



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

Dr. Stanislava Dicheva-Radev

Hamburg, den 19. September 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 Vortragstätigkeiten von ADKA und Ärztekammern
- Autorin eines Kapitels des Arzneiverordnungs-Reports 2018-2020
- Mitarbeit am Innovationsreport der TK und Universität Bremen



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



Generika

Ablauf Patent- und Schutzrechte

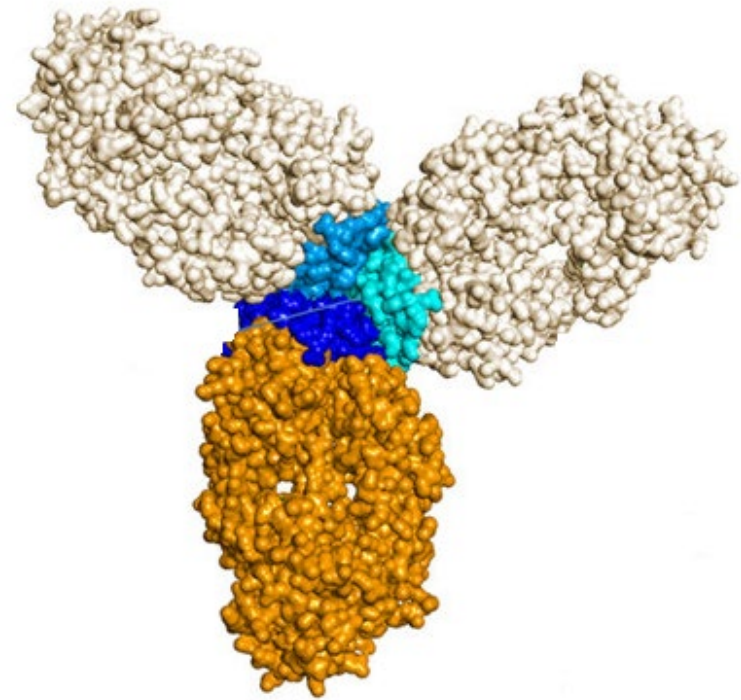
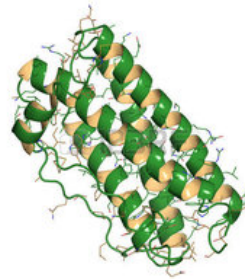
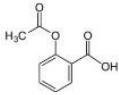


Biosimilars

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

Generika versus Biosimilars



Acetylsalicylsäure

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

Filgrastim

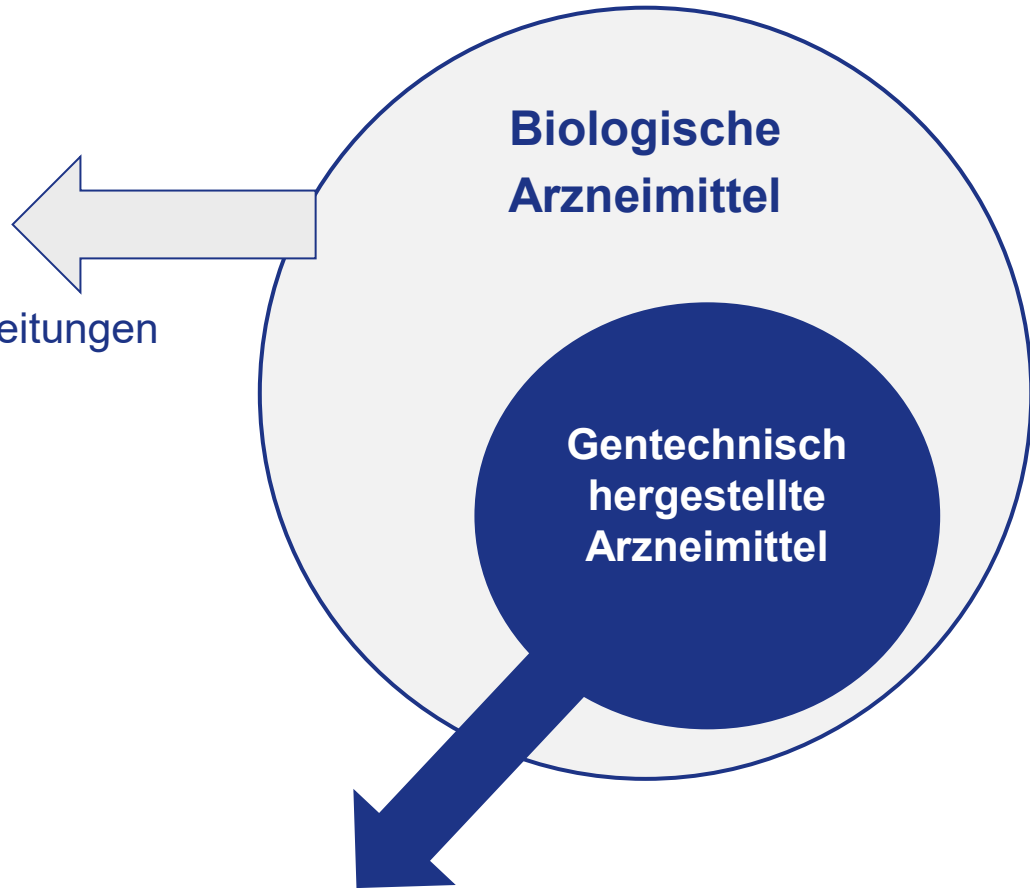
- 18,8 kDa
- 175 Aminosäuren
- Herstellung in Bakterien (E. coli)
- Wirkung ausschließlich durch Rezeptorbindung

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.
- 296 Arzneimittel mit 246 Wirkstoffen¹

→ **Originalbiologika & Biosimilars**



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)

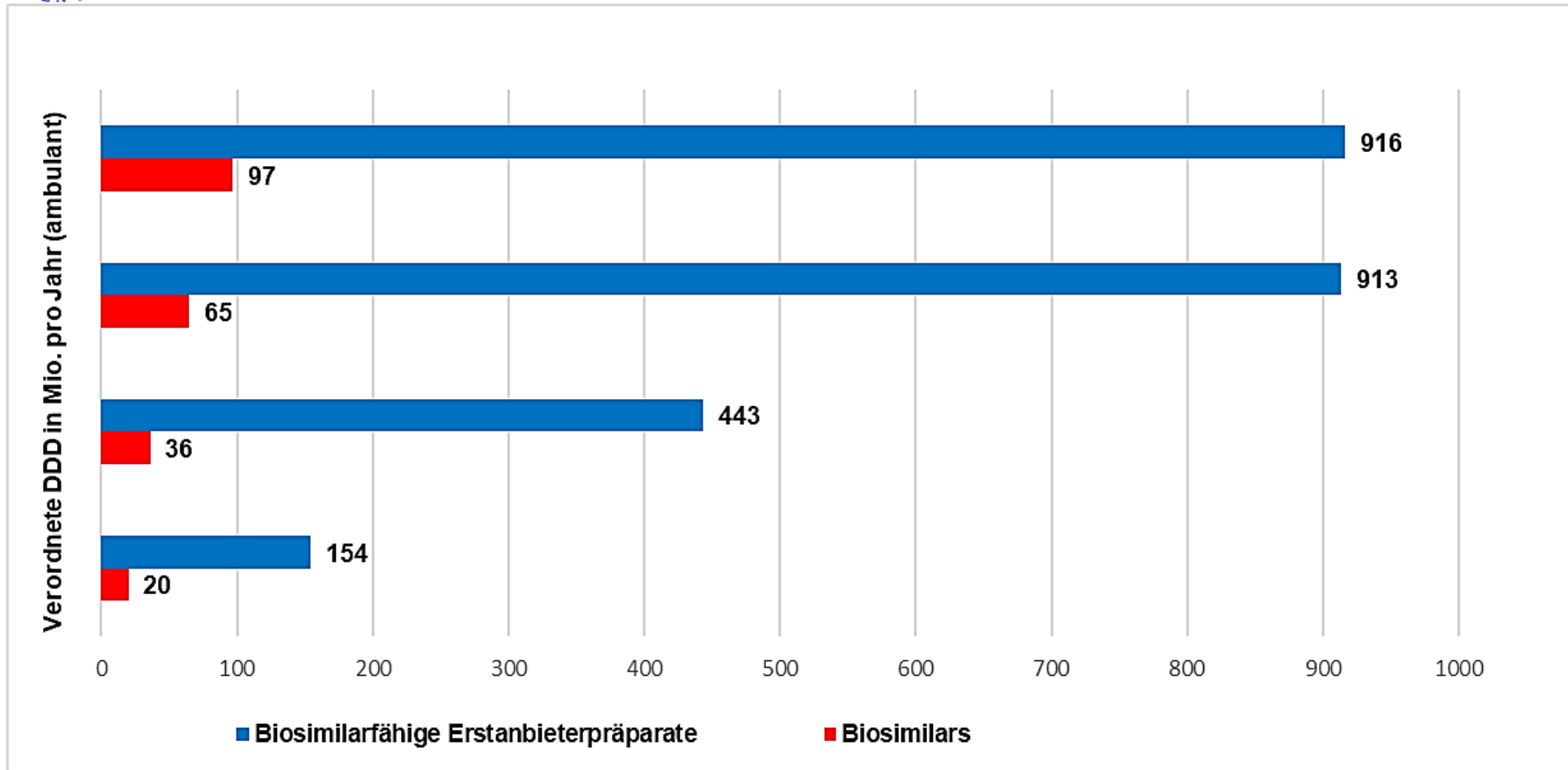
Interferon beta-1b: Extavia® (Novartis) und Betaferon® (Bayer)



Biosimilars: Bedenken und kontroverse öffentliche Diskussion

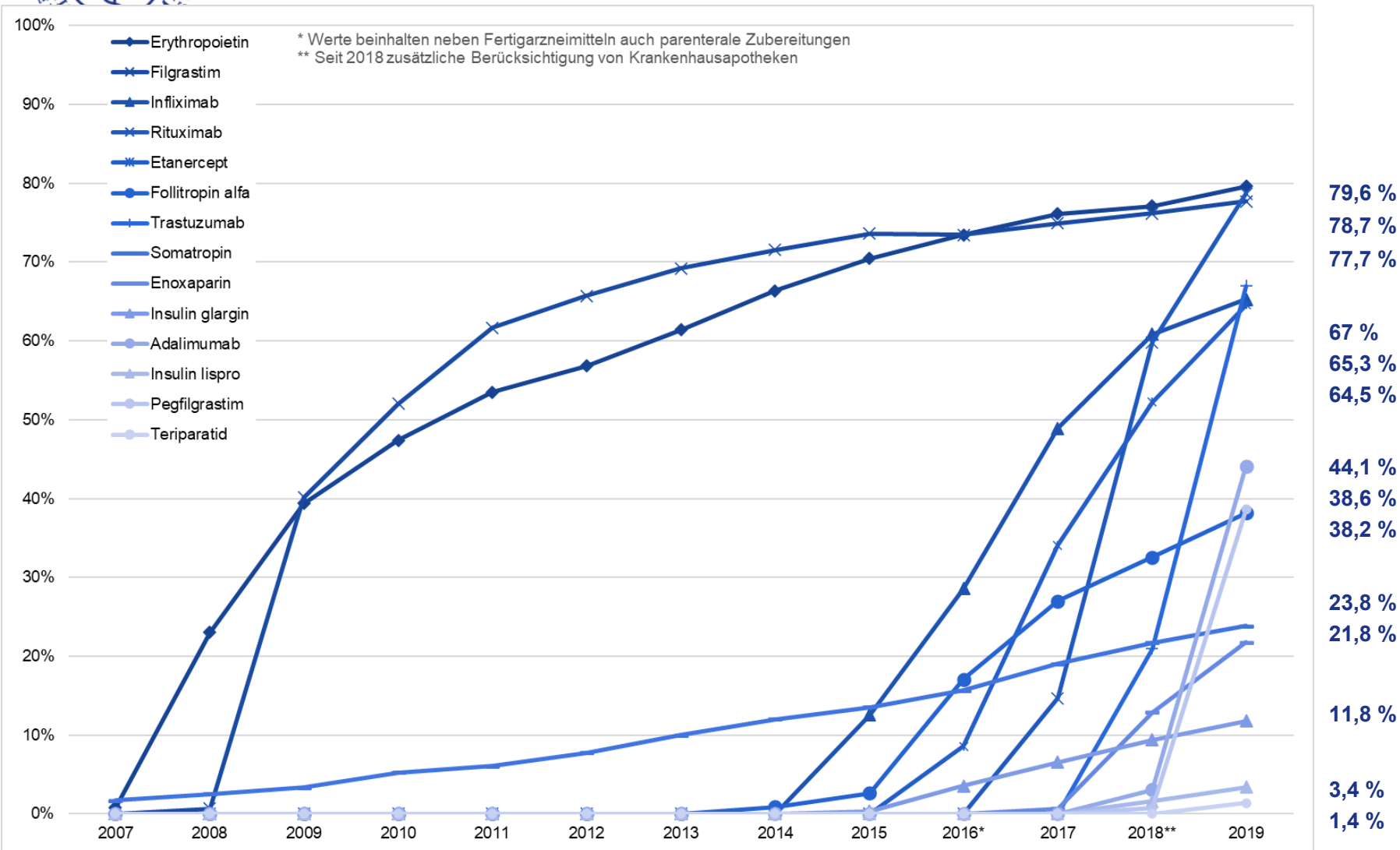
- Niedrigere Preise: Einsparungen sind möglich, werden aber nicht realisiert.
- Biosimilars sind seit 2006 verfügbar, werden aber nicht so häufig wie die Altoriginale verordnet.
- Bedenken bezüglich der Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Biosimilars.
- Gezielte Desinformation von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



- [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“](#)



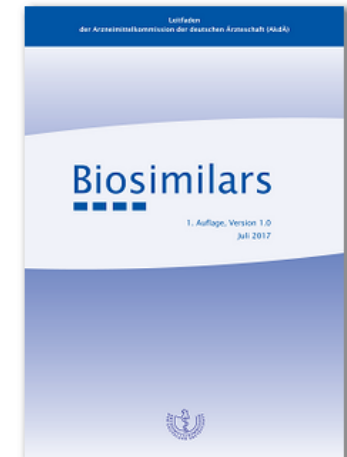
[Home](#) ▶ [Arzneimitteltherapie](#) ▶ [Leitfaden der AkdÄ](#) ▶ [Leitfaden: Biosimilars](#)

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\)](#)

59 zugelassene Biosimilars zum 15.09.2020



Infliximab

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

Etanercept

Benepali[®], Erelzi[®]

Adalimumab

Amgevita[®], Amsparity[®],
Halimatoz[®], Hefiya[®],
Hyrimoz[®], Hulio[®],
Idacio[®], Imraldi[®]

Filgrastim

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

Pegfilgrastim

Cegfila[®], Fulphila[®],
Grasustek[®], Pelgraz[®],
Pelmeg[®], Udenyca[®],
Ziextenzo[®]

Rituximab

Blitzima[®], Ritemvia[®], Riximyo[®],
Rixathon[®], Ruxience[®], Truxima[®]

Bevacizumab

Aybintio[®], Mvasi[®], Zirabev[®]

Trastuzumab

Herzuma[®], Ogivri[®], Ontruzant[®],
Kanjinti[®], Trazimera[®],
Zercepac[®]

Insulin glargin

Abasaglar[®], Semglee[®]

Insulin lispro

Insulin lispro Sanofi[®]

Insulin aspart

Insulin aspart Sanofi[®]

Epoetin alfa/zeta

Abseamed[®],
Binocrit[®], Epoetin
alfa Hexal[®],
Retacrit[®], Silapo[®]

Somatropin

Omnitrope[®]

Follitropin alfa

Ovaleap[®], Bemfola[®]

Teriparatid

Movymia[®], Terrosa[®]

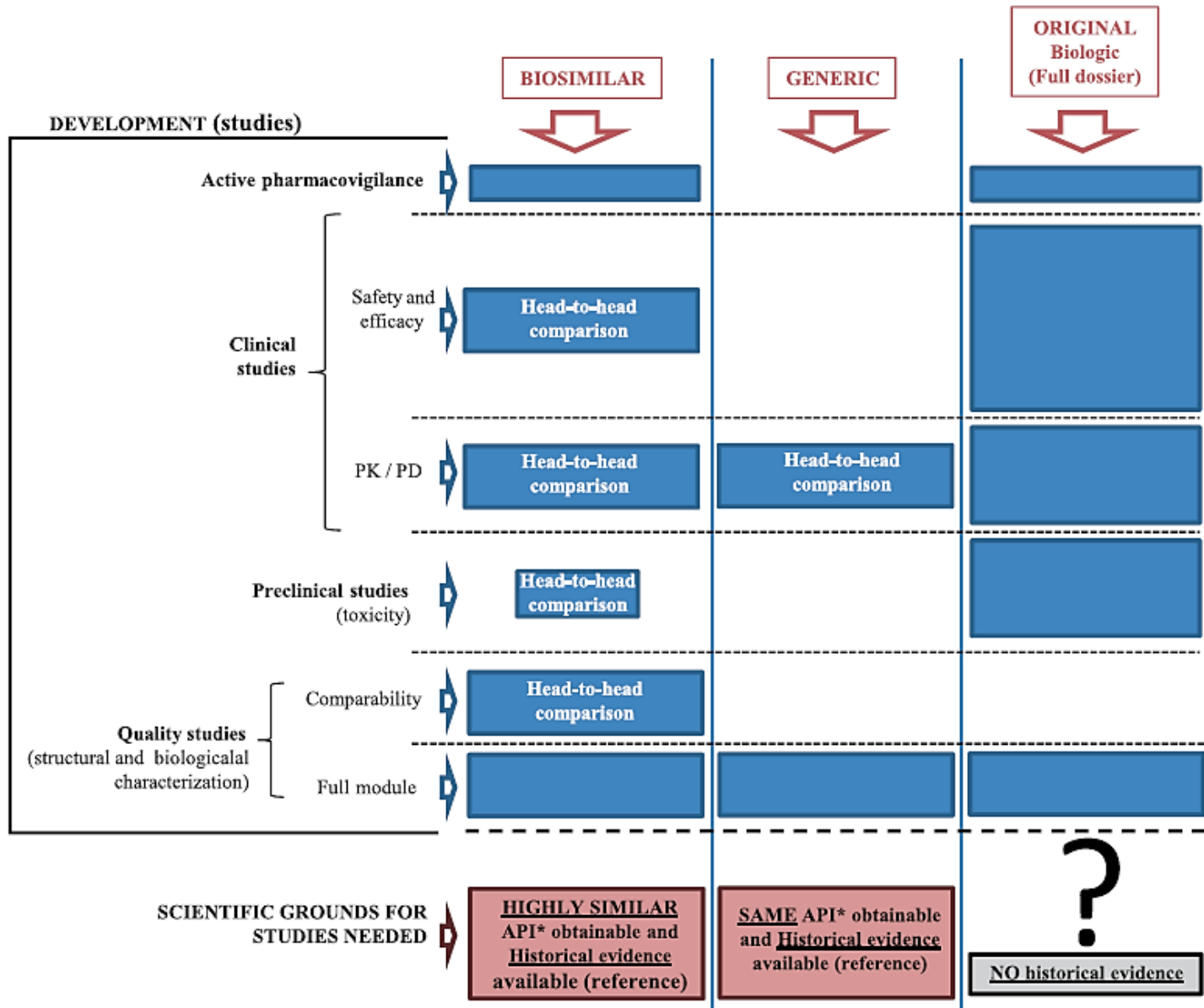
Enoxaparin natrium

Inhixa[®],
*Enoxaparin Becat[®],
*Hepaxane[®],
Crusia[®]

Quelle: EMA, EC; Stand: 15.09.2020

Weiß: in D noch nicht in den Markt eingeführt (n=8),
Stand: 15.09.2020, Quelle: Lauer-Taxe

Zulassung von Biologika vs. Biosimilars



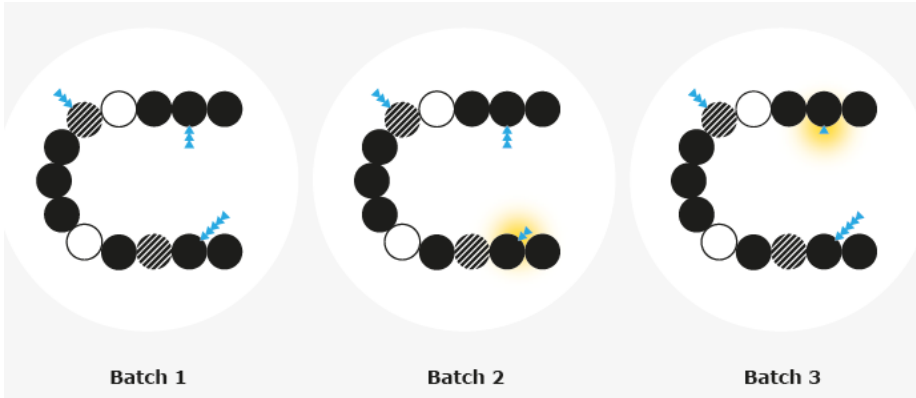


Bedenken gegen Biosimilars



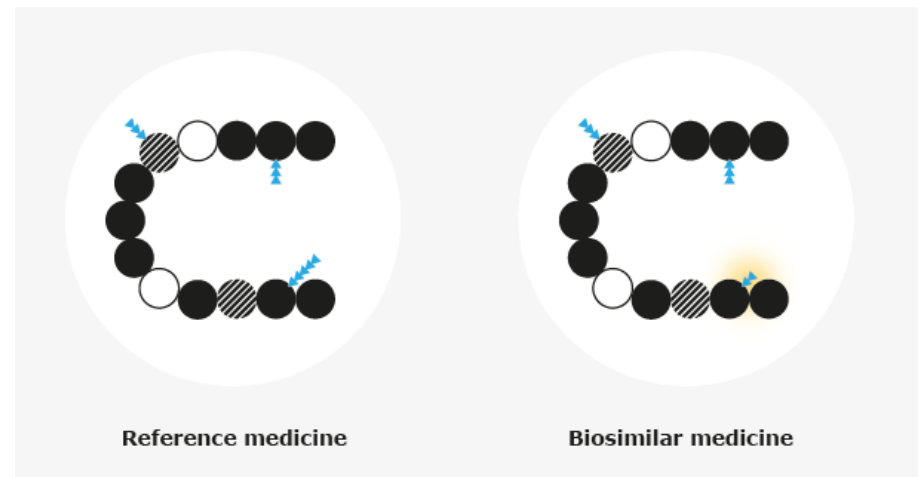
Biosimilars: Bedenken berechtigt?

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



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

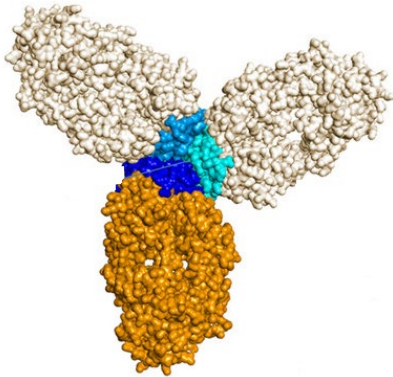
- **Produktspezifische Variabilität zwischen Biosimilars und Referenzarzneimitteln**



Biosimilars: Extrapolation

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

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

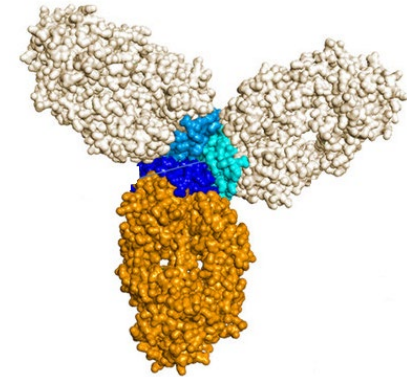


Gesamtheit der Evidenz

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



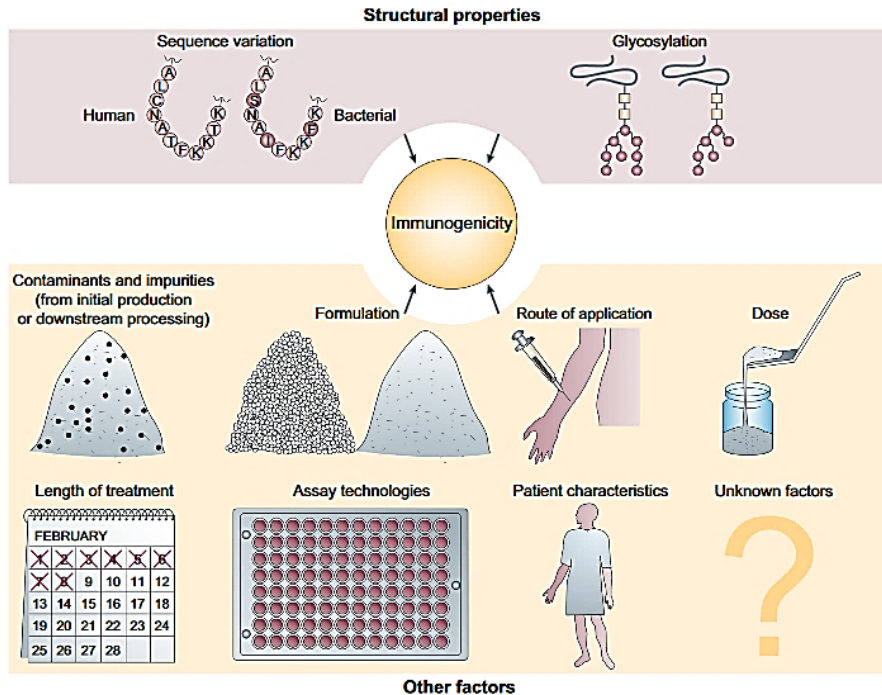
Adalimumab-Referenzarzneimittel
(Humira[®])



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



Arzneimittelfaktoren

- Expressionssystem (E. coli *versus* CHO, chimär *versus* humanisiert)
- Posttranslationale Modifikationen
- Verunreinigungen, Kontaminationen, Aggregationen

Behandlungsfaktoren

- Wirkmechanismus
- Applikationsweg (s.c. *versus* i.m. *versus* i.v.)
- Häufigkeit der Verabreichung (einmalig *versus* 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)



Austauschbarkeit und Behandlung mit Biosimilars



Biosimilars: Austauschbarkeit

**„Interchangeability“
=
Austauschbarkeit**

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

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

Biosimilars: Switching

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten- | Studien- design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse |
|------------------------|------|---|--|---|---|
| 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 vorhanden
- häufig bereits in den Zulassungsstudien untersucht
- Switch bei Änderungen des Herstellungsverfahrens
- Switches zwischen unterschiedlichen Biologika



Biosimilars: Switching

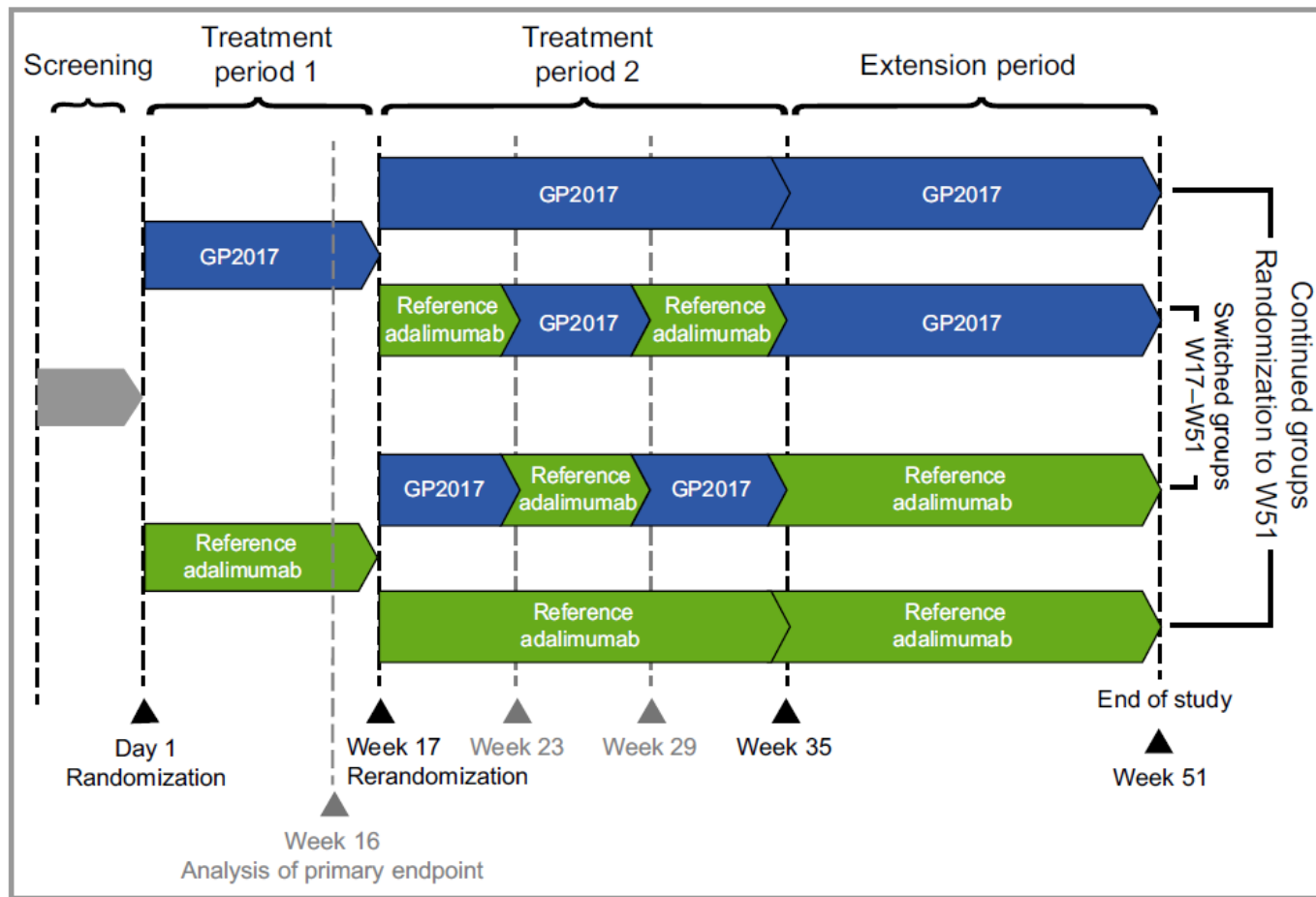


Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?

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.

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

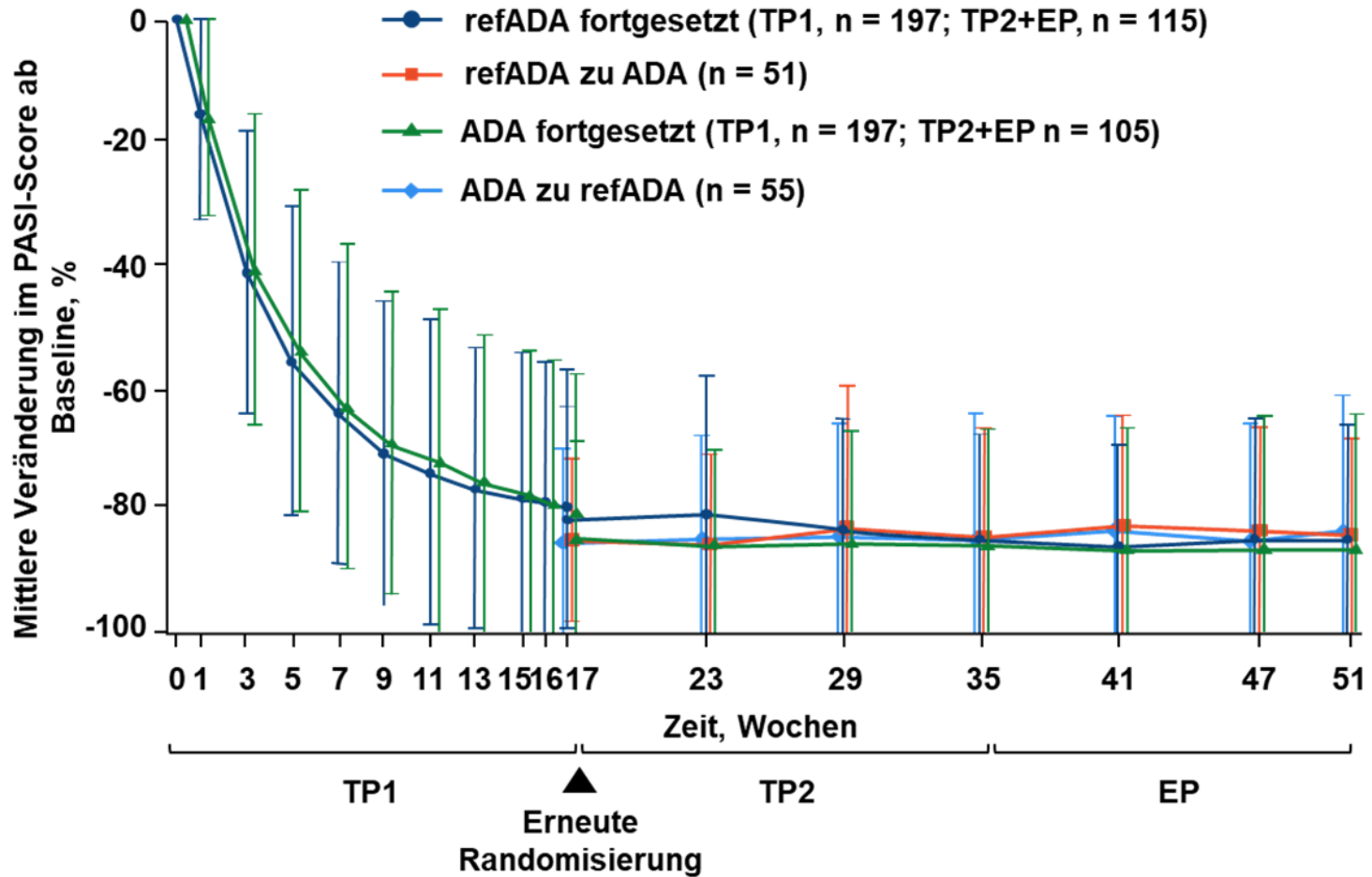
A. Blauvelt¹, J.-P. Lacour,² J.F. Fowler Jr,³ J.M. Weinberg,⁴ D. Gospodinov,⁵ E. Schuck,⁶ J. Jauch-Lembach,⁶ A. Balfour⁶ and C.L. Leonardi⁷



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

ADACCESS-Studie: Wirksamkeit

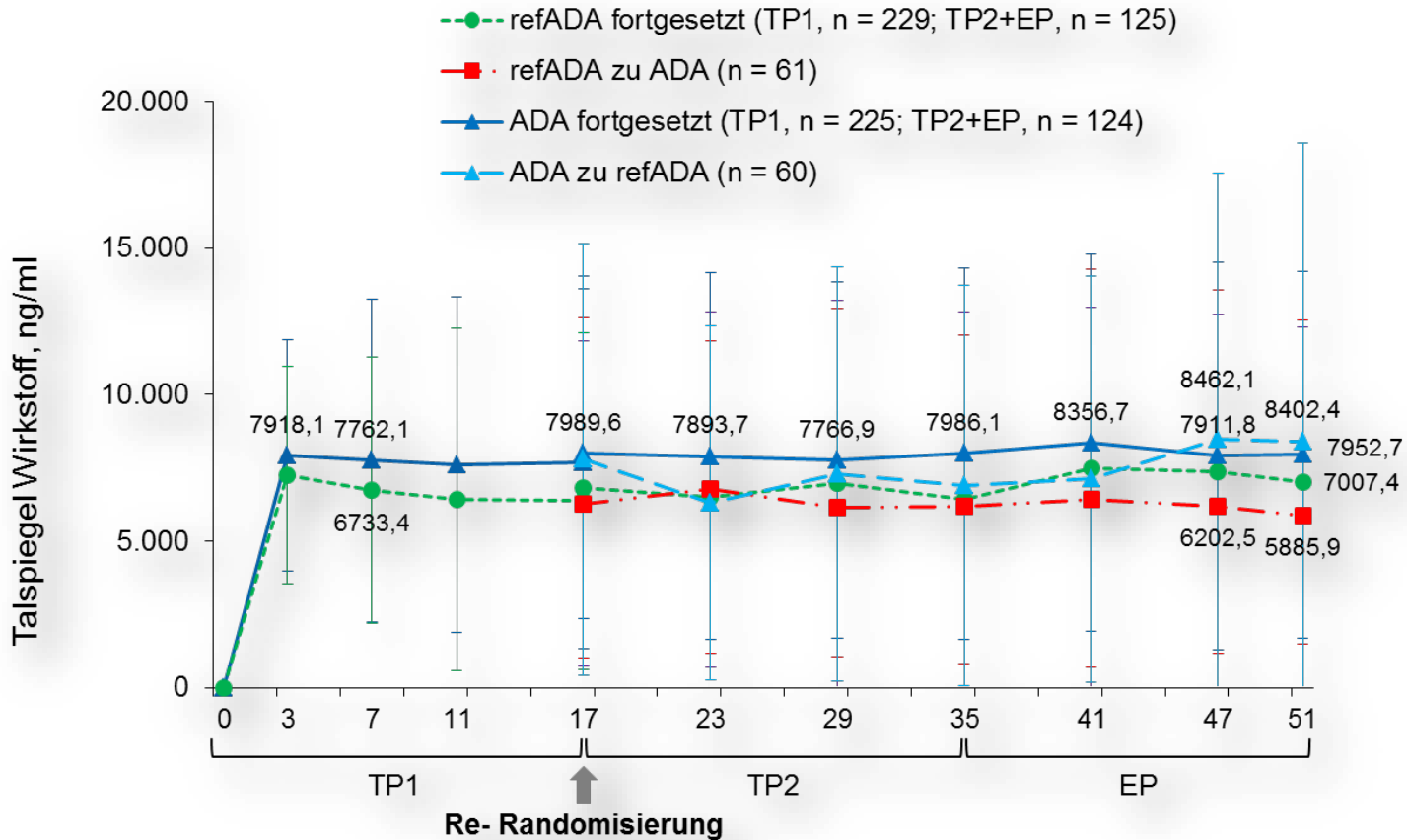
Endpunkte: Ansprechen: PASI, Änderung des PASI



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 geswitchten 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 Studies

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.

Key Points

Switching from a reference biologic to a biosimilar with more limited patient access to biologics, biosimilars increase the number of patients on biologic medicines without a need for additional resources.

Prescribing a biosimilar drug for patients naive to biologic medicines 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?

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

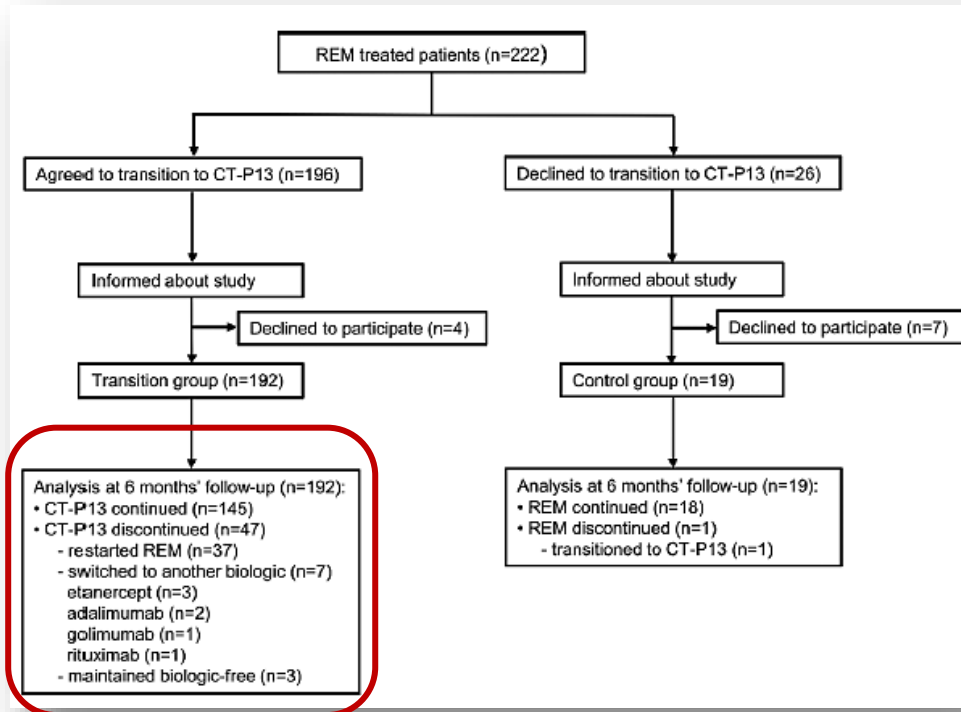
| | Open-Label Studies | | Double-Blinded Studies | |
|-----------------------------------|---------------------|--|------------------------|--|
| | Median (Range) % | Number of Studies Reporting Outcome | Median (Range) % | Number of Studies Reporting Outcome |
| ADA development | 12.65 (2.3-65.9) | 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

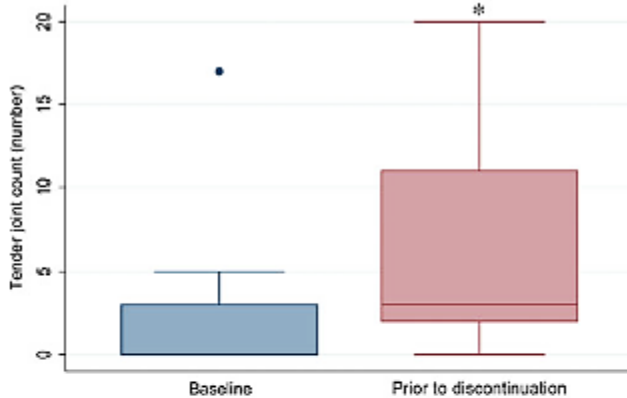
Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

- 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“)

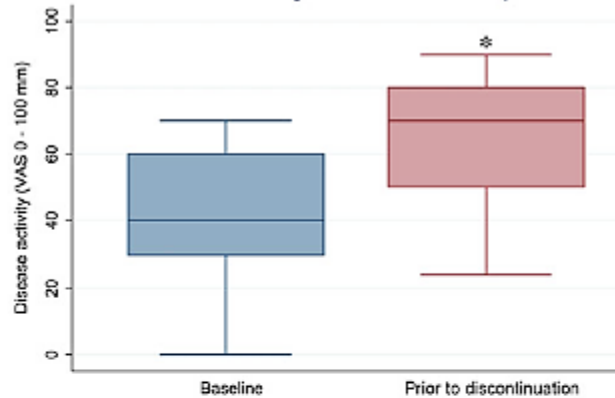
| Adverse event* | Cumulative incidence (n = 192)† |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Arthralgia | 79 (41) |
| Fatigue | 16 (8) |
| Pruritus | 11 (6) |
| Myalgia | 10 (5) |
| Skin rash | 10 (5) |
| Influenza-like illness | 9 (5) |
| Arthritis | 7 (4) |
| Headache | 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?

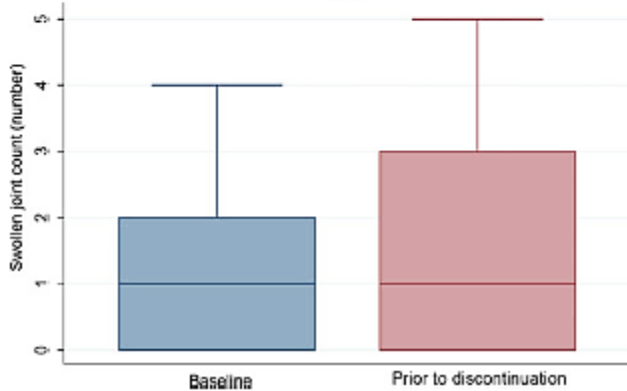
Druckschmerzhaft Gelenke



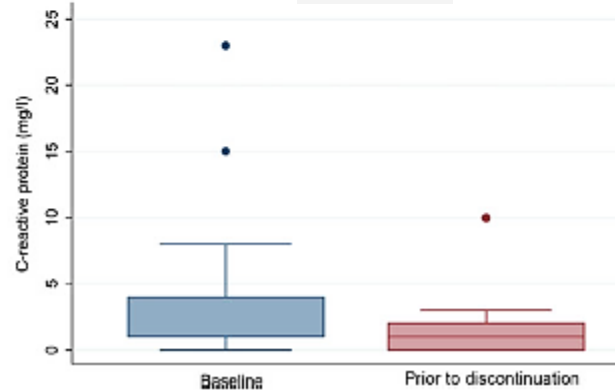
Patientenurteil zur Krankheitsaktivität



Geschwollene Gelenke



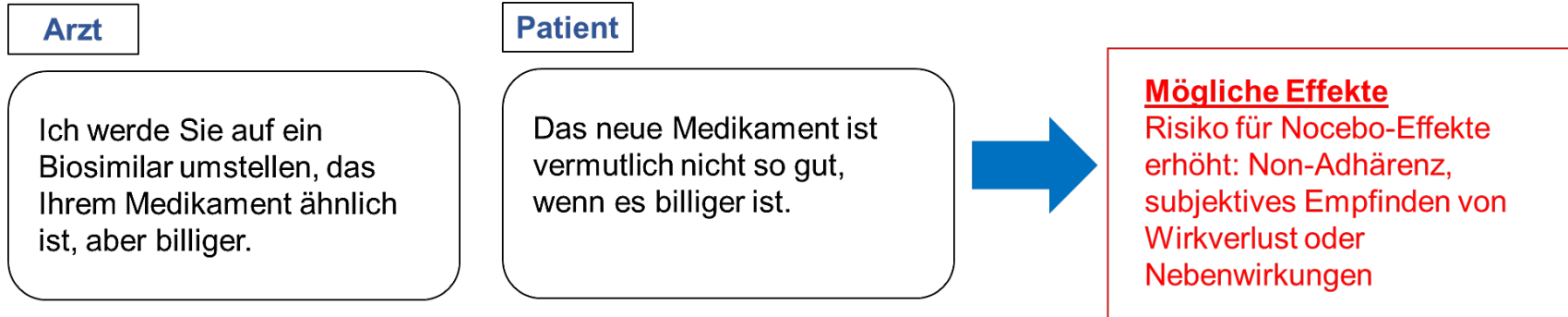
CRP



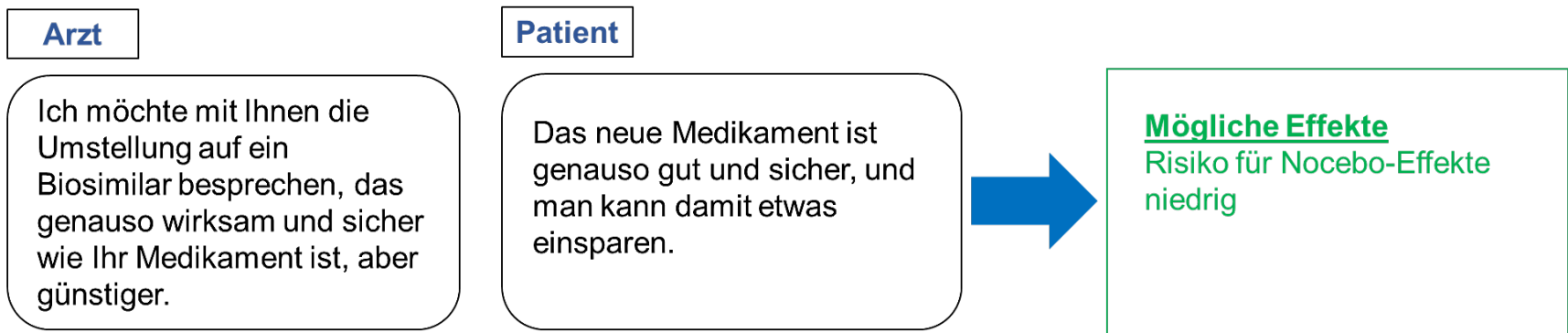
- DAS28 ↑
- Anzahl der geschwollenen Gelenke und CRP ↔
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke und Krankheitsaktivität nach Patientenurteil ↑

Nocebo-Effekte: Interaktion zwischen Arzt und Patient

Nocebo-induzierende Kommunikation



Nocebo-limitierende Kommunikation



Nocebo-Effekte: Interaktion zwischen Arzt und Patient

Nocebo-induzierende Kommunikation

Arzt

Wir sollten mal über die Umstellung auf ein Biosimilar nachdenken. Biosimilars sind ganz neue Arzneimittel, da weiß man noch nicht so viel darüber.

Patient

Mein Arzt möchte mich auf ein neues Medikament umstellen, über das er nichts weiß. Ich sollte sicher nicht wechseln.



Mögliche Effekte

Risiko für Nocebo-Effekte erhöht: Non-Adhärenz, subjektives Empfinden von Wirkverlust oder Nebenwirkungen

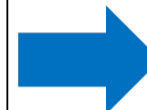
Nocebo-limitierende Kommunikation

Arzt

Ich denke, dass Sie von der Umstellung auf ein Biosimilar profitieren können. Biosimilars sind gut in Studien untersucht, hier ist eine Informationsbroschüre für Sie dazu.

Patient

Mein Arzt glaubt, der Wechsel gut für mich ist.



Mögliche Effekte

Risiko für Nocebo-Effekte niedrig

Nocebo-Effekte: Interaktion zwischen Arzt und Patient

Nocebo-induzierende Kommunikation

Arzt

Manche Patienten kommen mit der Umstellung auf ein Biosimilar nicht zurecht.

Patient

Ich habe Angst, dass mit dem neuen Medikament die Beschwerden wieder kommen oder dass ich schlimme Nebenwirkungen bekomme.



Mögliche Effekte

Risiko für Nocebo-Effekte erhöht: Non-Adhärenz, subjektives Empfinden von Wirkverlust oder Nebenwirkungen

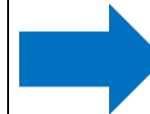
Nocebo-limitierende Kommunikation

Arzt

Nach meiner Erfahrung kommen die meisten Patienten gut mit der Umstellung auf ein Biosimilar zurecht. Aber lassen Sie uns Ihre Fragen dazu besprechen.

Patient

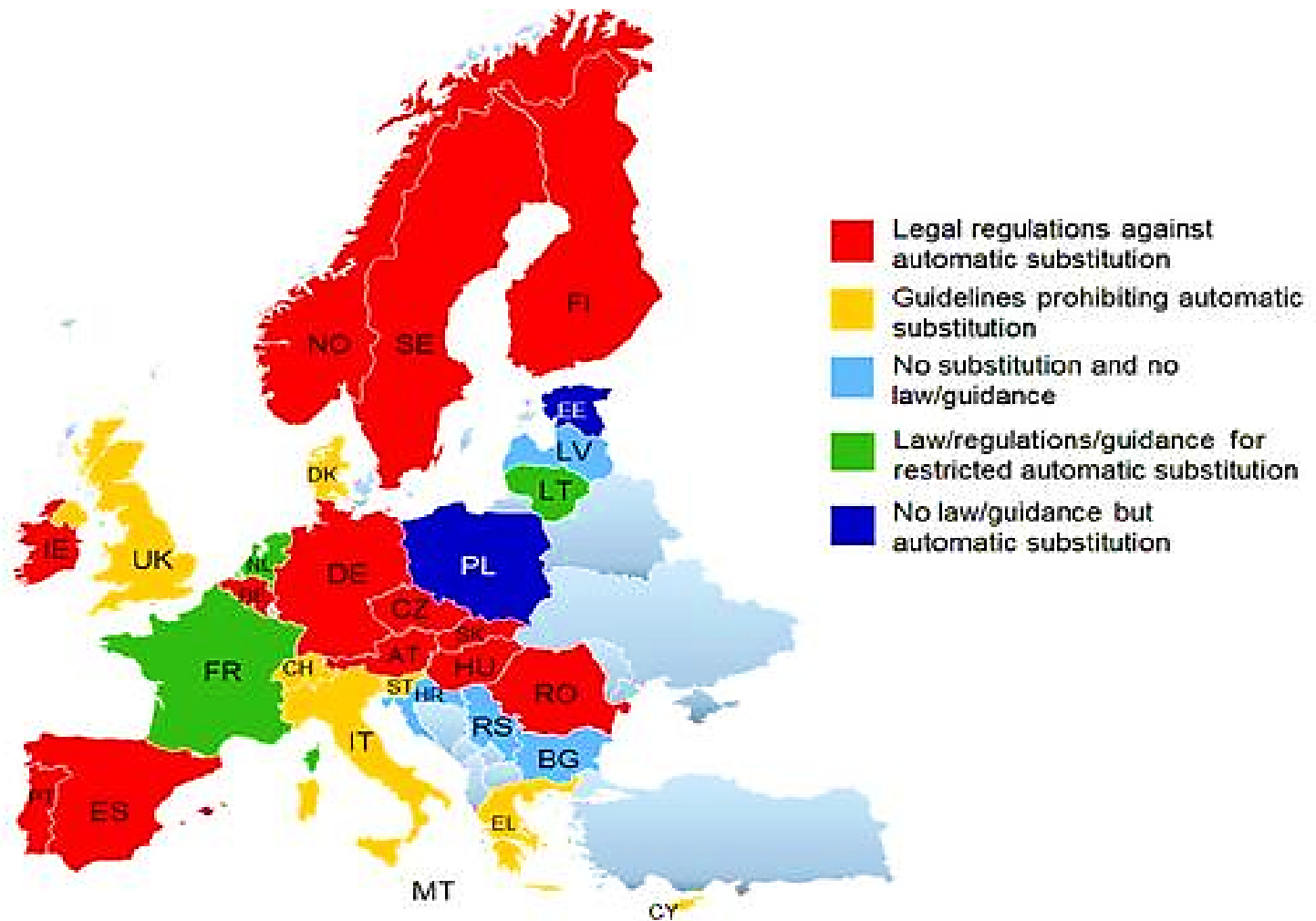
Mein Arzt glaubt, dass ich mit dem neuen Medikament gut zurecht komme und möchte auf meine Fragen eingehen.



Mögliche Effekte

Risiko für Nocebo-Effekte niedrig

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



GSAV tritt in Kraft

Der G-BA muss erstmalig Hinweise zur Austauschbarkeit von Biosimilars beschließen.

Aut-idem-Substitutionsregelung des § 129 Abs. 1 SGB V tritt in Kraft



Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnungsweise von Biologika und Biosimilars

Pressemitteilung

Biologische Arzneimittel: G-BA beschließt Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnungsweise von Biologika und Biosimilars

Berlin, 20. August 2020 – Vertragsärztinnen und Vertragsärzte finden zukünftig in der Arzneimittel-Richtlinie Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnungsweise von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am Donnerstag in Berlin Regelungen beschlossen, die bei der Verordnung von Referenzarzneimitteln (Biologika) und ihren jeweiligen Nachahmerpräparaten (Biosimilars) zu beachten sind. In einem zweiten Schritt wird der G-BA zum Austausch von ärztlich verordneten Biologika in Apotheken beschließen. Beide Regelungsaufträge gehen auf das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) zurück.



Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnungsweise von Biologika und Biosimilars

- Bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll der behandelnde Arzt einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel **eingestellt** werden. Patienten sollen außerdem nach Maßgabe einer wirtschaftlichen Verordnungsweise **umgestellt** werden.
- Als **preisgünstige** biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gelten vorrangig solche Arzneimittel, für die eine **Vereinbarung nach § 130a** Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht.
- Gilt auch für **Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel** untereinander.

Voraussetzung für Umstellungen

- Zulassung für die Indikation
- Information über die Gründe der Umstellung durch den Arzt
- Demonstration der Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels durch den Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal



Automatische Substitution bei Biosimilars: Sind die Bedenken 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**

Meldung von Nebenwirkungen:

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

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.



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**



Biosimilars: Verordnung



Original versus Biosimilars sowie Biosimilar versus Biosimilars

| ARTIKELNAME | MENGE | EINH. | NG | ANBIET... | PZ | TAXE-EK | GKV | TAXE-VK | A | I | O |
|---|-------|-------|----|-----------|----------|----------|------|----------|----|---|---|
| AMGEVITA 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | AMGEN | 14 | | | | | | |
| AMGEVITA 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | AMGEN | 14 | | | | | | |
| AMGEVITA 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | AMGEN | 14 | | | | | | |
| HUMIRA 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | ORI | 12472566 | 1.472,52 | (fr) | 1.815,00 | Rx | i | |
| HUMIRA 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | ORIGA | 15619857 | 1.436,00 | | 1.770,23 | Rx | i | |
| HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | HEXAL | 13974790 | 771,41 | (fr) | 955,64 | Rx | | O |
| HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | AXICP | 15607452 | 923,84 | (fr) | 1.142,48 | Rx | i | |
| HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2X0,8 | ml | N1 | CCPHA | 16018462 | 923,82 | | 1.142,45 | Rx | i | |
| HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | EURIM | 15870161 | 923,89 | | 1.142,54 | Rx | i | |
| HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | KOHL | 15317079 | 923,89 | (fr) | 1.142,54 | Rx | i | |
| HYRIMOZ 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | ORI | 15530100 | 923,84 | (fr) | 1.142,48 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | BIOGN | 14155930 | 771,44 | (fr) | 955,68 | Rx | | O |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | AAHAP | 15780630 | 925,59 | (fr) | 1.144,63 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | ABACU | 15300736 | 770,46 | (fr) | 954,48 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | AXICP | 15563080 | 770,61 | (fr) | 954,67 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | CCPHA | 15629324 | 771,23 | | 955,43 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | EURIM | 15374232 | 923,89 | | 1.142,54 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | KOHL | 15317174 | 770,65 | (fr) | 954,71 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | ORI | 15530146 | 771,46 | (fr) | 955,70 | Rx | i | |
| IMRALDI 40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung im Fertigpen | 2 | St | N1 | PARAN | 15371452 | 771,44 | (fr) | 955,68 | Rx | i | |

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Adalimumab 40 mg Inj.-Lösung im Fertigpen 2 St. N



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

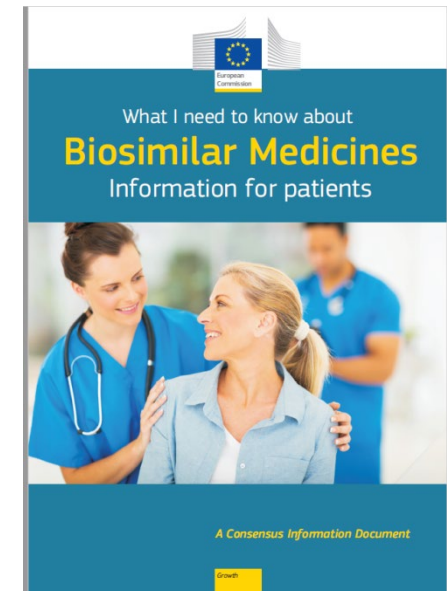
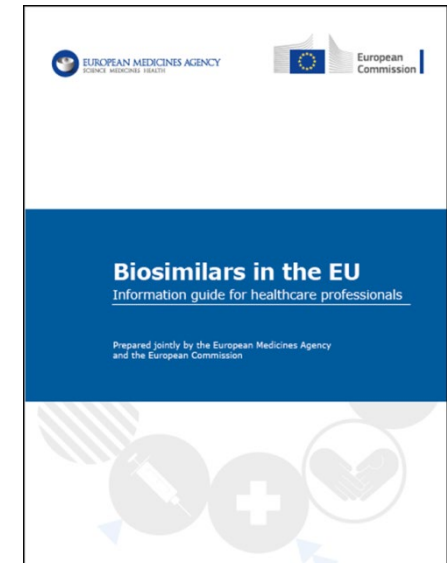
A **biosimilar** is a **biological medicine** highly similar to another already approved **biological medicine** (the 'reference medicine'). Biosimilars are approved according to the same standards of pharmaceutical quality, safety and efficacy that apply to all biological medicines. The European Medicines 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?

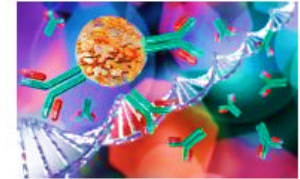


Foto: © ustas / Fotolia

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: September 2020

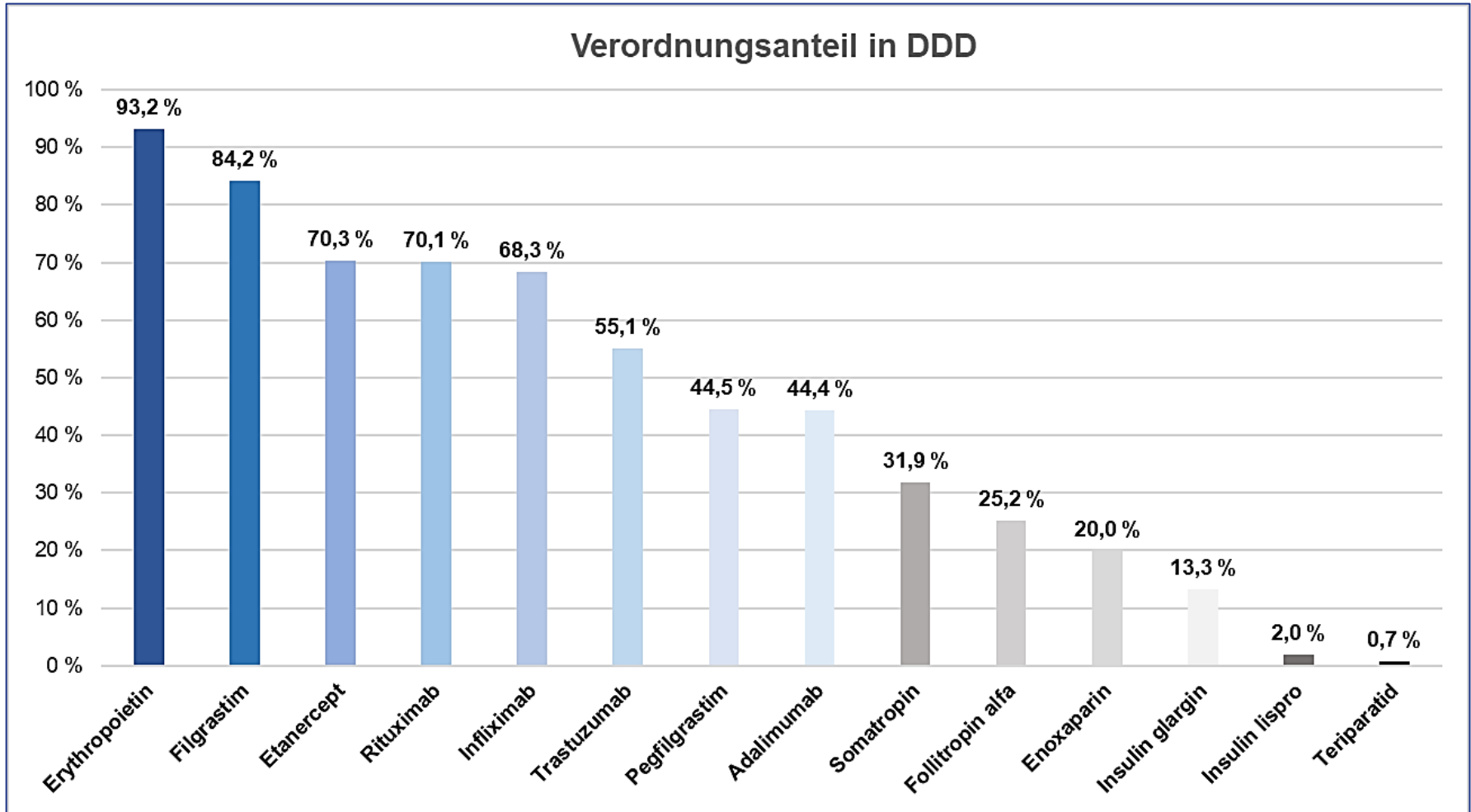
Medicines under evaluation
by the CHMP, Stand: 04.09.20

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

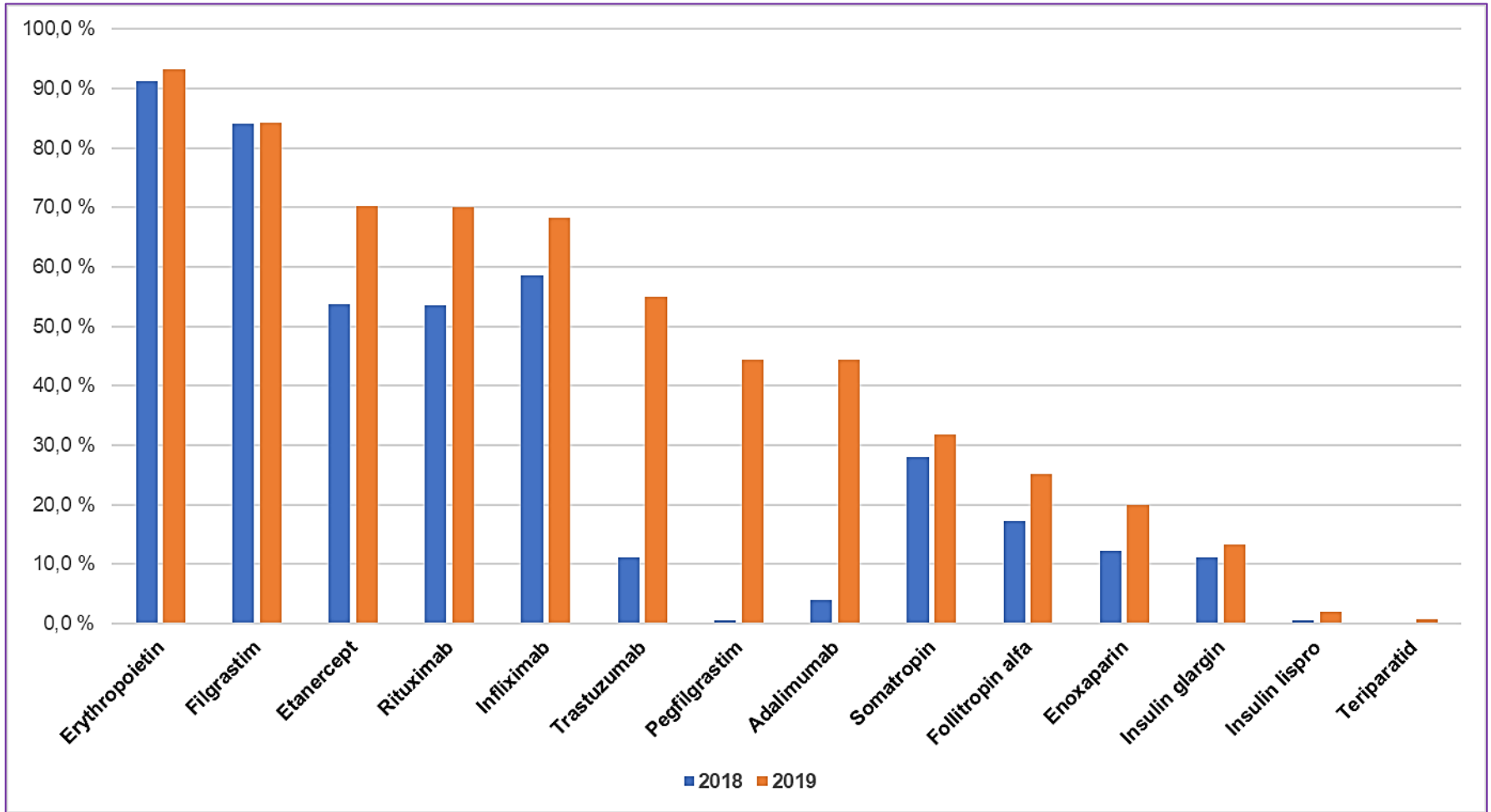
Ranibizumab
Eculizumab
Eptacog alfa
Denosumab
Humaninsulin
Abatacept
Ustekinumab

| International non-proprietary name / Common Name | Therapeutic area ⁱ | Total number of applications |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Abiraterone | Endocrine therapy | 3 |
| Adalimumab ← | Immunosuppressants | 1 |
| Azathioprine | Immunosuppressants | 1 |
| Bevacizumab ← | Antineoplastic medicines | 4 |
| Dabigatran | Antithrombotic medicines | 1 |
| Insulin aspart ← | Medicines used in diabetes | 1 |
| Insulin human (rDNA) ← | Medicines used in diabetes | 1 |
| Ioflupane (123I) | Diagnostic radiopharmaceuticals | 1 |
| Lenalidomide | Immunosuppressants | 4 |
| Leuprorelin | Endocrine therapy | 1 |
| Melphalan | Antineoplastic medicines | 1 |
| Pegfilgrastim ← | Immunostimulants | 2 |
| Trastuzumab ← | Antineoplastic medicines | 1 |

Regionale Biosimilar-Anteile für das Jahr 2019 (KVHH)



Regionale Biosimilar-Anteile 2018 und 2019 (KVHH)



**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!**

www.akdae.de



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