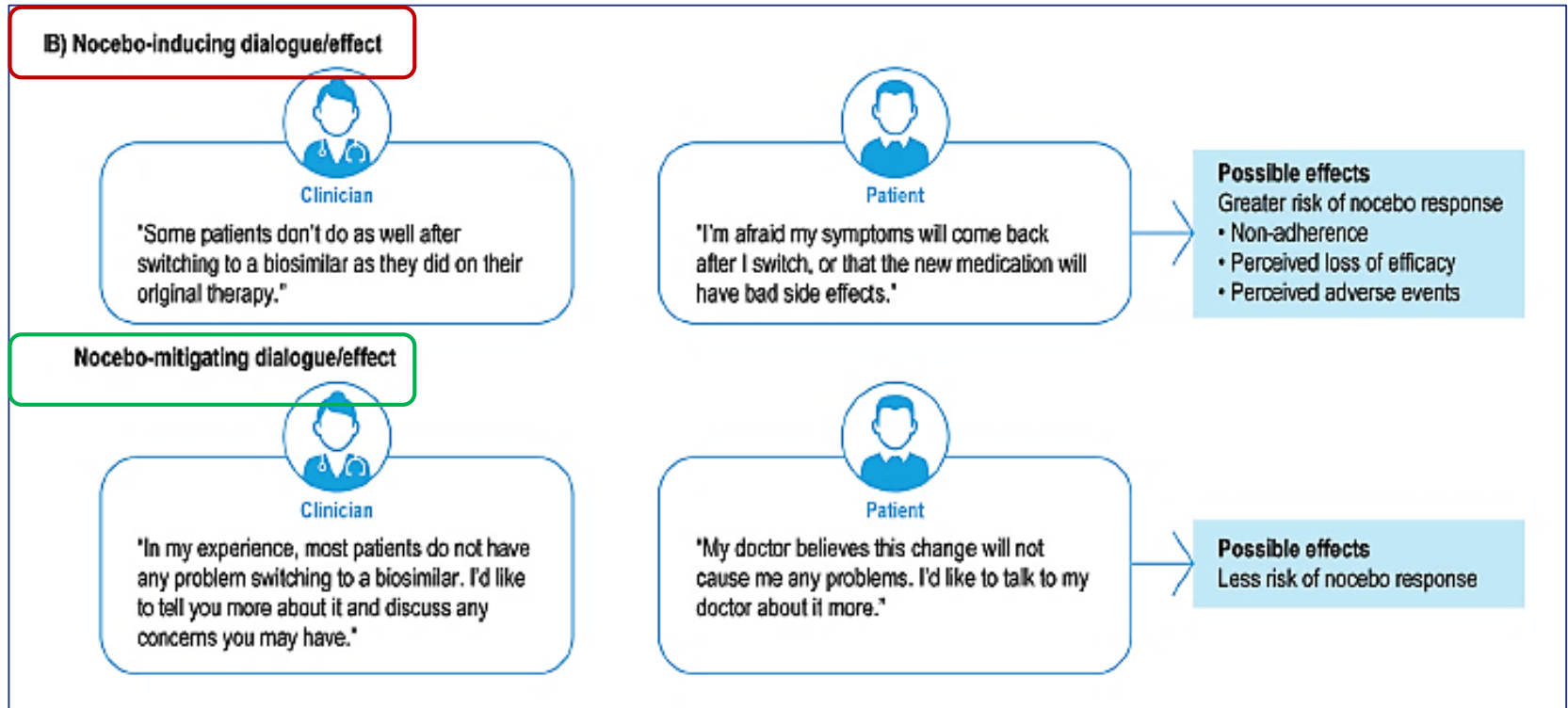


- DAS28 ↑
- Anzahl der geschwollenen Gelenke und CRP ↔
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke und Krankheitsaktivität nach Patientenurteil ↑

Nocebo-Effekte: Interaktion zwischen Arzt und Patient



Nocebo-Effekte: Interaktion zwischen Arzt und Patient





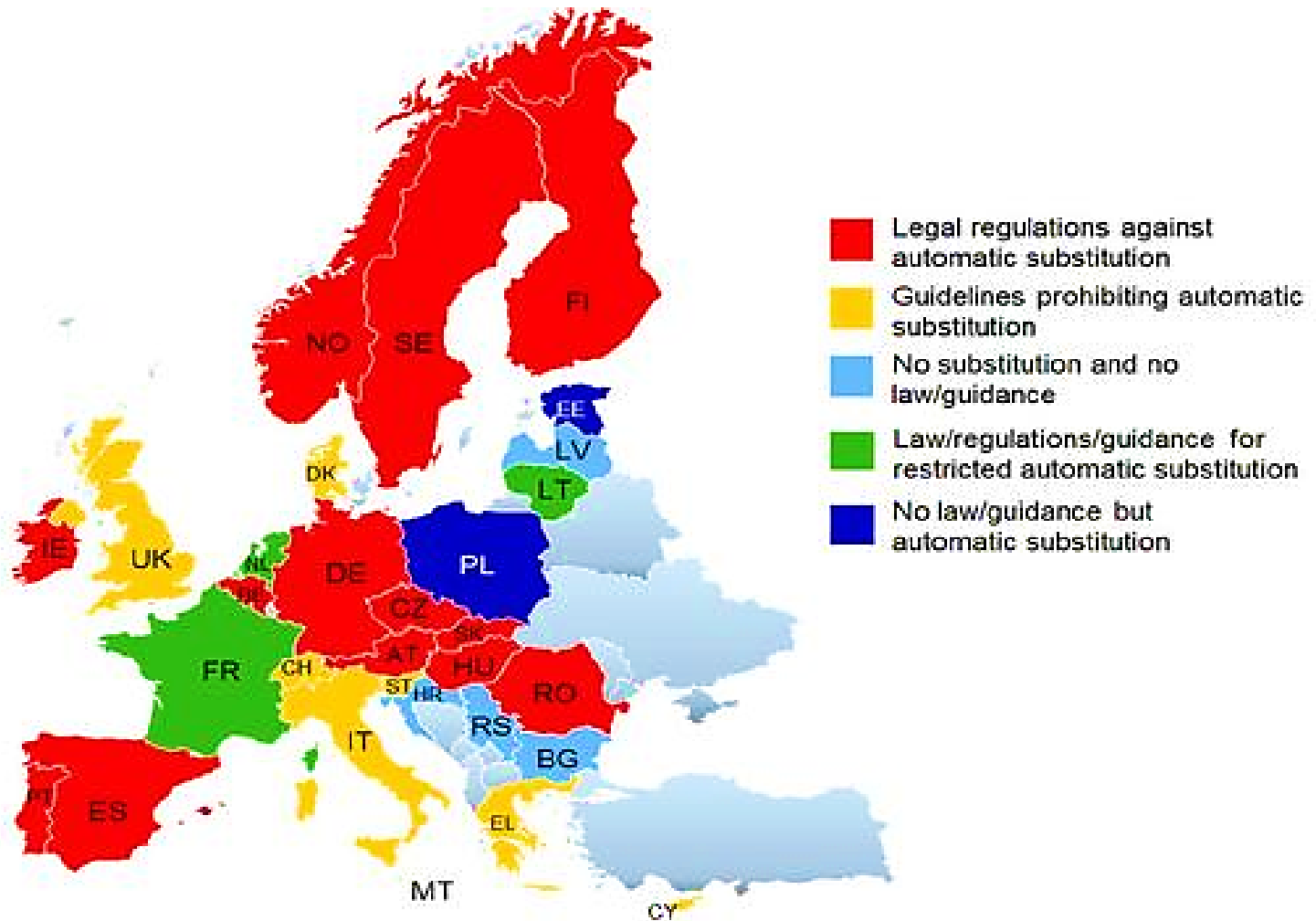
Biosimilars: Austauschbarkeit

**„Interchangeability“
=
Austauschbarkeit**

**Automatische Substitution
(„Aut-idem-Regelung“)**

**Switch/Switching/Transition
(ärztlich veranlasste
Umstellung)**

Automatische Substitution in Europa: Status Quo





Biosimilars: automatische Substitution

Wirkstoff	Arzneimittel	Anzuwenden ab
Epoetin alfa	Abseamed [®]	01.10.2011
	Binocrit [®]	
	Epoetin alfa Hexal [®]	
Epoetin zeta	Retacrit [®]	01.10.2011
	Silapo [®]	
Epoetin theta	Biopoin [®]	01.06.2015
	Eporatio [®]	
Filgrastim	Ratiograstim [®]	01.06.2015
	Tevagrastim [®]	
Filgrastim	Filgrastim Hexal [®]	01.06.2015
	Zarzio [®]	
Filgrastim	Accofil [®]	01.06.2015
	Grastofil [®]	
Infliximab	Inflectra [®]	01.06.2015
	Remsima [®]	
Interferon beta-1b	Betaferon [®]	01.10.2011
	Extavia [®]	



Automatische Substitution in Deutschland

Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)

Weitere wichtige Regelungen im GSAV

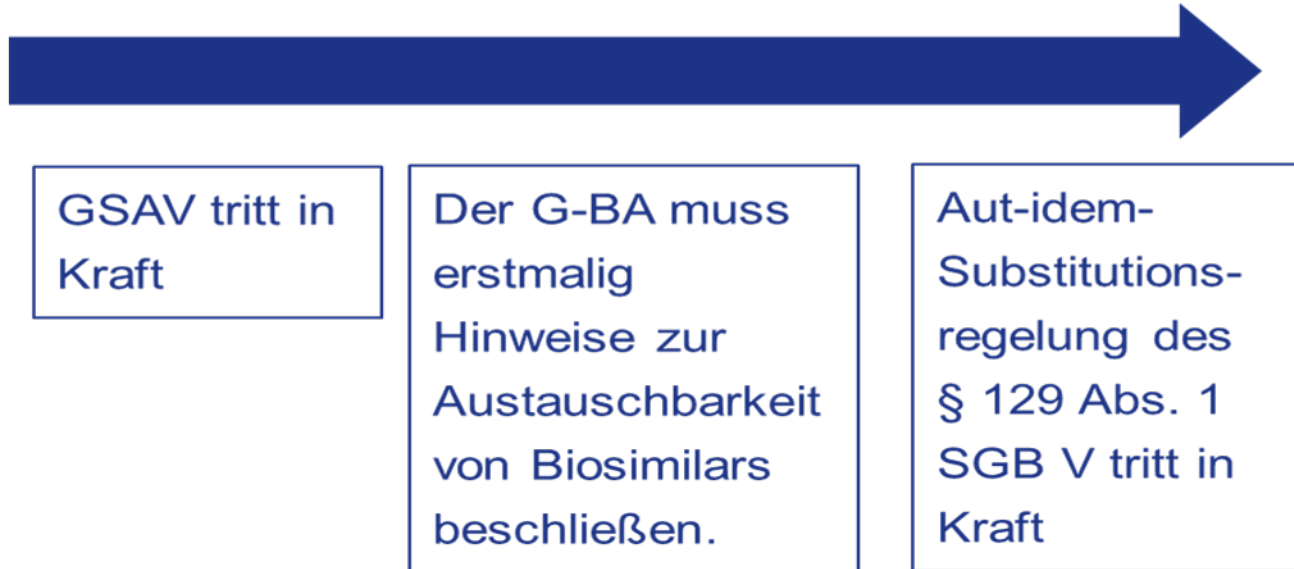
- Sog. **Biosimilars** ("ähnliche biologische Arzneimittel") sollen schneller in die Versorgung kommen. Dazu soll der G-BA in einer Richtlinie festlegen, welche Originalpräparate durch Biosimilars ausgetauscht werden sollen. Die Selbstverwaltung wird verpflichtet, feste Versorgungsziele mit Biosimilars zu vereinbaren.

→ Zur Förderung der Verordnung und Abgabe von Biosimilars werden in § 129 SGB V Regelungen zur Austauschbarkeit geschaffen.



GSAV ist am 16. August 2019 in Kraft getreten. Wie geht es jetzt weiter?

16. August 2019 **16. August 2020** **16. August 2022**



→ Gleiche Aminosäuresequenz = gleicher Wirkstoff



Automatische Substitution bei Biosimilars: Sind die Bedenken der AkdÄ berechtigt?

- austauschbar („interchangeable“) ≠ automatisch substituierbar
- Switch-Studien: bisher nur zu ärztlich begleiteter Transition
- Automatische Substitution ist in der EU: in keinem MS explizit erlaubt
- Bewertung von Biosimilars bezüglich zugelassener Indikation, Darreichungsform, Packungsgröße
- Ausführliche Patienteninformation und –beratung
- Nocebo-Phänomene durch die Umstellung: Verunsicherung der Patienten und Gefährdung der Adhärenz
- Unterschiedliche Applikationssysteme: Probleme bei der Selbstapplikation
- Quelle für potenzielle Medikationsfehler: Multiple, unkontrollierte Umstellungen aufgrund wechselnder Rabattverträge
- Engmaschige klinische Überwachung nach einer Umstellung empfohlen
- Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen unter der Anwendung biologischer Arzneimittel



Biosimilars: Pharmakovigilanz

- Europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie (EMA/873138/2011): eindeutige Dokumentation nur mit Handelsbezeichnung und Chargenbezeichnung
- Nachverfolgbarkeit aufgrund der inhärenten Chargenvariabilität für alle biologische 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 Arzneimitteln 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.

Meldung von Nebenwirkungen:

<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>



Biosimilars: Verordnung

- Ein Biologikum ist **eindeutig identifizierbar** nur durch Angabe der Handelsbezeichnung und des pU.
- Für alle Biologika ist eine Wirkstoffverordnung **nicht ausreichend** für eine eindeutige Identifikation.

CAVE: unklare Verordnung (keine Belieferung nach § 17 (5) ApBetrO)

- Patentgeschützte Biologika: **Original versus Reimporte** bzw. unterschiedliche **Darreichungsformen**
- Biosimilarfähige Präparate: **Original versus Biosimilars** sowie **Biosimilar versus Biosimilars**



Fazit (1/2)

- Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ist die *pharmakologische und die klinische Bioäquivalenz* zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel belegt.
- *Funktionell nicht relevante Unterschiede* (Mikrovariabilität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels.
- *Extrapolation ist keine Zulassungsvereinfachung für Biosimilars*, sondern ein wissenschaftlich begründeter Prozess zur Qualitätssicherung biologischer Referenzarzneimittel bei Produktionsänderungen oder Zulassung neuer Darreichungsformen.
- 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 Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.
- *Bedenken* gegen Biosimilars sind i. d. R. nicht wissenschaftlich begründet und *nicht berechtigt*.



Fazit (2/2)

- Biosimilars können daher wie ihre Referenzarzneimittel eingesetzt werden, bei *Neueinstellung* sowie bei *Umstellung* bereits mit Biologika behandelter Patienten.
- Bei der Verordnung von Biosimilars sind die *Zulassung* für die zu behandelnde Erkrankung, die Verfügbarkeit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke und einer geeigneten Darreichungsform zu beachten.
- Die Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Nebenwirkungen von biologischen Arzneimitteln durch Angabe von Wirkstoff und *Handelsname* und *Chargenbezeichnung*.
- Ausführliche *Patienteninformation und –beratung* bei Biosimilars sind das einzige wirksame Instrument gegen Nocebo-Effekte.
- Ab 2022 ist eine automatische Substitution für Biologika und Biosimilars gesetzlich vorgesehen, die vermehrt zu Nocebo-Effekten führen und die Therapieadhärenz gefährden könnte. Daten dazu liegen nicht vor, weil automatische Substitution in keinem Mitgliedsstaat der EU regelhaft stattfindet. Zu erwarten sind:
Verunsicherung der Patienten; Probleme bei der Selbstapplikation aufgrund unterschiedlicher Applikationssysteme; multiple, unkontrollierte Umstellungen aufgrund wechselnder Rabattverträge; Medikationsfehler; keine engmaschige klinische Überwachung nach einer Umstellung und keine Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen.



Unabhängige Informationen zu Biosimilars

<http://www.ema.europa.eu/en>
Human Regulatory > Biosimilar Medicines



Medicines Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Human regulatory

Overview Research and development Marketing authorisation
Post-authorisation Herbal products

Advanced therapies

[Biosimilars](#)

Compliance

Data on medicines (ISO IDMP standards)

Fees

Orphan designation

Paediatric medicines

Pharmacovigilance

Public health threats

Support for early access

Supporting SMEs

Biosimilar medicines

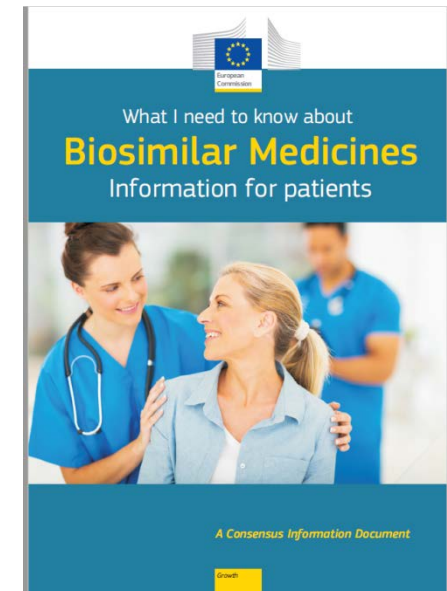
A **biosimilar** is a **biological medicine** highly similar to another already approved **biological medicine** (the 'reference medicine'). Biosimilars are approved according to the same standards of pharmaceutical quality, safety and efficacy that apply to all **biological medicines**. The European Medicines Agency (EMA) is responsible for evaluating the majority of applications to market biosimilars in the European Union (EU).

Biological medicines offer treatment options for patients with **chronic and often disabling conditions** such as diabetes, autoimmune disease and cancers.

Biological medicines contain **active substances** from a biological source, such as **living cells or organisms** (human, animals and microorganisms such as bacteria or yeast) and are often produced by cutting-edge technology.

Most **biological medicines** in current clinical use contain **active substances** made of **proteins**. These can differ in size and structural complexity, from simple proteins like insulin or growth hormone to more complex ones such as coagulation factors or monoclonal antibodies.

Examples of types of proteins in biological medicines approved in the EU



WAS FÜR ARZNEIMITTEL SIND BIOSIMILARS?

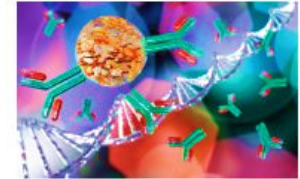


Foto: © ustas / Fotolia

LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

Sie möchten wissen, was man unter dem schwierigen, englischen Begriff *Biosimilars* versteht? In dieser Kurzinformation erfahren Sie, was Biosimilars sind, wann diese Nachfolgemittel zum Einsatz kommen und warum sie genauso wirksam und sicher sind wie die schon seit Jahren verfügbaren Arzneimittel.

- **Biosimilars:** Das sind die Nachfolgemittel von bereits vorhandenen biologischen Arzneimitteln – den *Biologika*. Der Nachbau biologischer Arzneimittel ist etwas schwieriger. Hier gibt es einige Besonderheiten.

Auf einen Blick: Biosimilars

- Biologische Arzneimittel entstehen in lebenden Zellen und haben einen komplizierten Aufbau. Sie kommen zum Beispiel bei Krebs oder Rheuma zum Einsatz.
- Biosimilars sind sogenannte Nachfolgemittel der ursprünglichen biologischen Arzneimittel – den *Biologika*. Die Hersteller der Biosimilars müssen in Studien nachweisen, dass diese gleichwertig sind.
- Sie können ein Biosimilar nur nach ärztlicher Beratung und Absprache erhalten. Ein automatischer Austausch in der Apotheke ist derzeit nicht zulässig.

▶ WAS SIND BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL?

Biologika und *Biosimilars* sind Arzneimittel, die in lebenden Zellen erzeugt werden. Die Zellen bilden den Wirkstoff.

Sie kommen bei verschiedenen Erkrankungen zum Einsatz, wie etwa Krebs und dauerhaft entzündlichen Krankheiten des Darms oder der Gelenke.

Fast gleich, aber nicht ganz

Die meisten biologischen Arzneimittel sind Eiweiße. Sie bestehen aus vielen kleinen Bausteinen, die unterschiedlich angeordnet sind. Durch ihren komplizierten Aufbau sind natürliche Schwankungen bei der Herstellung völlig normal.

Das heißt: Der Inhalt einer Packung eines biologischen Wirkstoffs unterscheidet sich minimal von dem gleichen Wirkstoff, der etwa ein Jahr zuvor hergestellt wurde. Der später hergestellte Wirkstoff ist dem vorherigen zwar sehr ähnlich, jedoch nicht hundertprozentig gleich. Dies gilt für alle biologischen Arzneimittel – für Originale und Biosimilars.

Wie verbreitet sind Biosimilars?

In Europa wurde das erste Biosimilar im Jahr 2006 zugelassen. Derzeit sind etwa 60 Biosimilars erhältlich. Es handelt sich dabei zum Beispiel um Hormone wie Insulin bei Diabetes mellitus oder *monoklonale Antikörper*, die bei Krebs und dauerhaft entzündlichen Krankheiten zum Einsatz kommen können. In der Regel werden sie als Spritze oder als Infusion über einen Tropf verabreicht. Sie müssen ärztlich verordnet werden.

▶ WAS SIND NACHFOLGEMITTEL?

Wird ein neues Arzneimittel eines Herstellers erstmals zugelassen, darf zunächst nur dieser Hersteller dieses Arzneimittel vertreiben – niemand sonst. Man spricht von *Patentschutz*. Gesetze regeln dieses Vorgehen. Nach einem festgelegten Zeitraum von mehreren Jahren dürfen dann auch andere Hersteller dieses Arzneimittel vertreiben. In der Regel sind diese Nachfolgemittel kostengünstiger.

Es gibt unterschiedliche Arten von Nachfolgemitteln:

- **Generika:** Das sind chemisch hergestellte Medikamente, die Sie üblicherweise kennen, wie etwa Kopfschmerztabletten. Diese lassen sich leicht nachbilden und sind mit ihren Originalen identisch. So ist zum Beispiel ASS als Generikum für das bekannte Aspirin® vielfach in Apotheken erhältlich.



Biosimilars in der Pipeline: Februar 2020

- Medicines under evaluation by the CHMP, Stand: 07.02.20

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

Bevacizumab

Ranibizumab

Eculizumab

Eptacog alfa

Denosumab

Humaninsulin

Abatacept

Ustekinumab

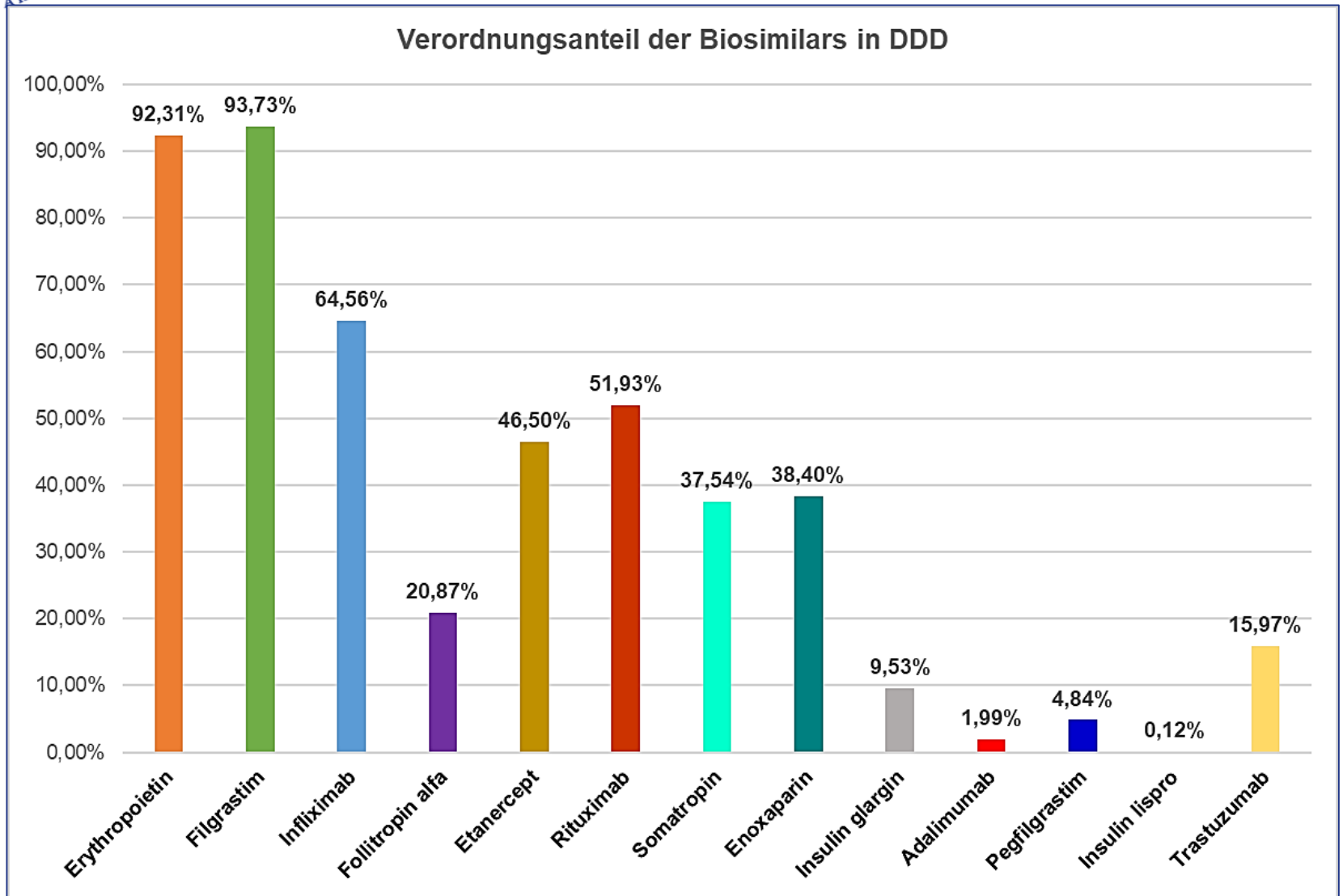
Quelle:

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

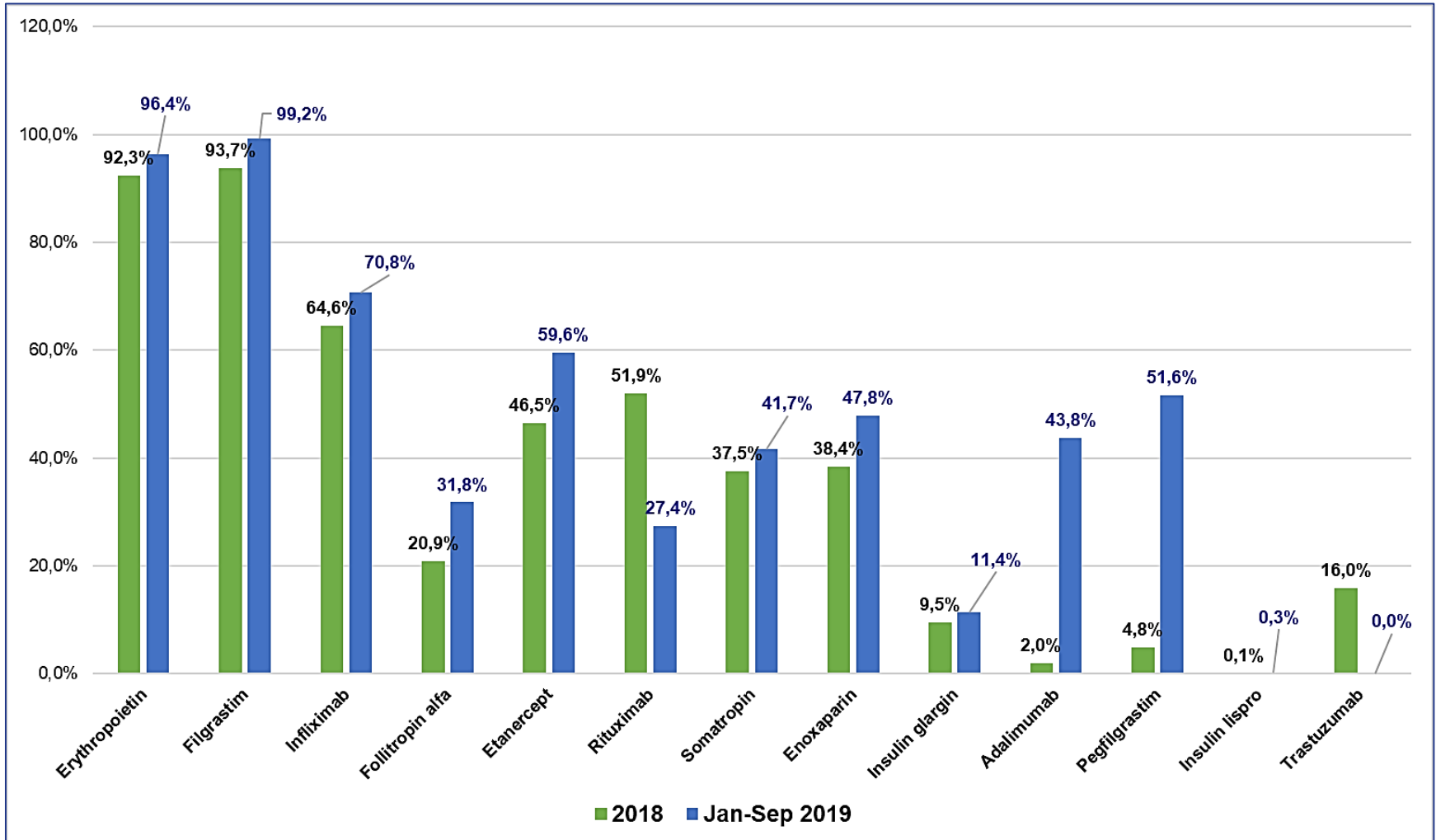
International non-proprietary name / Common Name	Therapeutic area ⁱ	Total number of applications
Abiraterone	Endocrine therapy	1
Apixaban	Antithrombotic medicines	1
Aripiprazole	Psycholeptics	1
Arsenic trioxide	Antineoplastic medicines	2
Azacitidine	Antineoplastic medicines	2
Azathioprine	Immunosuppressants	1
Bevacizumab ←	Antineoplastic medicines	2
Etanercept ←	Immunosuppressants	1
Fampridine	Other nervous system medicines	1
Insulin aspart ←	Medicines used in diabetes	2
Ioflupane (123I)	Diagnostic radiopharmaceuticals	1
Lenalidomide	Immunosuppressants	1
Melphalan	Antineoplastic medicines	1
Methylthionium chloride	Diagnostic medicines	1
Pegfilgrastim ←	Immunostimulants	1
Rituximab ←	Antineoplastic medicines	3
Teriparatide ←	Calcium homeostasis	3
Tigecycline	Antibacterials for systemic use	1
Trastuzumab ←	Antineoplastic medicines	2

Regionale Arzneimittelvereinbarungen für das Jahr 2018

Verordnungsmindestquoten KVHB: Biosimilars



Biosimilars: 2018 *versus* Jan-Sep 2019



**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!**

www.akdae.de



[@akdae_news](https://twitter.com/akdae_news)