

## In eigener Sache

# Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars

## Kontext der Empfehlungen

Seit 2006 sind Biosimilars in Deutschland verfügbar. Aktuell sind 35 Biosimilars zugelassen, 24 davon wurden bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. In den letzten Jahren zugelassene und im Zulassungsverfahren sich befindende Biosimilars referenzieren auf Biologika, die einen hohen Stellenwert im Behandlungsgeschehen haben. Für behandelnde Ärzte ist es für ihre Verordnungsentscheidungen wichtig, den therapeutischen Nutzen und die Risiken der Biosimilars im Vergleich zu ihren Referenzarzneimitteln korrekt bewerten zu können. In der Diskussion zum Einsatz von Biosimilars fällt auf, dass grundsätzliche Merkmale von Biologika, wie z. B. Mikroheterogenität und Immunogenität, neuerdings intensiv in den Fachmedien und auf Fachtagungen diskutiert und als vermeintliche Nachteile von Biosimilars im Vergleich mit den Referenzarzneimitteln interpretiert werden. Bei praktisch allen biologischen Arzneimitteln, die als Referenzarzneimittel dienen, fanden seit Markteinführung zahlreiche Änderungen des Herstellungsverfahrens statt, über die jedoch weder die Ärzteschaft noch die Patienten regulär informiert wurden (1).

Die in den Verordnungsquoten erkennbare Zurückhaltung bei der Verordnung von Biosimilars wird vor allem begründet mit Unsicherheit hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit (vor allem in extrapolierten Indikationen), der Sicherheit (insbesondere aufgrund der potenziellen Immunogenität) und der Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel (2;3). Das häufig nur im Zusammenhang mit Biosimilars genannte, aber ebenso für unterschiedliche Chargen jedes Referenzarzneimittels gültige „Ähnlich-aber-nicht-identisch“-Prinzip trägt erheblich zur Verunsicherung sowohl der Ärzte als auch der Patienten bei (2).

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

Zur Unterstützung des Arztes bei der evidenzbasierten Therapie mit Biologika wurde im Leitfaden der AkdÄ „Biosimilars“ die Evidenz zu Biosimilars im Vergleich zu den Referenzarzneimitteln referiert (4). Nachfolgend werden die wesentlichen Fakten zusammengefasst und daraus Empfehlungen für die Behandlung mit biologischen Arzneimitteln abgeleitet.

## Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen

1. Biosimilars enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffes eines bereits in Europa zugelassenen biologischen Referenzarzneimittels. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ist belegt, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit entspricht (5).
2. Mikroheterogenität ist ein Kennzeichen aller biologischen Arzneimittel: Jede neue Charge eines Biologikums ist ähnlich, aber nicht identisch mit der vorherigen Charge. Für jede neue Charge und jede Änderung in der Produktion eines Biologikums muss gezeigt werden, dass das Arzneimittel in dem bei Zulassung definierten Bereich für Mikroheterogenität („Ähnlichkeit“) liegt.
3. Funktionell nicht relevante Unterschiede (Mikroheterogenität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels.
4. Extrapolation ist keine Zulassungsvereinfachung für Biosimilars, sondern ein wissenschaftlich begründeter Prozess zur Qualitätssicherung biologischer Referenzarzneimittel bei Produktionsänderungen, der auch auf Biosimilars angewendet wird.
5. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit „ähnlichen“ Versionen des gleichen Wirkstoffs – also unterschiedlichen Chargen des Referenzarzneimittels oder einem Biosimilar – zur Zunahme immunologisch bedingter Nebenwirkungen führt.
6. Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme wie z. B. schwere Nebenwirkungen aufgetreten. In zahlreichen Switch-Studien zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.
7. Der Markteintritt von Biosimilars führt zu einem Preiswettbewerb, der die Arzneimittelkosten der gesamten therapeutischen Gruppe reduzieren und erhebliche Kostensparungen und besseren Zugang zu biologischer Therapie bewirken kann.

## Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars

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

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

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

Nach Auffassung der AkdÄ ist die ausführliche Patienteninformati on und -beratung durch den Arzt wesentliche Voraussetzung für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biosimilars. Andernfalls könnten sachlich unbegründete Ängste zur Verminderung der Adhärenz führen und den therapeutischen Erfolg bei den Patienten gefährden. Ein unabhängig von der ärztlichen Verordnung erfolgender Austausch im Sinne einer automatischen Substitution von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars ist daher abzulehnen.

## FAQ

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

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

Mit insgesamt 35 zugelassenen und 24 bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführten Biosimilars steht den Vertragsärzten in Deutschland eine breite Palette biosimilarer Alternativen zur Verfügung. Im Vergleich zu den jeweiligen Referenzarzneimitteln sind die Biosimilars meist kostengünstiger. Genauso wie bereits Generika können Biosimilars zur Reduktion der Ausgaben im Arzneimittelbereich beitragen und dadurch die Finanzierbarkeit der gesetzlichen und der privaten Krankenversicherung nachhaltig stärken. Wie bei allen Arzneimittelverordnungen muss auch bei der Erstverordnung von Biosimilars und bei der Umstellung von bereits mit einem Biologikum behandelten Patienten neben medizinischen Aspekten das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V beachtet werden. Um den relativen Anteil von Biosimilars an der medikamentösen Therapie mit Biologika zu erhöhen, sind teilweise regionale Zielvereinbarungen beschlossen worden, die die Vertragsärzte unterstützen, durch Nutzung wirtschaftlicher Versorgungsalternativen vorhandene Wirtschaftlichkeitsreserven zu erschließen.

Weitere Informationen dazu:

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

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

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung mit Biologika ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung. Dies gilt für Biosimilars ebenso wie für ihre Referenzarzneimittel. Dabei können unabhängige Publikationen, beispielsweise der Europäischen Kommission und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (6) sowie z. B. von Weise et al. (2;7) und Kurki et al. (8), hilfreich sein. Es ist wichtig, etwaige Ängste und Bedenken der Patienten zu berücksichtigen, um die Therapieadhärenz zu stärken.

## Literatur

- 1 Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z: Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 829-834.
- 2 Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al.: Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-5117.
- 3 Schneider CK, Weise M: [Regulatory aspects of biosimilars. Myths and facts]. *Z Rheumatol* 2015; 74: 695-700.
- 4 Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biosimilars: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>. 1. Auflage, Version 1.1. Berlin, August 2017.
- 5 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 23. Oktober 2014.
- 6 European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) (letzter Zugriff: 1. Juni 2017). London, 27. April 2017.
- 7 Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al.: Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-3196.
- 8 Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E et al.: Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83-91.

Auszug aus: Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biosimilars: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>. 1. Auflage, Version 1.1. Berlin, August 2017.