

Switch-Studien mit Biosimilars

Supplement zum Leitfaden Biosimilars,
2. Auflage, Version 1.0, Januar 2021



Switch-Studien mit Biosimilars (Stand: 1. Oktober 2020)

Die Daten aus zahlreichen Switch-Studien mit Cross-over-Design mit unterschiedlichen Biosimilars sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Beim Switch einer laufenden Therapie mit einem biologischen Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar wurden in klinischen Studien keine (signifikanten) Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar festgestellt, auch nicht nach einem mehrfachen Switch. Hohe Abbruchraten in den Switch-Studien aufgrund von Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsverlust (loss of efficacy) werden häufig auf sogenannte Nocebo-Effekte zurückgeführt und kommen in offenen Studien häufiger vor als in doppelblinden Studien.

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------------------------|------|----------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Wachstumshormon | | | | | | |
| Laursen et al. (1) | 1993 | 14 Patienten mit GH-Mangel | randomisierte Cross-over-Studie | zwei verschiedene Formulierungen von rhGH | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (C_{max} , t_{max}) und der Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Insulin und Glucose; keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Vahl et al. (2) | 1996 | 18 Patienten mit GH-Mangel | randomisierte, einfach verblindete Cross-over-Studie | drei verschiedene Formulierungen von rhGH | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC) und der Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Insulin und Glucose; keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Jacobsen et al. (3) | 2000 | 24 gesunde Probanden | randomisierte, einfach verblindete Cross-over-Studie | lyophilisierte Formulierung vs. drei verschiedene Stärken der flüssigen Formulierung | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (t_{max} , AUC) keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Bidlingmaier et al. (4) | 2006 | 9 Patienten mit GH-Mangel | offene Cross-over-Studie | Formulierung von rhGH mit veränderten Wirkstofffreisetzung („Depotpräparat“, Gabe einmal pro Woche) vs. Formulierung von rhGH zur täglichen Gabe | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (C_{max} , AUC) und des Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EMA (EPAR Valtropin®) (5) | 2007 | 45 Patienten mit GH-Mangel | offene Extentionsphase der pivotalen Zulassungsstudie | Switch von Humatrope® auf Valtropin® (Biosimilar) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenzunahme, keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| FDA (Medical Review zu Valtropin®) (6) | 2007 | 40 Patienten mit GH-Mangel | offene Extentionsphase der pivotalen Zulassungsstudie | Switch von Humatrope® auf Valtropin® (Biosimilar) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenzunahme, keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Romer et al. (7) | 2009 | 89 Patienten mit GH-Mangel | randomisierte offene Phase-III-Studie | Switch von Genotropin® auf die flüssige Formulierung von Omnitrope® sowie von der lyophilisierten Formulierung von Omnitrope® auf die flüssige Formulierung von Omnitrope® | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenzunahme, der Wachstumsgeschwindigkeit (inkl. SDS) und des Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) und Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; keine Sicherheitsprobleme | wegen LOE: n. b. wegen UE: kein Patient |
| Stanhope et al. (8) | 2010 | 48 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie | Switch von Genotropin® auf die flüssige Formulierung von Omnitrope® sowie von der lyophilisierten Formulierung von Omnitrope® auf die flüssige Formulierung von Omnitrope® | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$) und der Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; keine Sicherheitsprobleme | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fuhr et al. (9) | 2010 | 36 gesunde Probanden | randomisierte, einfach verblindete Cross-over-Studie | Switch von Genotropin® auf die flüssige Formulierung von Omnitrope® | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max} , t _{1/2}) und der Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Fuhr et al. (9) | 2010 | 36 gesunde Probanden | randomisierte, einfach verblindete Cross-over-Studie | Switch von der lyophilisierten Formulierung von Omnitrope® auf die flüssige Formulierung von Omnitrope® | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max} , t _{1/2}) und der Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Farias et al. (10) | 2010 | 24 gesunde Probanden | randomisierte Cross-over-Studie | Switch zwischen hGH aus der Milch transgener Kühe und rhGH aus E. coli-Zellen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max} , t _{1/2}); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Liedert et al. (11) | 2010 | 30 gesunde Probanden | Cross-over-Studie | lyophilisierte Formulierung vs. flüssige Formulierung mit rhGH | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max} , t _{1/2}); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Flodmark et al. (12) | 2013 | 98 Patienten mit GH-Mangel | Switch-Proramm | Switch von Genotropin auf ein Somatotropin-Biosimilar (Omnitrope®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenzunahme 12 Monate vor und nach dem Switch; keine Sicherheitsprobleme | 6 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von UE (Schmerzen bei der Injektion) ab und wurden auf Genotropin umgestellt. |
| Gomez Gila et al. (13) | 2014 | 20 Patienten mit GH-Mangel | Switch-Proramm | Switch von Somatotropin-Originatoren auf ein Somatotropin-Biosimilar (Omnitrope®) | keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenzunahme 18 Monate vor und nach dem Switch; keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Rashid et al. (14) | 2014 | 103 Patienten mit GH-Mangel, Wachstumsstörungen oder Ullrich-Turner-Syndrom | retrospektive Studie | Switch zu Omnitrope® von anderen rhGH-Arzneimitteln | keine Beeinträchtigung der Wachstumsrate und -geschwindigkeit; keine schweren oder unerwarteten UE | n. b. |
| Erythropoietin | | | | | | |
| Cheung et al. (15) | 2000 | 24 gesunde Probanden | zwei doppelblinde Cross-over-Studien | zwei verschiedene Formulierungen von Epoetin alfa (Eprex®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max} , t _{1/2}); keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Togawa et al. (16) | 2004 | 30 gesunde Probanden | offene, randomisierte Cross-over-Studie | zwei verschiedene Formulierungen von Epoetin alfa | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Smith et al. (17) | 2007 | 20 Patienten mit renaler Anämie und Hämodialyse | randomisierte Cross-over-Studie | Epoetin alfa und Epoetin delta | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}); keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs; keine nADA | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wizemann et al. (18) | 2008 | 291 Patienten mit renaler Anämie und Hämodialyse | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Epoetin alfa und Epoetin zeta | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit (Hämoglobinspiegel) und Sicherheit; keine UE aufgrund des Switchs; keine nADA | n. b. |
| Cho et al. (19) | 2009 | 12 gesunde Probanden | offene Cross-over-Studie | zwei Formulierungen von Epoetin beta | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}); keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Frei et al. (20) | 2009 | 478 Patienten mit renaler Anämie und Prä dialyse, Peritonealdialyse oder Hämodialyse | offene einarmige Cross-over-Studie | Switch von Epoetin alfa oder Epoetin beta zu Epoetin delta | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit (Hämoglobinspiegel) und Sicherheit; keine UE aufgrund des Switchs; keine ADA | Bis Woche 24: 23,4 % der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 27 (24 %) aufgrund der Notwendigkeit einer EZ-Transfusion (LOE?); 13 (11,6 %) aufgrund von Tod und 6 (5,5 %) aufgrund von UE. Woche 24–52: 12,8 % der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 4 (1,1 %) aufgrund der Notwendigkeit einer EZ-Transfusion (LOE?) und 9 (2,5 %) aufgrund von UE. |
| Haag-Weber et al. (21) | 2009 | 478 Patienten mit renaler Anämie und Hämodialyse | randomisierte, kontrollierte Studie mit Run-in-Phase und offene Switch-Extension | Switch vom Referenzarzneimittel Eprex®/ Erypo® (Epoetin alfa) zum Biosimilar HX575 (Epoetin alfa) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit (Hämoglobinspiegel) und Sicherheit; keine UE aufgrund des Switchs; keine ADA | n. b. |
| Kim et al. (22) | 2010 | 20 gesunde Probanden | offene, randomisierte Cross-over-Studie | Switch vom Referenzarzneimittel mit Epoetin alfa zu einem Biosimilar mit Epoetin alfa | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sowie der Retikulozytenzahl; keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Krivoshiev et al. (23) | 2010 | 462 Patienten mit renaler Anämie und Hämodialyse | randomisierte, einfach verblindete kontrollierte Studie mit Run-in-Phase und Cross-over | Switch von Epoetin alfa zu einem Biosimilar mit Epoetin zeta (SB-309) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit (Hämoglobinspiegel) und Sicherheit; keine UE aufgrund des Switchs; keine ADA | Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von LOE ab; Abbrüche aufgrund von UE (22 Patienten) wurden nicht getrennt für die Behandlungsarmen berichtet. |
| Hörl et al. (24) | 2012 | 1698 Patienten mit CKD und Epoetin alfa-Therapie | offene, einarmige Studie* | von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Darbepoetin zu einem Biosimilar mit Epoetin alfa (HX575) | keine Sicherheitsprobleme oder erhöhte Raten an UE aufgrund des Switchs | 302 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 36 aufgrund von UE; 3 aufgrund von LOE. |
| Hörbrand et al. (25) | 2013 | 6177 Patienten mit CKD und Hämodialyse | Auswertung von Routinedaten aus Bayern | Patienten erhielten entweder Epoetin-alfa-Originator (64,4 %), Epoetin-alfa-Biosimilar (21,1 %) oder andere Epoetin-Arzneimittel (14,6 %; Epoetin beta, Epoetin delta, Darbepoetin alfa o. a.); 507 Patienten mit Switch von Epoetin-alfa-Originator auf Epoetin-alfa-Biosimilar | keine Änderung der medianen Dosis in DDD nach dem Switch | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------|------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lopez et al. (26) | 2014 | 28 Patienten mit Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung | retrospektive Beobachtungsstudie | 12 Monate: Gabe von Epoetin zeta an Patienten, die zuvor mit Epoetin alfa oder Darbeпоetin alfa für 12 Monate behandelt wurden | Die mittlere Hb-Konzentration (\pm SD) betrug während der Behandlung mit Epoetin alfa $10,78 \pm 1,73$ g/dl und während der Behandlung mit Epoetin zeta $11,06 \pm 2,06$ g/dl, keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,49$). Die mittlere Hb-Konzentration (\pm SD) betrug während der Darbeпоetin-Behandlung $9,87 \pm 1,39$ g/dl und während der Epoetin-zeta-Behandlung $10,94 \pm 1,71$ g/dl; der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,01$). | n. b. |
| Minutolo et al. (27) | 2016 | 149 Patienten mit Hämodialyse | retrospektive Auswertung | Switch von Epoetin-alfa-Originator ($n = 133$) oder Darbeпоetin ($n = 15$) auf Epoetin-alfa-Biosimilar | 12 Wochen vor und nach dem Switch: Der Hb-Wert war unverändert ($11,1$ g/dl vs. $11,0$ g/dl), aber es zeigte sich eine progressive, statistisch signifikante Erhöhung der Biosimilar-Dosis von 8765 IE/ Woche auf 10.886 IE/Woche ($p = 0,001$). In Woche 24 betrug die absolute Differenz zwischen Ausgangswert und Biosimilar-Dosis $+2,121$ IE/Woche (95 % CI $1,220-3,022$) IU/Woche; die Erhöhung der Dosis war unabhängig vom Typ des vor dem Switch eingesetzten Epoetin. | n. b. |
| Minutolo et al. (28) | 2017 | 326 Patienten mit Hämodialyse (163 mit Switch) | retrospektive Auswertung | Switch von Epoetin-alfa-Originator auf Epoetin-alfa-Biosimilar (Switch-Kohorte) und Vergleich mit einer Kohorte von Patienten, die weiterhin den Epoetin-alfa-Originator bekam und anhand eines Propensity Scores ausgewählt wurde (Kontrollkohorte, $n = 163$) | 24 Wochen nach dem Switch: Der Hb-Wert war in beiden Kohorte unverändert, während die Epoetin-dosis in der Kontrollkohorte unverändert blieb, aber in der Switch-Kohorte sich zwischen Woche 8 und 24 progressiv erhöhte; die mittlere Epoetin-Dosis (\pm SD) war damit in der Switch-Kohorte höher als in der Kontrollkohorte: $10,503 \pm 7389$ vs. 7981 ± 5858 IE/Woche; $p = 0,001$); die mittlere Dosisdifferenz zwischen Switch-Kohorte und Kontrollkohorte betrug 2423 IE/Woche (95 % CI $161-3321$), das entsprach $39,6$ % (95 % CI $24,7-54,6$) höhere erforderliche Dosis des Biosimilars im Vergleich zum Originator. | n. b. |
| Belleudi et al. (29) | 2019 | 14.400 Patienten mit CKD | retrospektive Kohortenstudie anhand der Daten aus vier Regionen in Italien | Vergleich von Switcher mit Non-Switcher (anhand eines Propensity-Scores) | 8843 Patienten mit Initialtherapie mit dem Referenzarzneimittel, von denen $21,1$ % während der ersten 2 Behandlungsjahre einen Switch erfuhren, am häufigsten zu einem langwirksamen Epoetin ($58,5$ %) und nur zu $14,2$ % zu einem Biosimilars. 5557 Patienten mit Initialtherapie mit einem Biosimilar, von denen $11,5$ % während der ersten 2 Behandlungsjahre einen Switch erfuhren. | Referenzarzneimittel-Kohorte: LOE bei $7,7$ % der Patienten, UE bei $4,5$ %; Biosimilar-Kohorte: LOE bei $7,8$ % der Patienten, UE bei $4,0$ %; Risiko für LOE war in beiden Kohorten zwischen den Switcher und Non-Switcher nicht statistisch signifikant unterschiedlich. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ingrasciotta et al. (30) | 2019 | 102.240 Patienten mit CKD oder Krebserkrankung | retrospektive Beobachtungsstudie anhand der Daten aus 6 Regionen in Italien | Evaluation der Häufigkeit von Einfach-, Mehrfach- und Rückwärtsswitch während des ersten Behandlungsjahres sowie potenzieller Prädiktoren für den ersten Wechsel | Während des ersten Behandlungsjahres wechselten 15,5 % der Patienten das Epoetin-Arzneimittel (CKD: 1,2 %, Krebs: 11,5 %), wobei der Switch eher zu anderen Patentarzneimitteln (z.B. Mircera, Neorecormon, Aranesp, Eporatio) als zu Biosimilars erfolgte. Im Vergleich zum Referenzarzneimittel erhöhte die Initialbehandlung mit einem Biosimilars oder anderen Patentarzneimitteln die Wahrscheinlichkeit eines Wechsels bei Krebspatienten: Biosimilars: HR 1,76; 95 % CI 1,60–1,92; andere Patentarzneimittel: HR 1,56; 95 % CI 1,45–1,68. Bei CKD-Patienten verhielt es sich genau andersrum: Biosimilars: HR 0,79; 95 % CI 0,70–0,90; andere Patentarzneimittel: HR: 0,56; 95 % CI 0,52–0,61. In der CKD-Kohorte erhöhte die kumulative Anzahl von Transfusionen und Vitamin-A/D-Verschreibungen sowie der Schweregrad der CKD (Stadium V: HR 1,29; 95 % CI 1,11–1,49; Dialyse: HR 1,55; 95 % CI 1,43–1,69) die Wahrscheinlichkeit eines Wechsels. | n. b. |
| Filgrastim | | | | | | |
| Gatzemeier et al. (31) | 2009 | 240 Patienten mit NSCLC/ SCLC und Chemotherapie (80 im Switch-Arm) | randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie*, Switch nach dem 1. Zyklus | Zyklus 1: Behandlung mit XM02 (n = 160) oder Neupogen (n = 80); nach dem 1. Zyklus Switch von Neupogen® (Filgrastim) auf ein Biosimilar mit Filgrastim (XM02) | Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit (Dauer der schweren Neutropenien, Rate febriler Neutropenien, absolute Neutrophilenzahl) und hinsichtlich der Rate der UE. Die mittlere Dauer schwerer Neutropenien war im Zyklus 1 0,5 Tage im Biosimilar-Arm vs. 0,3 Tage im Neupogen-Arm und im Zyklus 4 0,4 Tage im Biosimilar-Arm vs. 0,3 Tage im Switch-Arm (Behandlungsdifferenz –0,157 Tage, 95 % CI –0,114; 0,428); die Inzidenz febriler Neutropenien betrug im Zyklus 1 15 % im Biosimilar-Arm vs. 8,8 % Tage im Neupogen-Arm (p = 0,2347) und in im Zyklus 4 4,3 % im Biosimilar-Arm vs. 3,3 % im Switch-Arm (p = 0,9036); keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des ANC-Nadirs zwischen den Behandlungsarmen vor bzw. nach dem Switch. | 115 (47,9 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 20 (8,3 %) aufgrund von UE; für die Patienten im Switch-Arm nicht getrennt berichtet. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|---------------------|------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Engert et al. (32) | 2009 | 92 Patienten mit NHL und Chemotherapie (29 im Switch-Arm) | randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie*, Switch nach dem 1. Zyklus | 1. Zyklus: Behandlung mit Neupogen® (Filgrastim, n = 29) oder mit XM02 (Filgrastim-Biosimilar; n = 29); 2. Zyklus: Behandlung aller Patienten mit XM02 | Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit (Dauer der schweren Neutropenien, Rate febriler Neutropenien, absolute Neutrophilenzahl) und hinsichtlich der Rate der UE. Die mittlere Dauer schwerer Neutropenien war im Zyklus 1 0,5 Tage im Biosimilar-Arm vs. 0,9 Tage im Neupogen-Arm und im Zyklus 4 0,2 Tage im Biosimilar-Arm vs. 0,7 Tage im Switch-Arm (Behandlungsdifferenz -0,378 Tage, 95 % CI - 0,837; 0,081; p = 0,1055). Die Inzidenz febriler Neutropenien betrug im Zyklus 1 11,1 % im Biosimilar-Arm vs. 20,7 % Tage im Neupogen-Arm (p = 0,1232); keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des ANC-Nadirs zwischen den Behandlungsarmen vor bzw. nach dem Switch. | 16 Patienten (17,4 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab: 6 aufgrund von Krankheitsprogression, 4 aufgrund von UE. |
| Lubenau et al. (33) | 2009 | 72 gesunde Probanden | randomisierte Cross-over-Studie | von Neupogen® (Filgrastim) auf ein Biosimilar mit Filgrastim (XM02) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen, absolute Neutrophilenzahl) | n. b. |
| Lubenau et al. (34) | 2009 | 56 gesunde Probanden | randomisierte Cross-over-Studie | von Neupogen® (Filgrastim) auf ein Biosimilar mit Filgrastim (XM02) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Waller et al. (35) | 2010 | 50 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Neupogen® (Filgrastim) und ein Biosimilar mit Filgrastim (Hospira) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Gascon et al. (36) | 2010 | 40 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Neupogen® (Filgrastim) und ein Biosimilar mit Filgrastim (Zarzio®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Gascon et al. (36) | 2010 | 26 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Neupogen® (Filgrastim) und ein Biosimilar mit Filgrastim (Zarzio®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Gascon et al. (36) | 2010 | 56 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Neupogen® (Filgrastim) und ein Biosimilar mit Filgrastim (Zarzio®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Gascon et al. (36) | 2010 | 24 gesunde Probanden | zwei doppelblinde Cross-over-Studien | Neupogen® (Filgrastim) und ein Biosimilar mit Filgrastim (Zarzio®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sörgel et al. (37) | 2015 | 28 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | EU-Filgrastim (Neupogen®), US-Filgrastim (Neupogen®) und ein Biosimilar mit Filgrastim (EP2006) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der PD (Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; keine ADA | n. b. |
| Insulin glargin | | | | | | |
| EMA (EPAR Abasaglar®) (38) | 2014 | 80 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (LY2963016) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EMA (EPAR Abasaglar®) (38) | 2014 | 16 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (LY2963016) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EMA (EPAR Abasaglar®) (38) | 2014 | 24 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (LY2963016) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Rosenstock et al. (39) | 2015 | 756 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (299 mit Insulin glargin-Therapie) | randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie* | Lantus® und ein Biosimilar mit Insulin glargin (LY2963016) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen therapienaiven und umgestellten Patienten (HbA _{1c} -Werte, Nüchternblutglukosespiegel, Insulindosis, Hypoglykämierate, Gewichtsänderung) | Woche 24: 11,2 % der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 11 (2,9 %) aufgrund von Patientenentscheidung; 1 (0,3 %) aufgrund von LOE und 5 (1,3 %) aufgrund von UE. |
| EMA (EPAR Lusduna®) (40) | 2016 | 24 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (MK-1293, Lusduna®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EMA (EPAR Lusduna®) (40) | 2016 | 109 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | EU-Lantus® und US-Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (MK-1293, Lusduna®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EMA (EPAR Lusduna®) (40) | 2016 | 76 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (MK-1293, Lusduna®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EMA (EPAR Lusduna®) (40) | 2016 | 46 gesunde Probanden | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | zwei Formulierungen eines Biosimilars mit Insulin glargin (MK-1293, Lusduna®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Linnebjerg et al. (41) | 2017 | 20 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 | doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie | Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (LY2963016) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EPAR Semglee® (42) | 2018 | 114 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 | doppelblinde, randomisierte Crossover-Studie | EU-Lantus® bzw. US-Lantus® und ein Insulin-glargin-Biosimilar (MYL-1501D, Semglee) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und PD (maximale Glukoseinfusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen) | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blevins et al. (43) | 2020 | 127 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 | INSTRIDE 3: Extensionsphase der Phase-III-RCT (INSTRIDE 1) zum Insulin-glargin-Biosimilar MYL-1501D | nach 52 Wochen Behandlung mit Lantus Randomisierung auf Weiterbehandlung für 36 Wochen (Lantus-Arm, n = 63) oder zu einem mehrfachen Switch (n = 64): MYL-1501D in Woche 0–12, Lantus in Woche 12–24 und MYL-1501D in Woche 24–36 | Nach 36 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mehrfach umgestellten und den weiterbehandelten Patienten bezüglich der Änderung des HbA _{1c} -Wertes: -0,05 (SE: 0,032) and -0,06 (SE: 0,034) (Behandlungsunterschied: 0,01, 95 % CI -0,085; 0,101). Während der Studie bleiben die HbA _{1c} -Werte sowie die Nüchtern-glukosespiegel und die selbstgemessenen Blutzuckerwerte stabil, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; die Inzidenz und der Schweregrad der aufgetretenen TEAE war vergleichbar in beiden Behandlungsarmen. | 6,3 % (8/127) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 4,7 % im Switch-Arm vs. 7,9 % im Lantus-Arm (p = 0,49); Der häufigste Grund dafür war das Zurückziehen der Einwilligung zur Studien-behandlung (5/8, 62,5 %) und UE (1/8, 12,5 %). |
| Follitropin alfa | | | | | | |
| Wolzt et al. (44) | 2015 | 32 gesunde Probanden | offene, randomisierte Cross-over-Studie | Gonal-f® und Bemfola® | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{max}); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | n. b. |
| Lammerich et al. (45) | 2015 | 36 gesunde Probanden | offene Cross-over-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 | n. b. |
| Strowitzki et al. (46) | 2016 | 147 Patientinnen mit ovarieller Stimulation | offene Extensionsphase der Phase-III-RCT zu Ovaleap | Switch nicht schwangerer Patientinnen von Gonal-f auf Ovaleap (n = 67 in Zyklus 2, n = 27 in Zyklus 3) | Bezüglich der Anzahl der Folikel > 14 mm bzw. ≤ 10 mm und der Anzahl gewonnener Eizellen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den weiterbehandelten und den umgestellten Patientinnen. Mittlere Anzahl Eizellen im Zyklus 2: 12,1 im Switch-Arm vs. 12,0 im Biosimilar-Arm; Mittlere Anzahl Eizellen im Zyklus 3: 15,0 im Switch-Arm vs. 12,3 im Biosimilar-Arm; Inzidenz und Schweregrad der UE war vergleichbar zwischen den Armen. | Eine Patientin im Biosimilar-Arm brach die Behandlung ab aufgrund von Appendizitis. |
| Infliximab | | | | | | |
| Kang et al. (47) | 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 | 2 von 9 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 1 (11,1 %) aufgrund von UE und 1 (11,1 %) aufgrund von LOE. |
| Jung et al. (48) | 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 | 5 von 36 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 1 (2,8 %) aufgrund von UE sowie 3 (8,3 %) aufgrund von LOE. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Shin et al. (49) | 2015 | 159 gesunde Probanden | randomisierte, einfach verblindete, dreiarmlige Cross-over-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 | n. b. |
| Park et al. (50) | 2015 | 173 CED-Patienten, 95 mit CD (51 therapienaiv, 44 Switch), 78 mit UC (62) | offene prospektive Phase-IV-Studie (Postmarketing-studie) | 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 | 3 von 60 Patienten hatten eine Infusionsreaktion nach dem Switch; Therapieabbrüche wurden nicht berichtet. |
| Sokka et al. (51) | 2015 | 39 mit rheumatischen Erkrankungen (15 RA, 7 PsA, 14 SpA/ Ax-SpA, 1 juvenile RA, 1 chronisch reaktive Arthritis) | Switch aller Patienten einer Klinik | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar | Symptome und Krankheitsaktivität waren vor und nach dem Switch vergleichbar. 11 Patienten (28,2 %) brachen die Therapie ab: Bei 3 Patienten wurden ADA gefunden, bei einem Patienten kam es zu einer Reaktivierung latenter Tuberkulose nach zwei Biosimilar-Infusionen; bei einem anderen Patienten wurde nach zwei Biosimilar-Infusionen Neurofibromatose diagnostiziert. | 11 (28,2 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab: 3 Patienten hatten ADA gegen Infliximab; ein Patient erlitt eine Reaktivierung latenter Tuberkulose nach 2 Infusionen; ein Patient wurde mit Neurofibromatose nach 2 Infusionen des Biosimilars diagnostiziert (nach 5-jähriger Behandlung mit dem Referenzarzneimittel). 6 Patienten brachen die Behandlung aus subjektiven Gründen ab, ohne eine objektivierbare Krankheitsverschlechterung aufgrund der Wahrnehmung des Biosimilars als "billige Kopie" von Remicade®. |
| Nikiphorou et al. (52) | 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 | 11 (28,2 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; bei 2 Patienten wurden ADA gegen Infliximab gefunden (Probenentnahme bereits vor der ersten Gabe); bei einem Patienten, der davor für 12 Monate mit dem Referenzarzneimittel behandelt wurde, wurde eine latente Tuberkulose nach der zweiten Biosimilar-Infusion reaktiviert; bei einem Patienten, der davor für 5 Jahre mit dem Referenzarzneimittel behandelt wurde, entwickelte Neurofibromatose nach der zweiten Biosimilar-Infusion. 6 Patienten haben die Behandlung aus subjektiven Gründen ohne objektive Verschlechterung der Erkrankung unterbrochen, 5 davon wurden erfolgreich auf das Referenzarzneimittel umgestellt; hierbei wird von negativen Erwartungen ausgegangen, das Biosimilar wurde als „billige Kopie“ wahrgenommen. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bennett et al. (53) | 2016 | 104 Patienten mit CED (73 mit CD, 29 mit UC und 2 unklassifiziert) | Switch aller Patienten in einem Krankenhaus in Großbritannien | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | 6 Monate nach dem Switch: keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich medianes CRP (2 vor dem Switch vs. 2 nach dem Switch, $p = 0,81$) oder DAS28 (1 vs. 1, $p = 0,44$); 85 % waren vor dem Switch in Remission, 81 % nach dem Switch ($p = 0,51$). Keine Unterschiede bezüglich der Anzahl Patienten mit ADA (29 vor dem Switch vs. 27 nach dem Switch, $p = 0,88$), aber die medianen Serumspiegel von Infliximab fielen ab nach dem Switch: 5,4 vs. 2,8; $p = 0,01$. 4 hatten UE nach dem Switch, 2 Infusionsreaktionen und 2 Hauterkrankungen. | 19 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 9 aufgrund von LOE, 6 aufgrund von Patientenwunsch. |
| Dapavo et al. (54) | 2016 | 30 Patienten mit Psoriasis | offene, prospektive Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (Remsima®) | keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE | n. b. |
| Farkas et al. (55) | 2016 | 63 Patienten mit UC (5 mit vorausgegangener Anti-TNF-Therapie) | prospektive Beobachtungsstudie* | Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®) | keine Verschlechterung der Erkrankung oder Sicherheitsprobleme aufgrund des Switches; kein negativer Einfluss einer vorausgegangener Anti-TNF-Therapie auf die Wirksamkeit des Biosimilars | n. b. |
| Gentileschi et al. (56) | 2016 | 23 Patienten: 11 mit PsA, 8 mit AS, 2 mit RA, 2 mit CD, 1 mit Behçet-Krankheit | Switch aller Patienten in einem Krankenhaus in Italien | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (Inflectra®) | Nach im Median 1,7 Monate nach dem Switch erlitten 7 Patienten, die zuvor in Remission waren, einen Krankheits-schub. Alle 7 Patienten bekamen erneut Remicade, bei 5 zeigte sich eine vollständige oder zumindest partielle Remission. Bei 9 Patienten (39 %) zeigte sich keine Änderung der Krankheitsaktivität nach dem Switch; bei 7 Patienten traten Krankheitssymptome auf (Uveitis, Psoriasisläsionen, Arthralgie); es traten keine UE auf. | 7 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab aufgrund von LOE. |
| Gesce et al. (57) | 2016 | 210 CED-Patienten, 126 mit CD (28 Switch), 84 mit UC (9 Switch) | prospektive Beobachtungsstudie* | Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®) | Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate der UE und ADA. Die Rate des klinischen Ansprechens war in der Woche 14 signifikant höher bei therapienaiven Patienten; in der Woche 30 war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant; Infusionsreaktionen signifikant häufiger bei Switch-Patienten. | 14 Patienten hatten eine Infusionsreaktion, 10 davon waren vom Originator auf das Biosimilar umgestellt worden. Infusionsreaktionen traten bei Switch-Patienten signifikant häufiger als bei naiven Patienten auf: 27 % vs. 2,5 %, $p < 0,001$. |
| Glintborg et al. (58) | 2016 | 231 Patienten (115 RA, 33 PsA, 73 AxSpA, 10 andere Polyarthritiden), die für mehr als 5 Jahre mit Remicade® behandelt wurden | Nationaler Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) in Dänemark, Danish Rheumatologic Biobank und DANBIO-Register | Evaluation der Effekte der Umstellung auf die Serumspiegel von Infliximab sowie auf das Auftreten von ADA | Nach einer medianen Beobachtungszeit von 345 Tagen (275–361): keine negativen Effekte der Umstellung auf die Serumspiegel von Infliximab sowie auf das Auftreten von ADA. Patienten mit niedrigeren Talspiegeln zu Baseline (< 3 mg/l) hatten signifikant höhere Adhärenz als solche mit höheren Talspiegeln (≥ 3 mg/l); Auftreten von ADA zeigte keinen Einfluss auf die Adhärenz. | 37 (16 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab: 17 aufgrund von LOE, 11 aufgrund von UE und 9 aus anderen Gründen; 13 (35 %) dieser Patienten hatten zu Studienbeginn niedrige Serumtalspiegel von Infliximab und 5 davon ADA zu diesem Zeitpunkt. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hlavaty et al. (59) | 2016 | 25 Patienten mit CED (19 mit CD, 6 mit UC) | retrospektive Kohortenstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE | Nach 1 Jahr: 2 von 12 Patienten (16,7 %) im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab; 1 (8,3 %) aufgrund von UE sowie 1 (8,3 %) aufgrund von LOE. |
| Park et al. (60) | 2016 | 174 Patienten mit AS (86 im Switch-Arm) | offene Extensionsphase der pivotalen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (PLANETAS) | Weiterführung der Therapie mit dem Infliximab-Biosimilar (Remsima®, Inflectra®) Maintenance-Arm) oder Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (Remsima®, Inflectra®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE oder ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | Zu Beginn der Extensionsphase traten ADA bei 22,2 % der Patienten im Maintenance-Arm und bei 26,2 % der Patienten im Switch-Arm zu Woche 54 auf, zu Woche 102 bei 23,3 % vs. 27,4 %. Infusionsreaktionen kamen in beiden Armen gleich häufig vor: 7,8 % vs. 7,1 %. Im Maintenance-Arm brachen 7 von 88 Patienten die Behandlung vorzeitig ab; 3 (3,3 %) aufgrund von UE sowie 2 (2,3 %) aufgrund von Patientenentscheidung; im Switch-Arm brachen 9 von 86 Patienten die Behandlung vorzeitig ab; 4 (4,8 %) aufgrund von UE sowie 1 (1,2 %) aufgrund von Patientenentscheidung. |
| Rahmany et al. (61) | 2016 | 78 Patienten mit CED (63 mit CD und 15 mit UC) | Switch-Proramm in Großbritannien | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | 42/63 Patienten mit CD (67 %) waren in Remission beim Switch im Vergleich zu 43/60 (72 %) 4–6 Monate nach dem Switch; 9/15 Patienten mit UC (60 %) waren in Remission beim Switch im Vergleich zu 11/13 (85 %) 4–6 Monate nach dem Switch. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des CRP vor und nach dem Switch: CD: 5,4 vs. 5,6; p = 0,32; UC: 3,1 vs. 3,0; p = 0,73. Der mediane Patient Questionnaire Score änderte sich nicht nach dem Switch: CD 4,4 vs. 4,0; p = 0,56; UC: 4,9 vs. 3,1; p = 0,61; keine Unterschiede bezüglich Art und Schweregrad der UE. | 5 Patienten (3 CD, 2 UC) brachen die Behandlung vorzeitig ab, 1 Patient aufgrund von UE (Infusionsreaktion), 1 aufgrund von Remission, 3 wurden auf ein anderes Biologikum umgestellt. |
| Rubio et al. (62) | 2016 | 78 Patienten (5 mit RA, 8 mit PsA, 41 mit SpA, 2 mit Uveitis); 53 mit Switch | Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (Remsima) | Nach 9 Monaten Follow-up: 86 % wurden immer noch mit Remsima behandelt; 37 Patienten erhielten zusätzlich ein DMARD (zu 70 % MTX). | 4 Patienten (5 %) in der Switch-Kohorte und 1 Patient (4 %) in der Kohorte der therapienaiven Patienten brachen die Behandlung aufgrund von LOE ab; in der Switch-Kohorte brach ein Patient die Behandlung aufgrund von UE (Leishmaniose); in der Kohorte der therapienaiven Patienten brachen 3 Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab (Photosensitivität, Bronchospasmus, Urtikaria). |
| Sheppard et al. (63) | 2016 | 25 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen | Switch-Proramm in Großbritannien | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | 20 Patienten (80 %) führten die Behandlung mit dem Biosimilar fort; keine statistisch signifikanten Änderungen des CRP vor und nach dem Switch. | 4 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von UE ab (Influenzasymptomatik, Vorhautentzündung, Ausschläge mit Juckreiz) und wurden erfolgreich auf Remicade umgestellt; 1 Patient brach die Behandlung aufgrund von LOE ab. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sieczkowska et al. (64) | 2016 | 39 pädiatrische CED-Patienten, 32 mit CD, 7 mit UC | offene, prospektive Switch-Studie | 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 | CD: 12 von 32 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 2 (6,3 %) Patient aufgrund von LOE, 1 Patient aufgrund einer allergischen Reaktion und 1 Patient aufgrund von Dermatitis. UC: 3 von 7 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 1 (14,3 %) Patient aufgrund einer allergischen Reaktion und 1 Patient aufgrund von LOE; bei 1 Patienten musste nach der ersten Infusion die Behandlung aufgrund einer Varizella-zoster-Infektion abgebrochen werden. |
| Smits et al. (65;66) | 2016 2017 | 83 CED-Patienten, 57 mit CD, 24 mit UC, 2 unklassifiziert | offene, prospektive Studie | Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsaktivität und in den CRP- und Calprotectinspiegeln vor und nach dem Switch; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; nach einer Nachbeobachtung von einem Jahr: keine signifikante Änderung der Krankheitsaktivität (HBAI, SCCAI) und der Entzündungsmarker (CRP, Calprotectinspiegel), keine signifikante Änderung der medianen Infliximab-Talspiegel | Nach 16 Wochen: 5 von 83 Patienten (6 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab; 2 (2,4 %) aufgrund von UE (Arthralgie) sowie 1 (1,2 %) aufgrund von LOE. Nach 1 Jahr: 15 von 83 Patienten (18 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab; 6 (7,2 %) aufgrund von UE sowie 5 (6,0 %) aufgrund von LOE. |
| Tweehuysen et al. (67) | 2016 | 211 Patienten, 191 im Switch-Arm (75 mit RA, 50 mit PsA, 67 mit SpA) | Switch an 4 rheumatologischen Kliniken in den Niederlanden | Switch von Remicade® auf CT-P13 | Nach 6 Monaten hatten 44 Patienten (23 %) die Therapie abgebrochen. Die mittleren DAS28-CRP-Werte (RA und PsA) waren vergleichbar zu Baseline: 2,19 [SD 0,89] versus 2,22 [SD 0,84] (p = 0,51). Bei SpA-Patienten stieg der mittlere BASDAI von 3,8 auf 4,3 (+0,5; 95 % CI 0,12–0,89; p = 0,01). Der mediane CRP-Wert betrug zu Beginn 1,5 mg/l und nach 6 Monaten 1,0 mg/l, der unterschied war nicht statistisch signifikant (p = 0,60). Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Infliximab-Talspiegeln und Inzidenz von ADA. | 44/192 (23 %) Patienten brachen die Behandlung mit dem Biosimilar während einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit ab, jeweils aufgrund von LOE (35), UE (23) oder einer Infusionsreaktion (2). Die am häufigsten berichteten UE, die zum Absetzen des Biosimilars führten, waren Müdigkeit (10 Patienten), Unwohlsein (5) und Kopfschmerzen (3). 34 Patienten davon nahmen die Behandlung mit dem Referenzarzneimittel wieder auf, 7 Patienten wechselten zu einem anderen Biologikum (2 Adalimumab, 3 Etanercept, 1 Golimumab, 1 Rituximab) und 3 Patienten blieben ohne biologische Therapie. |
| Abdalla et al. (68) | 2017 | 34 Patienten (17 RA, 9 AS, 4 PsA) | prospektive Beobachtungsstudie in einem Krankenhaus in Irland | Switch von Remicade® auf CT-P13, Vergleich mit der Behandlung in den 6 Monaten vor dem Switch | nach Nachbeobachtung von 15,8 Monaten: vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit, sowie auch vergleichbare Lebensqualität (PGA, HAQ) und Anzahl der Flare-Episoden; aber: statistisch signifikante CRP-Erhöhung nach dem Switch (1,95 vs. 4,0; Referenzwert des Labors < 5) von unklarer klinischer Relevanz; statistisch signifikante Schmerzzunahme nach dem Switch von geringer Ausprägung (von 28 auf 38 auf einer Skala von 0–100) | 5/34 (14,7 %) Patienten brachen die Behandlung mit dem Biosimilar während einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit ab, jeweils aufgrund von Schwangerschaft (1 Patientin), LOE (2/34; 5,9 %) oder UE (1/34; 2,9 %, Schwindel); ein Patient nahm seine Einverständniserklärung nach der 2. Infusion zurück und bekam wieder das Referenzarzneimittel; er gab an, dass es ihm subjektiv schlechter ging, eine objektive Verschlechterung oder UE lagen nicht vor. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akrou et al. (69) | 2017 | 90 Patienten (53 mit SpA, 23 mit RA, 14 PsA) | retrospektive Auswertung der erfolgten Umstellungen in einem Krankenhaus in Frankreich | Switch von Remicade® auf CT-P13 | Von den 99 Patienten, die seit mehr als 2 Jahren mit Infliximab behandelt wurden, akzeptierten 91% (90/99) den Switch: 53 SpA, 23 RA und 14 PsA. | 14 (16 %) aller Patienten brachen die Behandlung mit dem Biosimilar während einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit noch vor der dritten Infliximab-Gabe ab; 12 (23 %) Patienten mit SpA brachen die Behandlung ab aufgrund von LOE (12 Patienten) und UE (12; Arthralgie); nur 5 von diesen Patienten hatten einen Anstieg von ≤ 2 Punkten im BASDAI-Score, nur 3 Patienten einen CRP-Anstieg. Mit Ausnahme von einem Patienten, war der Wirksamkeitsverlust mit einem Wearing-off-Phänomen, das bereits vor dem Switch bestand (8/12), oder mit einem nicht nachweisbaren Infliximab-Spiegel (3/12) assoziiert. 2 Patienten mit RA brachen die Behandlung ab, hierzu sind die Gründe nicht angegeben. |
| Argüelles-Arias et al. (70) | 2017 | 80 Patienten mit CD (13 davon therapienaiv, 67 Patienten: Switch von Remicade® zu CT-P13) und 40 Patienten mit UC (9 davon therapienaiv, 31 Patienten: Switch von Remicade® zu CT-P13) | prospektive Beobachtungsstudie | CD: 13 Patienten therapienaiv, 67 Patienten: Switch von Remicade zu CT-P13; UC: 9 Patienten therapienaiv, 31 Patienten: Switch von Remicade zu CT-P13 | nach 6 Monaten: keine signifikanten Unterschiede bezüglich CRP, HBI-Score, Aufrechterhaltung bzw. Erzielung einer klinischen Remission, Mayo Score; Ergebnisse nach 12 Monaten: siehe Argüelles-Arias et al. 2017a | CD: Nach 6 Monaten hatten 3 (23 %) therapienaive und 3 (4,5 %) umgestellte Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen. UC: Nach 6 Monaten hatten keine therapienaiven und 4 (12,9 %) umgestellte Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen aufgrund von klinischer Remission (2 Patienten), UE (1 Patient) oder LOE (1 Patient). |
| Argüelles-Arias et al. (71) | 2017a | 98 Patienten mit CED (67 mit CD, 31 mit UC) | prospektive Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® zu CT-P13 | Nach 12 Monaten: Remission wurde bei 69,8 % der Patienten mit CD und 81,0 % der Patienten mit UC aufrechterhalten. Bei 30,2 % (CD) bzw. 19,0 % (UC) der Patienten, die zu Studienbeginn in Remission waren, trat eine Krankheitsverschlechterung auf. Bei Patienten mit CD verschlechterte sich der HB-Score signifikant, der mediane Wert fiel aber nicht < 5 (Remission). Keine signifikanten Änderungen des CRP-Wertes bei CD und UC sowie des medianen partiellen Mayo-Scores bei UC. | Therapieabbrüche zwischen Monat 6 und 12: 2 (3 %) Patienten mit CD: 1 Patient aufgrund von UE, 1 Patient aus anderen Gründen; 3 (9,7 %) Patienten mit UC: 1 Patient aufgrund von UE, 1 aufgrund von LOE und 1 aufgrund von Remission. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------------|------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Avouac et al. (72) | 2017 | 260 Patienten: 31 RA, 131 AxSpA, 64 CED | prospektive Beobachtungsstudie | Switch aller erwachsenen Patienten, die mit Remicade® behandelt werden, auf ein Biosimilar in einem Krankenhaus in Frankreich | Nach der 3. Infusion (mediane Nachbeobachtung: 34 Wochen): 59 (23 %) der Patienten hatten die Therapie abgebrochen, aufgrund von subjektiv empfundenem Wirksamkeitsverlust (47) oder aufgrund von UE (5). Kein objektiver Wirksamkeitsverlust bezüglich DAS28, BASDAI, ASDAS, CRP, HB-Score und partiellen Mayo-Score; keine signifikante Änderung der Infliximab-Talspiegel. Von den 59 Patienten mit Therapieabbruch, wurden 47 auf Remicade® umgestellt und für im Median 32 Wochen beobachtet: bei Patienten mit RA (n = 5) zeigten sich keine signifikanten Änderungen bezüglich der Anzahl geschwollener bzw. schmerzhafter Gelenke, DAS28 sowie PGI. Bei Patienten mit AxSpA (n = 33) verbesserten sich BASDAI und ASDAS statistisch signifikant, CRP-Werte blieben konstant. | 59/265 (22,3 %) der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig nach einer medianen Nachbeobachtung von 34 Wochen ab aufgrund von LOE (47/265 Patienten, 17,7 %), UE (4/265, 1,5 %) und anderen Gründen (8/265, 3 %). |
| Benucci et al. (73) | 2017 | 41 Patienten mit SpA | prospektive Beobachtungsstudie an drei Rheumatologiezentren in Italien | Switch aus ökonomischen Gründen von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar | nach 6 Monaten: keine signifikanten Änderungen bezüglich BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, DAS28-CRP, MASES und VAS-Pain Scores sowie bezüglich Serumspiegel von Infliximab und von ADA; signifikante Abnahme der Dauer der morgendlichen Steifigkeit ($7,2 \pm 6,9$ vs. $5,8 \pm 6,0$; $p = 0,02$) | 1/41 (2,4 %) Patient brach die Behandlung aufgrund von UE ab (palmoplantare Psoriasis); keine Angabe über sonstige Therapieabbrüche oder LOE. |
| Buer et al. (74) | 2017 | 143 CED-Patienten, 99 mit CD, 44 mit UC | offene, prospektive Studie; „Managed Switching Programm“ in Norwegen | Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®) | Nach 6 Monaten: keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsaktivität und in den CRP-, Hämoglobin- und Calprotectinspiegeln vor und nach dem Switch. Die Anzahl der Patienten in klinischer Remission war zu Studieneinschluss und 6 Monate nach dem Switch vergleichbar: 87 % vs. 81 % (CD) bzw. 88 % vs. 95 % (UC); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs. | Nach 6 Monaten: 4 (7 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab; 2 (CD) aufgrund von Remission, 2 aufgrund von UE (UC; Arthralgie und Ausschlag). |
| Cotton et al. (75) | 2017 | 235 Patienten mit CED | Switch-Proramm in Krankenhäusern im Vereinigten Königreich unter Beteiligung von spezialisierten Krankenschwestern (IBD Nurse) und Pharmazeuten, die die Umstellung überwachen und die Verabreichung der Biologika überprüfen bzw. Daten aktualisieren | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | nach 16 Monaten: keine Unterschiede bezüglich Krankheitskontrolle (HBAI, SCCAI), hohe Patientenzufriedenheit (PRO) | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|---------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DeCock et al. (76) | 2017 | 417 Patienten mit RA (242 mit Switch) | Register: British Society for Rheumatology Biologics Registers for Rheumatoid Arthritis (https://www.bsrb.org/) | Beginn der Behandlung mit einem Biosimilar: 242 Patienten mit Switch vom Referenzarzneimittel auf Remsima® oder Inflectra® oder Benepali® v. a. aus Kostengründen; 138 Patienten mit erstmaliger biologischer Therapie und 34 Patienten mit Switch von einem anderen Biologikum | Nach 6 Monaten Daten zu 41 Patienten verfügbar: DAS28 war nur bei den therapienaiven Patienten um > 1,2 erhöht, während es bei den umgestellten stabil blieb. | n. b. |
| Eberl et al. (77) | 2017 | 62 Patienten mit CED (32 CD, 30 UC oder unklassifiziert) | prospektive Beobachtungsstudie an der Universitätsklinik in Helsinki, Finnland | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13), Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | In der gesamten Studienpopulation und in der Untergruppe der CD-Patienten keine signifikanten Veränderungen der medianen Talspiegel von Infliximab vor (5,5 mg/l) und nach dem Switch (5,5 mg/l; p = 0,05) bzw. für CD (5,75 vs. 6,5 mg/l; p = 0,68). In der Untergruppe der CU-Patienten war der Unterschied allerdings signifikant: 5,2 vs. 4,25 mg/l; p = 0,019). Zwei Patienten entwickelten nach dem Switch ADA; nach dem Switch wurden keine Veränderungen der Krankheitsaktivität oder Sicherheitsprobleme festgestellt. | Kein Patient brach die Behandlung vorzeitig ab. |
| Fiorino et al. (78) | 2017 | 547 Patienten, 313 mit CD, 234 mit UC, A: 311 therapienaiv, B: 139 mit vorausgegangener biologischer Therapie (34 Infliximab, 105 Adalimumab, 3 Golimumab), C: 97 mit bestehender Remicade®-Therapie | prospektive, multizentrische Kohortenstudie* | Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®, Inflectra®) in Gruppe A und B oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®) in Gruppe C | keine direkten Vergleiche mit dem Referenzarzneimittel, Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar in allen drei Gruppen | 113 von 534 brachen die Behandlung vorzeitig ab: A: 70 von 311; B: 40 von 139; C: 3 von 97; davon aufgrund von Nicht-Ansprechen: A: 10 %; B: 11,1 %; C: keine. Schwerwiegende UE traten dreimal häufiger bei Patienten mit vorausgegangener Exposition zu TNF-alpha-Inhibitor (22,3 %) auf als bei therapienaiven Patienten (7,4 %) und doppelt so häufig wie bei Patienten im Switch-Arm (12,4 %); Infusionsreaktionen traten auf bei A: 3,2 %, B: 15,1 % und C: 7,2 %. |
| Fiorino et al. (79) | 2017a | 100 Patienten mit CED (59 CD, 41 UC) | Kohortenstudie an einem Zentrum in Italien | 52 naive Patienten, 18 mit Switch von Remicade® auf CT-P13 und 30 mit Weiterbehandlung mit Remicade® | Evaluation von ADA und Talspiegeln: 21 Patienten waren durchgehend ADA-positiv während des Follow-up, jeweils 7 Patienten in jeder Gruppe (p = 0,5); ADA wurden identifiziert in 14/245 (5,7 %) der Proben naiver Patienten, in 32/127 (25,2 %) der Proben umgestellter Patienten und in 30/192 (15,6 %) der Proben von Remicade®-Patienten; es zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede. | Sekundärer LOE wurde für 2 (11,1 %) Patienten im Switch-Arm sowie für 5 (16,6 %) im Originator-Arm und 11 (21,2 %) im CT-P13-Arm nach 60 Wochen berichtet. Infusionsreaktionen traten bei 7 Patienten auf: 5 (9,6 %) naive Patienten, 1 (5,5 %) umgestellten Patienten und 1 (3,3 %) im Kontrollarm. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gisoni et al. (80) | 2017 | 204 Patienten mit Plaque-Psoriasis | Register: Psobiosimilars-Register (www.psobiosimilars.it) | Switch vom Originator auf CT-P13 (122 Patienten) bzw. Beginn einer Behandlung mit CT-P13 bei therapienaiven Patienten (82 Patienten) | nach 6 Monaten: PASI Score im Vergleich zur Baseline: Switch-Arm: 2,05 (SD: 2,8) vs. 2,2 (SD: 3,2); $p = 0,3$; bei therapienaiven Patienten: 7,2 (SD: 7,1) vs. 20,8 (SD: 12,1); $p = 0,001$; keine signifikanten Unterschiede bez. UE | n. b. |
| Glintborg et al. (81) | 2017 | 802 Patienten aus dem DANBIO-Register für biologischer Therapie rheumatoider Erkrankungen RA: 403 AS: 279 PA: 120 | nationaler Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) in Dänemark, DANBIO-Register, retrospektive Auswertung* | Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®) und Vergleich der Krankheitsaktivität, Flare (Δ DAS28, Δ ASDAS) jeweils drei Monate vor und nach dem Switch | Keine Verschlechterung der Erkrankung oder Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs. Die Krankheitsaktivität (DAS28, ASDAS, BASDAI, CRP, HAQ) war 3 Monate vor und nach dem Switch vergleichbar. Die 1-Jahres-Retentionsrate 84,1 % (95 % CI 81,3; 86,5) war vergleichbar mit der historischen Kohorte (86,2 % (95 % CI 84,0; 88,0); $p = 0,22$). | Nach im Median 413 Tagen brachen 16,5 % (132 Patienten) die Behandlung vorzeitig ab, 71 (8,9 %) Patienten aufgrund von LOE und 37 (4,6 %) aufgrund von UE. |
| Jørgensen et al. (NOR-SWITCH) (82) | 2017 | 481 Patienten (240 im Switch-Arm), CD: 155 (77), UC: 93 (46), AxS: 91 (46), RA: 77 (38), PA: 30 (16), PsA: 35 (17) | randomisierte, doppelblinde Phase-IV-Studie mit Parallelgruppendesign | Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verschlechterung der Krankheit, der Remissionsrate, der Zeit bis zur Verschlechterung, der Rate der UE und der Studienabbrüche aufgrund von UE sowie der ADA-Inzidenz; keine Sicherheitsprobleme | 25 (10,4 %) Patienten im Vergleichsarm versus 18 (7,5 %) Patienten im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab. 9 (4 %) Patienten im Vergleichsarm versus 8 (3 %) Patienten im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab aufgrund von UE; 8 (3,3 %) Patienten im Vergleichsarm versus 3 (1,2 %) Patienten im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab aufgrund von LOE. |
| Kolar et al. (83) | 2017 | 74 CED-Patienten, 56 mit CD, 18 mit UC | offene, prospektive Switch-Studie | Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilar (Remsima®) | keine negative Änderungen der Wirksamkeit und der biologischen Marker; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs | Nach 46 Wochen: 2 (2,7 %) Patienten (UC) in der Switch-Kohorte brachen die Behandlung vorzeitig ab aufgrund von LOE im Vergleich zu 4 Patienten in der therapienaiven Kohorte; 2 (2,7 %) Patienten in der Switch-Kohorte aufgrund von UE (CD; Arthralgie) im Vergleich zu 5 Patienten in der therapienaiven Kohorte. |
| Komaki et al. (84) | 2017 | 227 Patienten mit CED | systematisches Review und Metaanalyse | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | Die gepoolten Raten bez. anhaltenden klinischen Ansprechens bei CD und UC nach der Umstellung von Remicade auf CT-P13 betragen nach 30–32 Wochen bei 0,85 (95 % CI 0,71–0,93 bzw. 0,96 (95 % CI 0,58–1,00 und nach 48–63 Wochen bei 0,75 (95 % CI 0,44–0,92) bzw. 0,83 (95 % CI 0,19–0,99). Unerwünschte Ereignisse waren selten (CD: 0,10; 95 % CI 0,02–0,31; UC: 0,22; 95 % CI 0,04–0,63). | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-----------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Malpas et al. (85) | 2017 | 62 Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen (45 RA, 17 AS) | prospektive Beobachtungsstudie unter Evaluation der Krankheitsaktivität und Patientenmeinung | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar | Nach 3 Monaten betrug der mittlere Unterschied im DAS28 bzw. im BASDAI 0,42 (95 % CI 0,09; 0,75 bzw. 0,12 (95 % CI -0,61; 0,85). Von 44 Patienten, die den Fragebogen zurückschickten, waren 36 (80 %) mit den bereitgestellten Informationen zufrieden, 33 (75 %) waren der Ansicht, dass sie während der Umstellung angemessen unterstützt wurden, 19 (43 %) waren besorgt über die Auswirkungen der Umstellung auf ihre Krankheit und 16 (37 %) berichteten von einem Krankheitsschub. Die Gesamtzufriedenheit mit der Erfahrung des Wechsels wurde von 29 Patienten (66 %) als gut oder ausgezeichnet bewertet. | 14 Patienten (23 %) beklagten nachlassende Wirksamkeit des Biosimilars und 6 (10 %) UE. 3 Patienten (5 %) wurden aufgrund von LOE zurück auf Remicade® umgestellt. |
| Phillips et al. (86) | 2017 | 1524 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (136 im Switch-Arm) | Switch-Proramm in der Türkei | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar CT-P13 oder Weiterbehandlung mit Remicade® | <p>Patienten mit Switch wiesen höhere Gesundheitskosten (Arztkosten + Arzneimittelkosten) auf als solche, die weiterhin Remicade bekamen: TL 2,009 vs. TL 1,640; p = 0,046.</p> <p>Das adjustierte Risiko für Therapieabbruch war für Patienten mit Switch höher als für Patienten, die weiterhin Remicade bekamen: HR 5,53; 95 % CI (4,01–7,63); keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten bezüglich der Inzidenz von UE.</p> | Patienten mit Switch brachen häufiger die Behandlung vorzeitig ab im Vergleich zu den Patienten, die weiterhin Remicade bekamen: 13,2 vs. 1,52 pro 1000 Personenjahre; von den Patienten, die die Behandlung mit CT-P13 abbrechen, wurden 79 % zurück auf Remicade umgestellt. |
| Razanskaite et al. (87) | 2017 | 143 Patienten, 118 mit CD, 23 mit UC | offene, prospektive Studie; „Managed Switching Programm“ in Großbritannien | Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsaktivität vor und nach dem Switch; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare Raten von ADA | <p>Nach im Median 7 Biosimilar-Infusionen wurden 2 Patienten auf eigenem Wunsch zurück auf das Referenzarzneimittel umgestellt; einer davon, der auch Mercaptopurin bekam, hatte erhöhte Leberenzym Spiegel, der zweite unspezifische grippeähnliche Symptome.</p> <p>Nach einem Jahr zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Abbruchrate sowie der Gründe für Abbruch im Vergleich zu Patienten, die mit dem Referenzarzneimittel behandelt wurden (28,7 % vs. 25,8 %). Im Switch-Arm brachen die Patienten die Behandlung ab aufgrund von Patientenwunsch (7,7 %), 11,2 % aufgrund von LOE (8,4 % sekundäres Nichtansprechen und 2,8 % primäres Nichtansprechen), 9,1 % aufgrund von UE (v. a. Infektionen und Gelenkschmerzen mit je 2,8 %).</p> |
| Rodríguez Glez et al. (88) | 2017 | 72 Patienten mit CED (62 CD, 10 UC) | retrospektive Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar, Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | Nach 12 Monaten: 80,5 % der Patienten führten die Behandlung fort unter gleichbleibender Wirksamkeit; UE traten bei 10 (13,8 %) Patienten auf, die meisten waren Infektionen, ein Therapieabbruch oder Änderung der Behandlung musste deswegen nicht vorgenommen werden. Die erzielten Einsparungen wurden auf etwa 250 Tsd. Euro pro Jahr geschätzt. | 7/72 (9,7 %) Patienten brachen die Behandlung ab, 4 Patienten aufgrund von LOE (Verlust des sekundären Ansprechens). |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schmitz et al. (89) | 2017 | 27 Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen (14 RA, 5 PsA, 4 AS, 1 SpA, 1 Psoriasis, 1 Polyarthritis und UC, 1 Arthritis und UC) | prospektive Beobachtungsstudie mit regelmäßiger Kontrolle der Infleximab-Talspiegel, ADA, CRP, BSG und Krankheitsaktivität (DAS28, ASDAS) | Switch von Remicade® auf ein Infleximab-Biosimilar (CT-P13) | keine signifikanten Unterschiede bezüglich Infleximab-Talspiegel und Krankheitsaktivität vor und nach Umstellung | Nach 12 Monaten brachen 7/27 (26 %) Patienten die Behandlung ab, bei 2 davon wurde eine erhöhte Krankheitsaktivität festgestellt, wobei diese bei einem der beiden bereits unter Remicade® bestand. Bei einem Patienten war kein Infleximab-Spiegel detektierbar, bei 3 lag der Spiegel über dem therapeutischen Bereich. 2 (7,4 %) Patienten brachen die Behandlung aufgrund von UE ab, drei weitere aus Gründen, die nicht im Zusammenhang mit der Umstellung standen. |
| Tanaka et al. (90) | 2017 | 71 Patienten mit RA (33 im Switch-Arm) | offene, einarmige Extensionsstudie zur Evaluation der Langzeitsicherheit | Switch von Remicade® auf das Infleximab-Biosimilar (CT-P13) | keine Unterschiede hinsichtlich der Langzeitsicherheit, der Rate der UE oder ADA sowie hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | Phase-I/II-Studie: Nach 54 Wochen brachen 13 (24,5 %) Patienten im Vergleichsarm versus 9 (17,6 %) Patienten im Switch-Arm die Behandlung vorzeitig ab; 5 (9,4 %) Patienten im Vergleichsarm versus 7 (13,7 %) Patienten im Switch-Arm aufgrund von UE. Extensionsphase: nach 105 Wochen brachen 11 (33,3 %) Patienten im Vergleichsarm versus 6 (15,8 %) Patienten im Switch-Arm die Behandlung vorzeitig ab; 8 (24,2 %) Patienten im Vergleichsarm versus 4 (10,5 %) Patienten im Switch-Arm aufgrund von UE sowie 2 (6,1 %) Patienten im Vergleichsarm versus 1 (2,6 %) Patienten im Switch-Arm aufgrund von LOE. |
| Yoo et al. (91) | 2017 | 302 Patienten mit RA (144 im Switch-Arm) | offene Extensionsphase der pivotalen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (PLANETRA) | Weiterführung der Therapie mit dem Infleximab-Biosimilar (Remsima®, Inflectra®) Maintenance-Arm, n = 158) oder Switch von Remicade® auf das Infleximab-Biosimilar (Remsima®, Inflectra®, n = 144) für 48 Wochen | 48 Wochen nach dem Switch: keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens (ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, EULAR) und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE oder ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | Zu Beginn der Extensionsphase traten ADA bei 49,1 % der Patienten im Maintenance-Arm und bei 48,3 % der Patienten im Switch-Arm zu Woche 54 auf, zu Woche 102 bei 40,3 % vs. 44,8 %. Infusionsreaktionen traten im Maintenance-Arm bei 11 (6,9 %) der Patienten und im Switch-Arm bei 4 (2,8 %) der Patienten auf. Im Maintenance-Arm brachen 25 von 158 Patienten die Behandlung vorzeitig ab; 16 (10,1 %) aufgrund von UE, 1 (0,6 %) aufgrund von LOE sowie 4 (2,5 %) aufgrund von Patientenentscheidung; im Switch-Arm brachen 16 von 144 Patienten die Behandlung vorzeitig ab; 8 (5,6 %) aufgrund von UE, 1 (0,7 %) aufgrund von LOE sowie 5 (3,5 %) aufgrund von Patientenentscheidung. |
| Bergqvist et al. (92) | 2018 | 313 Patienten mit CED (195 CD, 118 UC) | prospektive Beobachtungsstudie | Switch aller erwachsenen Patienten mit CED, die mit Remicade® behandelt werden, auf das Biosimilar CT-P13 in vier Krankenhäusern in Schweden | nach 12 Monaten: keine signifikanten Änderungen bezüglich der Krankheitsaktivität (HBI, SCCAI, CRP, Hb, F-Calprotectin), signifikanter Anstieg der Albumin-Werte in CD; Krankheitsverschlechterung trat bei 14 % (CD) bzw. 13,8 % (UC) der Patienten auf; keine Verschlechterung der HrQoL (SHS); keine signifikanten Unterschiede bezüglich Infleximab-Talspiegeln und ADA | 10/313 Patienten (3,2 %) brachen die Behandlung aufgrund einer Remission, 23/313 (7,4 %) aufgrund LOE, 15/313 (4,8 %) aufgrund von UE. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Binkhorst et al. (93) | 2018 | 197 Patienten mit CED (135 CD, 62 UC) | retrospektive Beobachtungsstudie | Switch aller erwachsenen Patienten mit CED, die mit Remicade® behandelt werden, auf das Biosimilar CT-P13 in zwei Krankenhäusern in den Niederlanden | Nach 16 Wochen: keine signifikanten Änderungen bezüglich der Krankheitsaktivität (CRP, F-Calprotectin), keine signifikanten Unterschiede bezüglich Infliximab-Talspiegeln; ADA traten bei 7 % der Patienten (Baseline) bzw. bei 3 % (Woche 16) auf, neu aufgetreten nach dem Switch bei 2 Patienten. | 11/197 (5,6 %) Patienten brachen die Behandlung ab aufgrund von LOE, bei 5 Patienten davon wurden subtherapeutische Infliximab-Serumtalspiegel gefunden; bei 6 von den 11 Patienten mit LOE wurde die Infliximab-Dosis angepasst, bei einem Patienten wurde das Behandlungs-Intervall verkürzt; die restlichen 4 Patienten wurden zurück auf Remicade® umgestellt. 4/197 (2,0 %) Patienten brachen die Behandlung ab aufgrund von UE und 5/197 (2,5 %) aus anderen Gründen. |
| Boone et al. (94) | 2018 | 146 Patienten, 125 mit Switch: 73 CD, 28 UC, 9 RA, 10 PsA, 5 AS | Beobachtungsstudie zur Umstellung auf Basis von Shared Decision-Making in den Niederlanden | Umstellung der Patienten von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar | nach 9 Monaten und im Median 4 Infliximab-Infusionen: keine Unterschiede bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Rate der ADA; Non-Responders: 7 Patienten mit CED, keine in den rheumatologischen Indikationen; Nocebo-Patienten: 12,8 %, 13 Patienten mit CED bzw. 3 mit rheumatologischer Indikation | 16 (12,8 %) Patienten (13 mit CED und 3 mit rheumatologischen Erkrankungen) brachen die Behandlung ab aufgrund von Nocebo-Response (subjektiv empfundener Wirkverlust bzw. UE); 8/73 (10,9 %) Patienten mit CD und 5/28 (17,9 %) Patienten mit UC brachen die Behandlung nach im Median 3 bzw. 4 Infusionen ab aufgrund von Nocebo-Response und berichteten von einem Gefühl der schlechteren Wirksamkeit, Schüttelfrost während der Infusionen und Taubheit im Gesicht mit kribbelnden Extremitäten. In den rheumatologischen Indikationen brachen eine Patientin mit RA und zwei Patienten mit Morbus Bechterew die Biosimilar-Behandlung aufgrund von Nocebo-Effekten nach einer einzigen Infusion ab. Diese Patienten berichteten über eine wahrgenommene verminderte Wirkung und neu auftretende Kopfschmerzen berichtet. Alle Patienten mit CED und rheumatischen Erkrankungen wurden erfolgreich mit mindestens zwei zusätzlichen Infusionen des reinitiierten Referenzarzneimittels behandelt. |
| Ewara et al. (95) | 2018 | 6491 Patienten mit CED (101 mit Switch) | Auswertung von Routinedaten | Umstellung der Patienten von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar | In der 6-Monats-Analyse nach dem Switch war die risikobereinigte Wahrscheinlichkeit, die Behandlung beizubehalten, um 26 % höher in der Remicade-Kohorte als in der Switch-Kohorte: RR 1,26, 95 % CI (1,10–1,45), p = 0,0007. Die Wahrscheinlichkeit war zudem höher, wenn das Arzneimittel von einem Rheumatologen verschrieben wurde. | n. b. |
| Gervais et al. (96) | 2018 | 33 pädiatrische Patienten mit CED (26 mit CD, 4 mit UC, 3 unklassifiziert) | prospektive Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) mit Vergleich 6 Monate vor und nach dem Switch | 12 Monate Follow-up: keine statistisch signifikanten Unterschiede von und nach dem Switch bezüglich Serumtalspiegeln von Infliximab, Krankheitsaktivität, Anteil der Patienten in klinischer Remission, CRP, ESR, Calprotectin sowie Inzidenz von ADA. Der Anteil der Patienten in klinischer Remission war vergleichbar: 76 % zu Baseline vs. 83 % 12 Monate nach dem Switch; der mediane PUCAI (2,5 (0,8–3) vs. 0 (0–0), p = 0,15) sowie der mediane PCDAI (8,75 (0–14) vs. 7,5 (0–10), p = 0,35) zeigten auch keine statistisch signifikanten Änderungen. | Ein Patient brach die Behandlung aufgrund von LOE ohne ADA ab, 2 weitere Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Remission ab 9 Monate nach dem Switch. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-----------------------|------|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glintborg et al. (97) | 2018 | 546 Patienten mit RA, PSA, AxSpA | Register: DANBIO-Register | Switch vom Originator auf CT-P13 (373) bzw. Beginn einer Behandlung mit CT-P13 bei therapienaiven Patienten (173) | keine signifikanten Unterschiede bezüglich Serumspiegel von Infliximab und der Inzidenz von ADA sowie bezüglich Therapieabbrüche zwischen den Armen nach 12 Monaten | <p>72/373 (19,3 %) der Patienten im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab nach im Median 188 Tage (105–334), 39 (10,5 %) aufgrund von LOE, 19 (5,1 %) aufgrund von UE, 3 aufgrund von Remission und 11 aus anderen Gründen.</p> <p>Der vorzeitige Therapieabbruch war nicht mit Änderungen im Serumtalspiegel von Infliximab assoziiert: das Risiko war für die Patienten, bei denen sich eine Erniedrigung des Serumtalspiegels gezeigt hat, war vergleichbar mit dem Risiko der Patienten mit kontinuierlich niedrigen Serumtalspiegel (HR 1,4; 95 % CI 0,8–2,6; p = 0,2) und auch vergleichbar mit dem Risiko der Patienten mit kontinuierlich hohem Serumtalspiegel (HR 1,8; 95 % CI 0,7–4,7; p = 0,2). Der vorzeitige Therapieabbruch war auch nicht mit dem Auftreten von ADA assoziiert: ADA-positive vs. ADA-negative Patienten: HR 1,2; 95 % CI 0,3–5,1; p = 0,8.</p> <p>48/173 (27,8 %) der therapienaiven Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab nach im Median 155 Tage (79–212), 17 (9,8 %) aufgrund von LOE, 23 (13,3 %) aufgrund von UE, und 8 aus anderen Gründen.</p> |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------|------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guerra Veloz et al. (98) | 2018 | 98 Patienten mit CED pro Kohorte (CD 67, UC 31) | Beobachtungsstudie mit retrospektiver und prospektiver Kohorte. Patienten, die 2014 mit Remicade® behandelt wurden und Patienten, die zwischen März 2015 und Februar 2016 auf das Biosimilar umgestellt und für mindestens 12 Monaten damit behandelt wurden | Vergleich der Wirksamkeit des Infliximab-Biosimilars (CT-P13) mit dem Infliximab-Originator anhand des Wirkverlustes innerhalb von 12 Monaten | <p>Vergleich der Anzahl der Patienten in Remission (anhand von HBI, partialem Mayo-Score, Steroidgebrauch, operativen Eingriffen, Dosiserhöhung): in der <u>retrospektiven Kohorte</u> weniger Patienten in Remission (von 77,6 % zu Baseline vs. 71 %);</p> <p>CD: weniger Patienten in Remission (76,1 % vs. 69,2 %) sowie signifikante Veränderung des HB-Score über den Zeitraum von 12 Monaten (Medianes HB-Score: 1 [0-2] vs. 1 [1-3] (p = 0,001), keine signifikanten Veränderungen der medianen CRP-Werte;</p> <p>UC: weniger Patienten in Remission (80,6 % vs. 75 %), aber keine signifikanten Veränderungen des partiellen Mayo-Scores und der CRP-Werte;</p> <p><u>Prospektive Kohorte</u>: weniger Patienten in Remission (82,7 % zu Baseline vs. 68,2 %);</p> <p>CD: weniger Patienten in Remission (83,6 % vs. 67,7 %), signifikante Veränderung des HB-Score über den Zeitraum von 12 Monaten (Medianes HB-Score: 1 [1-2] vs. 1 [1-3] (p = 0,007), keine signifikanten Veränderungen der medianen CRP-Werte; Therapieabbrüche: 5 Patienten, 4 aufgrund von UE;</p> <p>UC: weniger Patienten in Remission (80,6 % vs. 69,2 %), keine signifikanten Veränderungen des partiellen Mayo-Scores und der CRP-Werte; Therapieabbrüche: 5 Patienten, 2 davon aufgrund von UE;</p> <p><u>Vergleich beider Kohorten</u>: keine signifikanten Unterschiede bezüglich Wirkverlust, Anzahl der Patienten in Remission und Inzidenz der UE</p> | <p><u>Retrospektive Kohorte</u>: 2/67 (3 %) Patienten mit CD brachen die Behandlung aufgrund von UE ab (u.a. Zervixneoplasie); 3/31 (9,7 %) Patienten mit UC brachen die Behandlung vorzeitig ab, einer davon aufgrund von UE.</p> <p><u>Prospektive Kohorte</u>: 5/67 (7,5 %) Patienten mit CD brachen die Behandlung ab, 4 davon aufgrund von UE; 5/31 (16,1 %) Patienten mit UC brachen die Behandlung vorzeitig ab, 2 davon aufgrund von UE.</p> <p>Allerdings zeigen bis zu 30 % der Patienten nach der Induktionstherapie keinen klinischen Nutzen (primäre Non-Responder), und weitere 30–40 % während des ersten Behandlungsjahres kein Ansprechen (sekundäre Non-Responder).</p> |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guerra Veloz et al. (99) | 2018 | 167 Patienten mit CED (116 CD, 51 UC) | multizentrische, prospektive Beobachtungsstudien | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | nach 1 Jahr: Abnahme der Patienten in Remission (von 87,4 % zu Baseline auf 71,7 %), Wirkverlust bei 15,7 %; CD: Patienten in Remission: von 88,8 % auf 69,7 %, Therapieabbruch 6,0 %; signifikante Veränderungen des HB-Score über den Zeitraum von 12 Monaten (Medianes HB-Score: 1 [0-1] vs. 1 [0-2] (p = 0,001), keine signifikanten Veränderungen der medianen CRP-Werte; UC: Patienten in Remission von 84,3 % auf 76,7 %, Therapieabbruch 15,7 %; keine signifikanten Veränderungen des partiellen Mayo-Scores, aber signifikante Änderung der CRP-Werte (0,8 [0-4] vs. 0,23 [0-0,58]) (p = 0,003) | LOE wurde für 15,7 % der Patienten nach 12 Monaten berichtet, 9 % der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. |
| Holroyd et al. (100) | 2018 | 59 Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen (RA, PsA) | Switch-Proramm im Vereinigten Königreich (Daten aus dem Southampton Biological Therapies Review Service) | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13), Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | Nach 12 Monaten: 91 % der Patienten führten die Behandlung fort unter gleichbleibender Wirksamkeit. | 8/59 (13,6 %) Patienten brachen die Therapie ab, 4 (6,8 %) aufgrund von LOE und 4 (6,8 %) aufgrund von UE; 4 Patienten wurden auf Remicade® umgestellt, 2 auf Ustekinumab, ein Patient auf Rituximab und ein Patient verblieb ohne weitere biologische Therapie. In der Kontrollperiode 12 Monate vor dem Switch hatten 10/67 (14,9 %) Patienten die Behandlung mit Remicade® abgebrochen, 3 (4,5 %) aufgrund von LOE und 7 (10,5 %) aufgrund von UE. |
| Kang et al. (101) | 2018 | 74 pädiatrische Patienten mit CED (60 mit CD, 14 mit UC); 38 im Switch-Arm (32 mit CD und 6 mit UC) | prospektive Beobachtungsstudie | Vergleich der Therapie mit dem Infliximab-Biosimilars (CT-P13) nach dem Switch (n = 38) mit der Weiterbehandlung mit dem Infliximab-Originator (n = 36) | nach 12 Monaten: Remissionsrate 77,8 % (28/36 Patienten im Originator-Arm) vs. 78,9 % (30/38 Patienten im Switch-Arm), keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Krankheitsaktivität (HBI, SCCAI, Leukozytenzahl, Albumin, ESR, CRP) Pharmakokinetik (Talspiegel) und Sicherheit (UE) und Immunogenität (ADA) | LOE wurde für 3 (11,1 %) Patienten berichtet; ein Patient (2,6 %) brach die Studie aufgrund von Remission ab. |
| Ratnakumaran et al. (102) | 2018 | 191 Patienten mit CED | prospektive Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) und Vergleich 12 vor und nach dem Switch | Nach 12 Monaten: 111 (58,1 %) der Patienten waren in klinischer Remission, 24 (12,6 %) konnten keine Remission erreichen, 47 (24,6 %) galten als sekundäre Non-Responder; 10 (7,8 %) Patienten hatten niedrige oder nicht erfassbare Influximabspiegel mit klinisch relevanten ADA-Spiegeln, 25 (19,4 %) Patienten mit niedrigen oder nicht erfassbaren Influximabspiegeln hatten keine klinisch relevante ADA-Spiegel. Für Patienten mit therapeutischen Influximabspiegeln und keinen klinisch relevanten ADA-Spiegeln vor dem Switch bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit für klinische Remission, verglichen mit Patienten mit niedrigen oder nicht erfassbaren Influximabspiegeln und klinisch relevanten ADA-Spiegeln (60 (66,7 %) vs. 2 (20,0 %), p = 0,004). | Die Rate von LOE und vorzeitigem Therapieabbruch war 12 Monaten nach dem Switch bei Patienten mit therapeutischen Influximabspiegeln und keinen signifikanten ADA-Spiegeln statistisch signifikant niedriger als bei Patienten mit niedrigen oder nicht nachweisbaren Influximabspiegeln und signifikanten ADA: 18/90 (20,0 %) vs. 7/10 (70,0 %), p < 0,001 bzw. 6/90 (6,7 %) vs. 6/10 (60,0 %), p < 0,001. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|---------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scherlinger et al. (103) | 2018 | 100 Patienten, 89 mit Switch: 14 RA, 75 mit SpA (12 PsA, 63 AS) | Umstellung auf Basis von Shared Decision-Making, um die Akzeptanz und Retentionsrate der Patienten zu evaluieren | Umstellung der Patienten von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) und Vergleich mit einer retrospektiven Kohorte bzw. mit einer Kohorte therapienaiver Patienten bezüglich der Retentionsrate | Nach einer medianen Nachbeobachtung von 33 Wochen führten 72 % der Patienten die Behandlung mit dem Biosimilar fort, die Retentionsrate war damit niedriger als in retrospektiven und prospektiven Kontrollkohorten (88 % bzw. 90 %). Unter Berücksichtigung nur der Patienten mit einer objektiven Krankheitsverschlechterung war der Unterschied in der Retentionsrate zwischen den drei Kohorten nicht statistisch signifikant, sodass die Autoren von einer Ablehnung der Patienten gegenüber dem Switch und negative Wahrnehmung der Biosimilars ausgingen. | Nach einem Follow-up von im Median 33 Wochen hatten 28 % der Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen; das Risiko für einen Therapieabbruch war bei Patienten mit RA (8/14, 57 %) höher als bei Patienten mit SpA (17/75, 23 %). SpA: Unter den 17 Patienten mit LOE zeigte sich eine klinische Krankheitsverschlechterung bei 9; die restlichen 8 Patienten gaben eine Verschlechterung an, ohne dass eine Änderung im BASDAI-Score zu sehen war. RA: Unter den 7 Patienten mit LOE zeigte sich eine klinische Krankheitsverschlechterung bei 4; die restlichen 3 Patienten gaben eine Verschlechterung an, ohne dass eine Änderung im DAS-CRP oder andere klinische Symptomatik zu sehen war. Von den Patienten, die auf Remicade® umgestellt werden wollten, zeigten 13 (52 %) klinische Krankheitsaktivität, ein Patient entwickelte Serumkrankheit und 11 (44 %) hatten keine objektive Krankheitsaktivität. Letztere gaben nach der Umstellung auf Remicade® keine Symptome mehr an. |
| Schmitz et al. (104) | 2018 | 133 Patienten mit CED (86 CD, 47 UC) | prospektive Beobachtungsstudie mit regelmäßiger Kontrolle der Infliximab-Talspiegel, ADA, CRP und BSG | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | keine signifikanten Unterschiede bezüglich Infliximab-Talspiegel und Krankheitsaktivität vor und nach Umstellung | Ein Jahr nach der Umstellung hatten 35 (26,3 %) Patienten die Behandlung abgebrochen (26 % der Patienten mit CD; 27 % der Patienten mit UC); 12 (9 %) Patienten aufgrund erhöhter Krankheitsaktivität und 13 (9,8 %) aufgrund von UE: 7 Patienten aufgrund von Müdigkeit, jeweils zwei wegen Arthralgie bzw. Hautprobleme sowie jeweils einer aufgrund von Infusionsreaktion bzw. Allergie. Bei 8 Patienten mit LOE konnten die Beschwerden nicht anhand klinischer Kriterien (DAS oder CRP) objektiviert werden, zwei weitere hatten bereits unter Remicade® hohe Krankheitsaktivität. 2 (1,5 %) Patienten brachen die Behandlung ab aufgrund von ADA gegen Infliximab. |
| Smolen et al. (105) | 2018 | 584 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA trotz Behandlung mit MTX (Remicade®-Arm 293; Biosimilar-Arm 291); 94 Patienten im Switch-Arm | Phase-III-Studie zum Vergleich von Remicade® und SB2 (Infliximab-Biosimilar) | Randomisierung 1:1 auf Remicade® oder SB2 und Behandlung für 54 Wochen, danach erneute Randomisierung der Patienten, die Remicade® bekamen, auf Remicade® (Weiterbehandlung, Remicade®-Arm; n = 101) oder SB2 (Switch-Arm, n = 94) bis Woche 78; Patienten aus dem SB2-Arm erhielten Weiterbehandlung mit SB2 (SB2-Arm, n = 201) | 78 Wochen nach dem Switch: keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit (ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, EULAR), Sicherheit und Immunogenität zwischen dem Switch-Arm und Remicade®-Arm | Woche 78, 24 Wochen nach dem Switch: Retentionsraten waren in den drei Armen vergleichbar: 95 % im Remicade®-Arm, 93,6 % im Switch-Arm und 92,5 % im SB2-Arm. Remicade®-Arm: 5 (5,0 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 1 Patient davon aufgrund von UE. Switch-Arm: 6 (6,4 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 3 aufgrund von UE; SB2-Arm: 15 (7,5 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 3 davon aufgrund von UE. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-------------------------|------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Strik et al. (106) | 2018 | 120 Patienten mit CED (61 CD, 59 UC) | prospektive, offene, multizentrische Phase-IV-Studie in Belgien und den Niederlanden | Umstellung von Patienten in klinischer Remission unter Remicade® (mindestens 30 Wochen lang) auf ein Infliximab-Biosimilar | Nach 16 Wochen: mediane Infliximab-Spiegel, CRP-Werte und Calprotectin-Spiegel waren vergleichbar zu Baseline. 76 % der Patienten mit UC sowie 88 % der Patienten mit CD waren in Remission (SCCAI bzw. HBIS), 7 % bzw. 5 % hatten einen Rückfall bzw. moderate Krankheitsaktivität. | n. b. |
| Tweehuysen et al. (107) | 2018 | 222 Patienten mit RA, PsA oder AS | Switch-Programm in vier rheumatologischen Krankenhausabteilungen in den Niederlanden | Angebot an alle Patienten, sich auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) umstellen zu lassen, 196/222 (88 %) waren damit einverstanden (Switch-Arm: n = 192), die restlichen 22 wurden als Vergleichsarm evaluiert | 6 Monate nach der Umstellung: Das DAS28-CRP blieb bis zum 6. Monat stabil, im Mittel bei von 2,2 (SD 0,9) im Vergleich zu im Mittel 2,2 (SD 0,8) bei Baseline (Differenz: 0,0; 95 % CI -0,1; 0,2). Der BASDAI stieg von im Mittel 3,8 (SD 2,0) zu Studienbeginn auf 4,3 (SD 2,1) nach 6 Monaten an (Differenz 0,5; 95 % CI -0,1; 0,9). Die CRP-Werte, die Serumtalspiegel von Infliximab und die Inzidenz von ADA veränderten sich nicht. Die am häufigsten gemeldeten UE waren Arthralgie, Müdigkeit, Juckreiz und Myalgie. In der Subgruppe der Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch waren DAS28-CRP und BASDAI allerdings kurz vor dem Abbruch der Behandlung mit CT-P13 erhöht. Bei DAS28-CRP waren allerdings nur zwei der vier Komponenten erhöht: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke und Krankheitsaktivität nach Patientenbewertung, die von den Patienten beurteilt wurden. Dies und die zahlreichen nicht objektivierbaren UE, die als Grund für den Abbruch der Behandlung angegeben wurden, sind aus Sicht der Autoren als Nocebo-Effekte einzustufen, die eine hohe Abbruchrate bedingt haben. | 47 Patienten (24 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab, 26 davon aufgrund von LOE, 11 aufgrund von UE und 10 aufgrund von LOE und UE; 37 von diesen Patienten begannen eine erneute Remicade-Behandlung, 7 wurden auf ein anderes Biologikum umgestellt und 3 Patienten verzichteten auf eine biologische Therapie. Von den Patienten mit UE als Grund für den Abbruch der Behandlung hatten nur 6 Patienten objektivierbare UE wie HWI, Ausschlag, Candidose oder Infusionsreaktionen. Die restlichen berichteten UE wie Dyspnoe, Unwohlsein, Stimmungsschwankungen, Juckreiz, Myalgie, Benommenheit und Kopfschmerzen wurden von den Autoren als „subjective health complaints“ eingestuft. |
| Yazici et al. (108) | 2018 | 697 Patienten mit RA (92 Patienten in der Switch-Kohorte) | retrospektive Auswertung von Verwaltungsdaten in der Türkei (Turkish Ministry of Health Database) | Vergleich zwischen Patienten, die weiterhin mit Remicade® behandelt werden (Remicade-Kohorte) und solchen, die auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13; Switch-Kohorte) umgestellt wurden, bezüglich der Behandlungsmuster (Dosis, Dauer der Behandlung, Abbruch der Behandlung, Umstellung) | Eine Umstellung auf ein anderes Biologikum während der Nachbeobachtungszeit wurde bei 19,0 % der Patienten in der Remicade-Kohorte (n = 115) und 81,5 % der Patienten in der Switch-Kohorte (n = 75; p < 0,001) beobachtet. Die mittlere Dauer der Behandlung war in der Remicade-Kohorte länger: 275,7 Tage vs. 132,2 Tage (p < 0,001). 66 Patienten in der Switch-Kohorte wurden auf Remicade® umgestellt, 9 auf andere Biologika (v.a. Adalimumab). | Während der Nachbeobachtungszeit brachen weniger Patienten in der Remicade®-Kohorte die Therapie ab als in der Switch-Kohorte: 33,9 % vs. 87,0 %; p < 0,001. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alten et al. (109) | 2019 | 650 Patienten mit RA, 143 im Switch-Arm | Phase-III-Studie zum Infliximab-Biosimilar Zessly® (PF-SZ-IFX; REFLECTIONS B537-02) | bis Woche 30 doppelblinde Behandlung mit Remicade® oder PF-SZ-IFX jeweils in Kombination mit Methotrexat; danach Weiterbehandlung mit PF-SZ-IFX (Biosimilar-Arm) Randomisierung der Patienten im Remicade®-Arm auf Remicade® (Remicade®-Arm) oder PF-SZ-IFX (Switch-Arm) | Ergebnisse für den Zeitraum Woche 30–54: ACR20/50/70 und DAS28-CRP verblieben vergleichbar in allen drei Armen; ACR20 betrug in Woche 54 71,1 % im Biosimilar-Arm, 64,3 % im Remicade®-Arm und 70,6 % im Switch-Arm; DAS28-CRP betrug in Woche 54 3,4 im Biosimilar-Arm, 3,6 % im Remicade®-Arm und 3,6 % im Switch-Arm. | Therapieabbruch aufgrund von UE: in Woche 54 14 (5,0 %) Patienten im Biosimilar-Arm, 10 (7,0 %) Patienten im Remicade®-Arm und 7 (4,9 %) Patienten im Switch-Arm, insbesondere aufgrund von Infusionsreaktionen; ADA: 80,8 % im Biosimilar-Arm, 84,9 % im Remicade®-Arm und 78,3 % im Switch-Arm. Retentionsrate betrug 89,4 % und war vergleichbar mit der doppelblinden Phase (87,2 %); LOE wurde nicht berichtet. |
| Bronswijk et al. (110) | 2019 | 361 Patienten mit CED (251 CD; 60 UC) | Switch in einem Krankenhaus in den Niederlanden | Switch von Remicade® auf CT-P13 | nach 6 Monaten: keine statistisch signifikante Änderung der Serumtalspiegeln von Infliximab sowie des CRP-Spiegels, aber Abbrüche aufgrund von LOE | Nach 6 Monaten: 15 (4 %) Patienten brachen die Behandlung ab, 8 aufgrund von LOE und 5 aufgrund von UE. |
| Fabiani et al. (111) | 2019 | 37 Patienten mit Uveitis | retrospektive Auswertung von Switchdaten | Switch vom Originator auf Humira® auf Imraldi® (n = 20; 33 Augen), oder von Remicade® auf Flixabi® (n = 10; 16 Augen) oder Inflectra® (n = 5; 9 Augen) bzw. von Enbrel® auf Benepali® (n = 2; 4 Augen); Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | Krankheitsschübe („ocular flares“) traten bei 9 Patienten in den 12 Monaten vor dem Switch und bei 6 Patienten (unter Flixabi®) nach dem Switch auf. Die Inzidenz der Schübe war 3,6/100 Patienten/12 Monate vor dem Switch und 2,0/100 Patienten/12 Monate nach dem Switch; keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz (p = 0,84) bzw. der betroffenen Patienten (p = 0,39). Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) betrug 8,4 ± 2,5 vor dem Switch und 8,5 ± 2,48 nach dem Switch (p = 0,27). Die mittlere zentrale Netzhautdicke betrug 281,4 ± 39,4 µm vor dem Switch und 275,9 ± 27,5 µm 12 Monate nach dem Switch (p = 0,5), ein Makulaödem bestand bei 5 Patienten (9 Augen) vor dem Switch und bei einem Patienten 12 Monate nach dem Switch. | n. b. |
| Goll et al. (112) | 2019 | 280 Patienten mit CD (n = 127), UC (n = 80), SpA (n = 67), RA (n = 55), PsA (n = 20) und Psoriasis (n = 31); 183 im Switch-Arm | offene Extensionsphase der NOR-SWITCH-Studie | Vergleich der Patienten der NOR-SWITCH-Studie, die durchgehend für 78 Wochen mit CT-P13 behandelt wurden, und Patienten (Erhaltungsarm), die in Woche 52 zu CT-P13 gewechselt wurden (Switch-Arm) | Eine Krankheitsverschlechterung trat bei 32 (16,8 %) Patienten auf im Erhaltungsarm und bei 20 (11,6 %) Patienten im Switch-Arm. Das 95 % CI des adjustierten Risikodifferenz (5,9 %) betrug 1,1 bis 12,9 und lag damit innerhalb der vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 15 %. Damit war die Inzidenz der Krankheitsverschlechterung nach 26 Wochen bei Patienten, die vom Originator zum Biosimilar in der Hauptstudie umgestellt wurden mit der in der aktuellen Extensionsphase vergleichbar. In Woche 78 waren 116 (61,1 %) Patienten im Erhaltungsarm und 117 (67,6 %) Patienten im Switch-Arm in klinischer Remission. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz und Schweregrad der UE sowie bezüglich ADA-Inzidenz und Serumtalspiegel von Infliximab. | Die Behandlung brachen keine Patienten im Erhaltungsarm und 4 Patienten (2 %) im Switch-Arm vorzeitig ab. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guerra Veloz et al. (113) | 2019 | 100 Patienten mit CED (64 mit CD, 36 mit UC) | Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf ein Biosimilar CT-P13 | Keine signifikante Änderung des HBI bzw. des CRP während des Follow-ups, während der mediane Mayo-Score statistisch signifikant von 2 auf 1 sank. | Nach 2 Jahren Follow-up: Retentionsrate 72 %; 28 % brachen die Behandlung vorzeitig ab aufgrund von LOE (15 %), UE (4 %) oder klinische Remission (8 %). |
| Guiotto et al. (114) | 2019 | 66 Patienten mit CED (32 CD, 34 UC); 52 im Switch-Arm (29 CD, 24 UC), 13 therapienaiv (3 CD, 10 UC) | prospektive Beobachtungsstudie, Switch-Programm an einem medizinischen Zentrum in Italien | Behandlung mit einem Infliximab-Biosimilar (Therapienaiv-Arm) bzw. Switch auf ein Infliximab-Biosimilar (Switch-Arm) | Talspiegel und ADA-Inzidenz waren zwischen den Armen vergleichbar; die Inzidenz von UE war im Switch-Arm niedriger (8 % vs. 23 %; p = 0,106). | 22 (33 %) der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig nach im Median 10,2 Monaten ab. Ein Abbruch der Infliximab-Behandlung aufgrund von UE oder LOE war im Switch-Arm (14/53, 26 %) statistisch signifikant seltener als im Therapienaiv-Arm (8/13, 62 %, p = 0,017). Die Krankheitsaktivität (p < 0,0001) und die immunmodulierende Behandlung (p = 0,019) bei Studienbeginn waren nicht mit der Zeit bis zum Therapieabbruch assoziiert. |
| Huoponen et al. (115) | 2019 | 54 Patienten mit CED (26 CD, 27 UC, 1 unklassifiziert) | prospektive Beobachtungsstudie an der Universitätsklinik in Helsinki, Finnland | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13), Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | 1 Jahr nach der Umstellung: keine Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (15D-Fragebogen, IBDQ), der Wirksamkeit (HBI, partieller Mayo-Score) und der Sicherheit | 3/54 (5,6 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 1 Patient aufgrund von Remission, 1 Patient aufgrund niedriger Serumentalspiegeln von Infliximab und 1 Patient wurde auf ein anderes Biologikum umgestellt. |
| Ilias et al. (116) | 2019 | 174 Patienten mit CED (136 mit CD, 38 mit UC) | Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13), Vergleich mit den 8 Wochen vor dem Switch | keine statistisch signifikanten Unterschiede 8 Wochen vor dem Switch und 16 bzw. 24 Wochen nach dem Switch bezüglich des Anteiles der Patienten in Remission (82,5 % mit CD und 82,9 % mit UC vs. 77,5 % und 83,7 % vs. 76,3 % und 84,9 %) sowie bezüglich der Serumentalspiegeln von Infliximab, CDAI, partiellen Mayo-Scores und ADA-Inzidenz | n. b. |
| Layegh et al. (117) | 2019 | 45 Patienten (41 mit RA, 4 mit PsA) | retrospektive Kohortenstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (Remsima®) | DAS28-ESR blieb vergleichbar 12 Monate nach dem Switch: 2,34 vs. 2,31. | Nach 2 Jahren Follow-up: 4 % der Patienten wurden aufgrund von LOE auf einen anderen TNF-alpha-Hemmer umgestellt; ein Patient brach die Behandlung aufgrund von Lungenkrebs ab; 3 Patienten (7 %) wurden zurück auf Remicade® umgestellt aufgrund von LOE, die nicht objektivierbar war, brachen aber diese Behandlung ab aufgrund von LOE (2 Patienten) bzw. Lungenkrebs. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------|------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lund et al. (118) | 2019 | 69 Patienten mit Psoriasis | retrospektive Auswertung in einer dermatologischen Station in Dänemark mit Daten aus dem DERMBIO-Register | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (Remsima®) | 74,7 % der Patienten berichteten von einer vergleichbaren bzw. besseren Wirksamkeit nach dem Switch; der PASI-Score änderte sich nur marginal nach dem Switch, auch bei den Patienten, die von einer schlechteren Wirksamkeit berichteten. Die Übereinstimmungsrate zwischen der von den Patienten berichteten und der anhand des PASI-Scores objektiv gemessenen Krankheitsaktivität betrug 66,7 % und wies auf eine Tendenz hin, dass Patienten die Wirksamkeit des Originators subjektiv als besser einstufen. Die Lebensqualität (gemessen anhand des Dermatology Life Quality Index) blieb nach dem Switch konstant oder verbesserte sich bei 69,0 % der Patienten, allerdings stieg die Häufigkeit der berichteten UE von 6,7 auf 22,2 %. Neu berichtete UE waren Fatigue, Juckreiz und gastrointestinale Beschwerden. | n. b. |
| Petitdidier et al. (119) | 2019 | 113 Patienten mit CED (85 mit CD, 28 mit UC) | prospektive Kohortenstudie in einem Krankenhaus in Frankreich | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (Remsima®) | Nach einem Jahr Follow-up: keine statistisch signifikanten Änderungen des partiellen Mayo-Scores, CRP und Serumalbumin, HBI war statistisch signifikant erniedrigt von $1,6 \pm 1,2$ auf $1,4 \pm 1,2$ ($p = 0,002$), Infliximab-Serumtalspiegel war statistisch signifikant erhöht: von $3,8 \pm 3,0$ auf $4,9 \pm 4,2$ ($p = 0,04$); keine Änderung der Beeinträchtigung durch CED (IBD-DI) und von Fatigue (FACIT-F). | Nach einem Jahr Follow-up: 10 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 2 aufgrund von LOE und ein Patient aufgrund von UE. |
| Plevris et al. (120) | 2019 | 155 Patienten mit CD, 110 im Switch-Arm | prospektive Beobachtungsstudie an einem CED-Behandlungszentrum in Edinburgh, Schottland | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich HBI, CRP und fäkalen Calprotectin vor und nach dem Switch (HBI: $p = 0,0741$; CRP: $p = 0,1336$; Calprotectin: $p = 0,2514$); die Rate der Patienten mit klinischer bzw. biochemischer Remission war vergleichbar; 7 Patienten entwickelten neue ADA gegen Infliximab nach dem Switch. | 17/110 (15,5 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 5 (4,5 %) aufgrund von Infektionen, 3 (2,7 %) aufgrund von Schwangerschaft, je 2 (1,8 %) aufgrund von Patientenentscheidung bzw. Immunogenität. |
| Reuber et al. (121) | 2019 | 2956 Patienten | retrospektive Kohortenstudie anhand von GKV-Verordnungsdaten | Switch von Remicade® auf ein Infliximab-Biosimilar bzw. von Enbrel auf ein Etanercept-Biosimilar | 14,7 % der Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach dem Switch zurück auf das jeweilige Original umgestellt, 30,2 % innerhalb von 12 Monaten nach dem Switch, wobei weder Alter, noch Komedikation oder Facharzttrichtung einen Einfluss darauf zeigten. | 30,2 % brachen die Behandlung innerhalb von 12 Monaten nach dem Switch an. |
| van Hove et al. (122) | 2019 | 42 pädiatrische Patienten mit CED (26 mit CD, 16 mit UC) | prospektive Beobachtungsstudie | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) mit Vergleich 6 Monate vor und nach dem Switch | Keine statistisch signifikanten Unterschiede von und nach dem Switch bezüglich Serumtalspiegeln von Infliximab und Anteil der Patienten in biologischer Remission. Der Anteil der Patienten in klinischer Remission war vergleichbar: 72,2 % zu Baseline vs. 76,2 % 6 Monate nach dem Switch; der mediane PUCAI änderte sich nicht, während sich der mediane PCDAI nach dem Switch statistisch signifikant verbesserte ($5,0 (0,0-9,4)$ vs. $0,0 (0,0-3,8)$, $p = 0,005$). | Ein Patient entwickelte eine Infusionsreaktion 6 Monate nach dem Switch, die mit ADA assoziiert war, sodass die Behandlung vorzeitig beendet werden musste; in den 6 Monaten vor dem Switch entwickelte zwar kein Patient ADA, bei einem Patienten musste aber die Behandlung aufgrund von Infusionsreaktion abgebrochen werden. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------|------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ye et al. (123) | 2019 | 220 Patienten mit CD | doppelblinde Phase-III-RCT | Randomisierung auf Behandlung mit CT-P13 und danach CT-P13 (n = 56) oder CT-P13 und danach Remicade (n = 55) oder Remicade® und danach Remicade® (n = 54) oder Remicade® und danach CT-P13 (n = 55); Switch in Woche 30 bis Woche 54 | Der Anteil der Patienten mit CDAI-70-Ansprechen betrug zu Woche 30 76,6 % im CT-P13-Arm und 75,2 % im Remicade®-Arm, 55,0 % bzw. 56,9 % waren zu diesem Zeitpunkt in klinischer Remission; Nach dem Switch betrug der Anteil der Patienten mit CDAI-70-Ansprechen zu Woche 54 78,6 % im CT-P13-Erhaltungsarm, 70,9 % im Arm mit Switch zu Remicade®, 70,4 % im Remicade®-Erhaltungsarm und 76,4 % im Arm mit Switch zu CT-P13; Zu diesem Zeitpunkt waren 62,5 % der Patienten im CT-P13-Erhaltungsarm, 58,2 % im Arm mit Switch zu Remicade®, 53,7 % im Remicade®-Erhaltungsarm und 60,0 % im Arm mit Switch zu CT-P13 in klinischer Remission; auch bezüglich der Änderung im SIBDQ-Score, PRO-2-Score, Calprotectin und Mukosaheilung zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nach dem Switch. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer TEAE bzw. schwerwiegenden TEAE war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen vor und nach dem Switch. Keine neuen oder unerwarteten TEAE traten nach dem Switch auf. | 54 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab; die häufigste Ursache dafür war LOE zu Woche 14. Aufgrund von TEAE brachen nach dem Switch 5 % der Patienten im CT-P13-Erhaltungsarm, 5 % im Arm mit Switch zu Remicade®, 6 % im Remicade®-Erhaltungsarm und 5 % im Arm mit Switch zu CT-P13 die Behandlung ab. |
| Cohen et al. (124) | 2020 | 506 Patienten mit RA, 126 im Switch-Arm | Phase-III-Studie zum Infliximab-Biosimilar Zessly® (PF-SZ-IFX; REFLECTIONS B537-02) | bis Woche 30 doppelblinde Behandlung mit Remicade® oder PF-SZ-IFX jeweils in Kombination mit Methotrexat, danach Weiterbehandlung mit PF-SZ-IFX (Biosimilar-Arm, n = 253) oder Randomisierung der Patienten im Remicade®-Arm auf Remicade oder PF-SZ-IFX (Switch-Arm zu Woche 30, n = 126); ab Woche 54 offene Behandlung aller Patienten mit PF-SZ-IFX, Switch von 126 Patienten (Switch-Arm zu Woche 54, n = 126) | Ergebnisse für den Zeitraum Woche 54–78: ACR20/50/70 und DAS28-CRP verblieben vergleichbar in allen drei Armen; ACR20 betrug in Woche 78 75,9 % im Biosimilar-Arm, 77,8 % im Switch-Arm zu Woche 30 und 68,3 % im Switch-Arm. | Studienabbruch bis Woche 78: 6,3 % im Biosimilar-Arm, 7,1 % im Switch-Arm zu Woche 30 und 7,9 % im Switch-Arm zu Woche 54. Therapieabbruch aufgrund von UE: in Woche 78 3 (1,2 %) Patienten im Biosimilar-Arm, 1 (0,8 %) Patient im Switch-Arm zu Woche 30 und 2 (1,6 %) Patienten im Switch-Arm; ADA: 47,0 % im Biosimilar-Arm, 57,1 % im Switch-Arm zu Woche 30 und 52,4 % im Switch-Arm. LOE wurde nicht berichtet. |
| Gisoni et al. (125) | 2020 | 96 Patienten mit Plaquesoriasis | Beobachtungsstudie | Switch von einem Infliximab-Biosimilar (CT-P13) auf ein anderes (SB2) | PASI-Score blieb stabil über die 6 Monate Follow-up: $0,9 \pm 2$ (Baseline) vs. $0,7 \pm 1,1$ (Monat 6). Schwere Infusionsreaktionen traten bei 3 Patienten auf. | 10 Patienten (10 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab, 7 aufgrund von LOE und 3 aufgrund von UE. |
| Petitdidier et al. (126) | 2020 | 364 Patienten mit CED (230 mit CD, 134 mit UC) | retrospektive Beobachtungsstudie an 12 gastroenterologischen Zentren in Frankreich | Switch von Remicade® auf das Infliximab-Biosimilar (CT-P13) | Nach 54 Wochen: 67,0 % der Patienten mit CD und 57,7 % der Patienten mit UC waren in steroidfreier, klinischer Remission. | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|---------------------|------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Etanercept | | | | | | |
| Gu et al. (127) | 2011 | 23 gesunde, männliche Probanden | Phase-I-Studie | Vergleich der PK und PD von Enbrel® und GP2015, einmalige Gabe und einmaliges Cross-over | keine signifikanten Unterschiede bezüglich AUC, C _{max} sowie Inzidenz und Ausprägung der UE | n. b. |
| Afonso et al. (128) | 2016 | 54 gesunde, männliche Probanden | Phase-I-Studie | Vergleich der PK und PD von Enbrel® und GP2015, einmalige Gabe und einmaliges Cross-over | keine signifikanten Unterschiede bezüglich AUC, C _{max} sowie Inzidenz und Ausprägung der UE | n. b. |
| Lee et al. (129) | 2016 | 138 gesunde Probanden | einfach verblindete, dreiteilige Cross-over-Studie | Enbrel®-EU, Enbrel®-US und ein Etanercept-Biosimilar (SB4, Benepali®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der Rate an UE und ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | n. b. |
| Alten et al. (130) | 2017 | 2439 Patienten, bei 1179 Switch | Evaluation der Switch-Dynamik anhand der Verordnungsdaten aus dem Swedish Prescription Registry | 2439 Patienten, die zwischen April und Oktober 2016 eine erstmalige Verordnung für Etanercept-Biosimilar von einem Rheumatologen hatten, 1179 bekamen davor Enbrel®, 107 Humira®, 176 andere Biologika; 977 hatten keine Biologika davor (naiv). | Von den Patienten mit einem Switch von Enbrel® auf ein Etanercept-Biosimilar wechselten 7 % nach einer durchschnittlichen Zeit von 43 Tagen wieder zum Originator. Ebenso wechselten 6 % derjenigen, die in einer früheren Humira®-Behandlung waren, nach durchschnittlich 57 Tagen wieder zu Adalimumab. | n. b. |
| DeCock et al. (76) | 2017 | 417 Patienten mit RA | Register: British Society for Rheumatology Biologics Registers for Rheumatoid Arthritis (https://www.bsrbr.org/) | Beginn der Behandlung mit einem Biosimilar: 242 Patienten mit Switch vom Referenzarzneimittel auf Remsima® oder Inflectra® oder Benepali® (137 Patienten) v. a. aus Kostengründen; 138 Patienten mit erstmaliger biologischer Therapie und 34 Patienten mit Switch von einem anderen Biologikum | Nach 6 Monaten waren Daten zu 41 Patienten verfügbar: DAS28 war nur bei den therapienaiven Patienten um > 1,2 erhöht, während es bei den umgestellten stabil blieb. | n. b. |
| EPAR Erelzi® (131) | 2017 | 108 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Doppel-Cross-over-Studie | Cross-over von Erelzi® auf Enbrel® (EU) und vice versa | keine signifikanten Unterschiede bezüglich AUC und C _{max} | n. b. |
| EPAR Erelzi® (131) | 2017 | 102 gesunde Probanden | randomisierte, offene Doppel-Cross-over-Studie | Cross-over zwischen zwei Formulierungen von Erelzi® (Autoinjektor und Fertigspritze) | keine signifikanten Unterschiede bezüglich AUC und C _{max} | n. b. |
| EPAR Erelzi® (131) | 2017 | 108 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Doppel-Cross-over-Studie | Cross-over von Erelzi® auf Enbrel® (EU) und vice versa | keine signifikanten Unterschiede bezüglich AUC und C _{max} | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emery et al. (132) | 2017 | 245 Patienten mit RA (119 im Switch-Arm) | offene Extensionsphase der pivotalen Phase-III-Studie zu SB4 (Benepali®) mit einer Dauer von 48 Wochen | Switch von Enbrel® (Switch-Arm, n = 119) auf das Etanercept-Biosimilar (SB4) bzw. Weiterbehandlung mit SB4 (Biosimilar-Arm, n = 126) | Woche 100: keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Ansprechen (ACR20, ACR50, ACR70; EULAR-Ansprechen, DAS28, SDAI Score, CDAI-Score, HAQ-DI, BSG), Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad UE, bis auf virale Infektionen, Laryngitis und Pharyngitis, die im Weiterbehandlungsarm numerisch häufiger waren) oder Immunogenität (Inzidenz ADA bzw. neutralisierender ADA) | 5 % der Patienten im Switch-Arm und 5,6 % der Patienten im Biosimilar-Arm brachen die Therapie vorzeitig ab; 1,7 % im Switch-Arm und 3,2 % im Biosimilar-Arm brachen die Behandlung aufgrund von UE ab, insbesondere aufgrund von schweren Infektionen (je 0,8 %). |
| Hendricks et al. (133) | 2017 | 85 Patienten mit RA oder AS | Switch bei Patienten in einem Krankenhaus in Dänemark | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (SB4, Benepali®) | Nach 4 Monaten: 9 Patienten (11 %) hatten Wirkverlust und/oder UE; 4 davon waren vor dem Switch stabil, hatten aber akute Schübe (Flare mit ASDAS > 2,1 bzw. DAS28-CRP > 3,2), sodass 2 weiterhin mit Benepali® behandelt wurden und zwei auf ein anderes Biologikum umgestellt wurden. Die restlichen 5 Patienten waren vor dem Switch in Remission für mindestens 2 Jahre, sodass alle zurück auf Enbrel® umgestellt wurden. | 11 % der Patienten brachen die Therapie nach 4 Monaten ab. |
| Holroyd et al. (134) | 2017 | 92 Patienten (58 RA, 15 AS, 16 PsA, 4 entheropatische Arthritis) | Switch-Programm im Vereinigten Königreich (SMaRT Study) | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (SB4, Benepali®) | Nach 6 Monaten: 91 % der Patienten führten die Behandlung fort unter gleichbleibender Wirksamkeit (DAS28, BASDAI). 8 Patienten brachen die Therapie nach im Median 93,6 Tagen ab, 7 aufgrund fehlender Wirksamkeit (6: Umstellung auf Enbrel®, 1: Umstellung auf Certolizumab) und ein Patient aufgrund UE (Palpitationen und Konzentrations-schwierigkeiten). | 8 Patienten brachen die Therapie nach im Median 93,6 Tagen ab; In der Kontrollperiode 6 Monate vor dem Switch brachen 17 von 110 Patienten (15 %) die Behandlung ab, 7 aufgrund Primärversagen, 7 aufgrund Sekundärversagen, 1 aufgrund UE, 1 aufgrund seines Todes (Lungenkrebs bei männlichem Ex-Raucher mit langjähriger RA, der Enbrel® für 10 Jahre erhalten hatte) und 1 aus anderen Gründen. |
| Lee et al. (135) | 2017 | 48 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie | Enbrel® und ein Etanercept Biosimilar (SB4, Benepali®) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der Rate an UE und ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | n. b. |
| Rabbitts et al. (136) | 2017 | 70 Patienten (33 % RA, 19 % PsA, Rest: AS u.a.) | Switch in einem Krankenhaus im Vereinigten Königreich | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) | Nach einem Jahr: 84 % werden weiterhin mit Benepali® behandelt. | 3 Therapieabbrüche aufgrund von Infektionen bzw. elektiven Eingriffen, 5 Therapieabbrüche aufgrund von Wirksamkeitsverlust |
| Sigurdardottir et al. (137) | 2017 | 147 Patienten mit RA (n = 76), PsA (n = 28), AS (n = 12), juveniler Arthritis (n = 8), anderer Spondyloarthritis (n = 13) oder unspezifizierter Arthritis (n = 10) | Switch in einem Krankenhaus in Schweden | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) | Nach 10 Monaten: 126 Patienten (86 %) wurden weiterhin mit dem Biosimilar behandelt. Patienten mit RA: keine signifikanten Unterschiede bezüglich DAS28: 2,8 vor und 2,79 nach dem Switch (p = 0,960). Patienten mit PsA: keine signifikanten Unterschiede bezüglich DAS28: 2,54 vor und 2,06 nach dem Switch (p = 0,161). | 9 Patienten wurden zurück auf Enbrel® umgestellt ohne Hinweise, dass LOE vorlag; 7 Patienten haben die Behandlung aufgrund inaktiver Krankheit beendet; 5 Patienten wurden aufgrund von LOE auf ein anderes Biologikum umgestellt, bei ihnen lag bereits unter Enbrel® LOE vor. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szlumper et al. (138) | 2017 | 103 Patienten mit RA, PsA, AS u. a. | Switch in einer Region im Vereinigten Königreich | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) | nach 7 Monaten: keine Umstellungen oder Beschwerden wegen LOE oder UE; Einsparungen von 112.410 Pfund | n. b. |
| von Richter et al. (139) | 2017 | 54 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie | Enbrel® und ein Etanercept Biosimilar (GP2015) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der Rate an UE und ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | n. b. |
| von Richter et al. (139) | 2017 | 51 gesunde Probanden | offene, randomisierte Cross-over-Studie | zwei Formulierungen von Etanercept (Autoinjektor vs. Fertigspritzen) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und der Rate an UE; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs; keine ADA | n. b. |
| Gerdes et al. (140) Griffiths et al. (141) | 2018 | 497 Patienten mit Plaque-Psoriasis (196 in beiden Switch-Armen) | EGALITY-Studie: multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Enbrel® und einem Etanercept-Biosimilar | Woche 1–12: zwei Behandlungsarme: 267 Patienten im Originator-Arm, 264 im Biosimilar-Arm; Woche 12: TP2 mit Rerandomisierung der Patienten mit einem PASI50-Ansprechen zur Weiterbehandlung (n = 301) oder zum dreimaligen Switch jeweils auf Originator und Biosimilar alle 6 Wochen (n = 126) bis Woche 30, danach Weiterbehandlung ohne Switch und Beobachtung bis Woche 52 | TP2: keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit (PASI 50, PASI 75, PASI 90, Änderung des PASI-Scores, DLQI) und Sicherheit (Häufigkeit und Schweregrad der UE) sowie Immunogenität (Inzidenz ADA bzw. neutralisierender ADA) zwischen den weiterbehandelten und mehrmals umgestellten Patienten | TP2: 9 Patienten (1,8 %) brachen die Behandlung ab aufgrund von Patientenentscheidung und 7 aufgrund von UE (1,4 %). 3,1 % der mehrfach umgestellten Patienten und 1,0 % der kontinuierlich weiterbehandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. |
| Sigurdardottir et al. (142) | 2018 | 143 Patienten mit RA (n = 75), PsA (n = 26), AS (n = 12), juveniler Arthritis (n = 8), anderer Spondyloarthritis (n = 12) oder unspezifischer Arthritis (n = 18) | Switch in einem Krankenhaus in Schweden | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) und Switch zurück auf Enbrel nach 18 Monaten aus ökonomischen Gründen und Vergleich mit einer historischen Kohorte (Behandlung mit Enbrel®; n = 97) | Krankheitsaktivität blieb stabil in beiden Kohorten über die komplette Studienlaufzeit. | Biosimilar-Retentionsrate betrug 90 % zu Monat 6, 78 % zu Monat 12 und 69 % zu Monat 18 und somit zu Monat 18 statistisch signifikant niedriger als in der historischen Kohorte (p = 0,015). 19 Patienten verlangten auf Enbrel® zurückgestellt zu werden, ohne dass eine Krankheitsverschlechterung vorlag, 3 davon berichteten von Problemen mit der Handhabung des Biosimilar-Applikationsdevices. 6 Monate nach dem Reswitch zu Enbrel®: Retentionsrate 83 %. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|--------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tweehuysen et al. (143) | 2018 | 625 Patienten (433 mit RA, 128 mit PsA und 64 mit AS) | Switch in einem Krankenhaus in den Niederlanden | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) und Vergleich mit einer historischen Kohorte (n = 600) | nach 6 Monaten: keine Unterschiede bezüglich CRP, DAS28-CRP und BASDAI-Score zwischen Switch-Kohorte und historischer Kohorte | Nach 6 Monaten: 8 Patienten waren in Remission, 60 Patienten in der Switch-Kohorte brachen die Behandlung vorzeitig ab, aufgrund von LOE (43 %), UE (47 %), Malignität (3 %), Schwangerschaft (4 %). 17 Patienten davon bekamen erneut Enbrel, 32 ein anderes Biologikum und 11 keine biologische Therapie. Historische Kohorte: 2 Patienten waren in Remission, 46 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, aufgrund von LOE (61 %), UE (28 %), Malignität (4 %), Schwangerschaft (4 %); 29 Patienten davon bekamen ein anderes Biologikum und 17 keine biologische Therapie. Die Persistenzrate war zwar in der Switch-Kohorte und in der historischen Kohorte mit 90 % (95 % CI 88–93) vs. 92 % (95 % CI 90–94) zwar vergleichbar, Patienten in der Switch-Kohorte wiesen aber ein leicht erhöhtes relatives Risiko, die Behandlung vorzeitig abzubrechen: adjustierte HR 1,57; 95 % CI 1,05–2,36. |
| Chan et al. (144) | 2019 | 113 Patienten (43 mit RA, 43 AxSpA und 27 mit PsA) | Managed Switch Programm in einem Krankenhaus im Vereinigten Königreich | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) | Nach 12 Wochen: Die Mehrheit der Patienten war mit dem Switch zufrieden und äußerte keine Beschwerden; einige wenige Patienten berichteten von Krankheitsverschlechterung mit Schmerzen und Steifheit (12/94, 13 %), Fatigue (4/36, 11 %), Schmerzen bei der Injektion (5/94, 5 %) und Infektionen (2/94, 2%). | Nach 12 Wochen: 4 Patienten wurden zurück auf Enbrel aufgrund erhöhter Krankheitsaktivität umgestellt, 3 Patienten wurden auf ein anderes Biologikum umgestellt, 4 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. |
| Fabiani et al. (111) | 2019 | 37 Patienten mit Uveitis | retrospektive Auswertung von Switchdaten | Switch vom Originator auf Humira® auf Imraldi® (n = 20; 33 Augen), oder von Remicade® auf Flixabi® (n = 10; 16 Augen) oder Inflectra® (n = 5; 9 Augen) bzw. von Enbrel® auf Benepali® (n = 2; 4 Augen); Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | Krankheitsschübe („ocular flares“) traten bei 9 Patienten in den 12 Monaten vor dem Switch und bei 6 Patienten (unter Flixabi®) nach dem Switch auf. Die Inzidenz der Schübe war 3,6/100 Patienten/12 Monate vor dem Switch und 2,0/100 Patienten/12 Monate nach dem Switch; keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz (p = 0,84) bzw. der betroffenen Patienten (p = 0,39). Die mittlere bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) betrug 8,4 ± 2,5 vor dem Switch und 8,5 ± 2,48 nach dem Switch (p = 0,27). Die mittlere zentrale Netzhautdicke betrug 281,4 ± 39,4 µm vor dem Switch und 275,9 ± 27,5 µm 12 Monate nach dem Switch (p = 0,5), ein Makulaödem bestand bei 5 Patienten (9 Augen) vor dem Switch und bei einem Patienten 12 Monate nach dem Switch. | n. b. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|----------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Felis-Giemza et al. (145) | 2019 | 168 Patienten (65 mit RA, 84 AxSpA und 13 mit PsA); 162 Patienten mit Switch | Switch-Programm in einem Krankenhaus in Polen | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) | n. b. | 24 (14,8 %) Patienten brachen die Behandlung mit dem Biosimilar ab aufgrund von UE oder LOE und wurden zurück auf Enbrel® umgestellt: Bei 8/24 (37,5 %) der Patienten wurde LOE klinisch bestätigt anhand von DAS28, BASDAI bzw. Krankheitsaktivität. 9/24 (37,5 %) Patienten berichteten subjektiv von LOE und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Rückenschmerzen, Müdigkeit, Angstzustände, Arthralgie, Unwohlsein). 13/24 (54,2 %) brachen die Behandlung aufgrund von UE ab: 12,5 % aufgrund von Kopfschmerzen, 12,5 % aufgrund von Hautläsionen und 16,7 % aufgrund von Injektionsreaktionen. UE oder LOE nach dem Switch waren häufiger bei Männern als bei Frauen sowie bei Patienten mit RA. Unter den Patienten mit RA waren UE oder LOE nach dem Switch häufiger, wenn sie keine MTX-Therapie hatten oder bereits eine biologische Vortherapie hatten. |
| Glintborg et al. (146) | 2019 | 1620 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen | Beobachtungsstudie anhand von Daten des dänischen DANBIO-Registers | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®), Vergleich 1 Jahr vor und 1 Jahr nach dem Switch | <p>Evaluiert wurde die Gesundheitsnutzung („health utilisation“) der Patienten bezüglich Hospitalisationen, Arztbesuche, verschriebene Arzneimittel sowie die Gesundheitskosten 1 Jahr vor und 1 Jahr nach dem Switch:</p> <p>Die Anzahl der Arztbesuche stieg um 8 % nach dem Switch, aber die Anzahl der Tage im Krankenhaus sank bei sehr wenigen Hospitalisationen. Die Kosten für ambulante Arztbesuche stiegen nach dem Switch um 7 % an, bedingt v. a. durch nicht rheumatische Erkrankungen. Die Kosten für Arzneimittel sanken um 5 % nach dem Switch.</p> | Innerhalb von 180 Tagen nach dem Switch brachen 199 Patienten (12,3 %) die Behandlung mit dem Biosimilar ab. |
| Glintborg et al. (147) | 2019 | 2061 Patienten (1219 mit RA, 407 mit PsA und 435 mit AxSpA); 1621 Patienten mit Switch | Beobachtungsstudie anhand von Daten des dänischen DANBIO-Registers | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®; Switcher) und Vergleich mit Patienten, die nicht umgestellt wurden (Non-Switcher), Zudem Vergleich mit einer historischen Kohorte aus dem Register | n. b. | <p>Abbruchrate nach 1 Jahr: Patienten mit RA: 21 % im Switch-Arm vs. 33 % im Vergleichsarm; Patienten mit PsA: 15 % im Switch-Arm vs. 45 % im Vergleichsarm; Patienten mit AxSpA: 15 % im Switch-Arm vs. 23 % im Vergleichsarm.</p> <p>Während des Follow-up von im Median 401 Tagen brachen 299 Switcher (18 %) und 145 Non-Switcher (33 %) die Behandlung vorzeitig ab, vor allem aufgrund von LOE (46 % vs. 34 %) und UE (26 % vs. 10 %); 120 von den Switcher ließen sich zurück auf Enbrel umstellen.</p> <p>Adjustierte 1-Jahres-Retentionsrate war bei den Switcher niedriger (82 %) als in der historischen Kohorte (88 %), aber höher als bei den Non-Switcher (77 %).</p> |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|---------------------------|------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lund et al. (118) | 2019 | 24 Patienten mit Psoriasis | retrospektive Auswertung in einer dermatologischen Station in Dänemark mit Daten aus dem DERMBIO-Register | Switch von Enbrel® auf das Etanercept-Biosimilar (Benepali®) | 58,3 % der Patienten berichteten von einer vergleichbaren bzw. besseren Wirksamkeit nach dem Switch; der PASI-Score änderte sich nur marginal nach dem Switch, auch bei den Patienten, die von einer schlechteren Wirksamkeit berichteten. Die Übereinstimmungsrate zwischen der von den Patienten berichteten und der anhand des PASI-Scores objektiv gemessenen Krankheitsaktivität betrug 69,2 % und wies auf eine Tendenz hin, dass Patienten die Wirksamkeit des Originators subjektiv als besser einstufen. Die Lebensqualität (gemessen anhand des Dermatology Life Quality Index) blieb nach dem Switch konstant oder verbesserte sich bei 69,2 % der Patienten, allerdings stieg die Häufigkeit der berichteten UE von 0 auf 16,7 %. Neu berichtete UE waren Fatigue, Juckreiz und gastrointestinale Beschwerden. | n. b. |
| EPAR Nepexto® (148) | 2020 | 528 Patienten mit RA | multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Enbrel® und einem Etanercept-Biosimilar (YLB113) | Woche 1–24: zwei Behandlungsarme: 267 Patienten im Originator-Arm, 264 im Biosimilar-Arm; Woche 24: Weiterbehandlung (Arm B, n = 471) oder bei Reduktion des DAS28 $\geq 0,6$ Switch zu Originator bzw. Biosimilar (Arm C, n = 18) bis Woche 52 | für den Switch-Arm: n. b. | 1 Patient (0,4 %), der im Arm C von Enbrel auf das Biosimilar umgestellt wurde, brach die Behandlung vorzeitig ab aufgrund erhöhter Krankheitsaktivität; im Arm B brachen 3,4 % im Biosimilar-Arm und 3,1 % im Enbrel-Arm die Behandlung vorzeitig ab v.a. aufgrund von UE (je 1,5 %) bzw. Arztentscheidung (je 0,8 %). |
| Rituximab | | | | | | |
| EMA (EPAR Truxima®) (149) | 2017 | 87 Patienten mit RA (29 im Switch-Arm) | offene, einarmige Extensionsphase der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-I-Studie | Weiterführung der Therapie mit dem Rituximab-Biosimilar (Truxima®; Maintenance-Arm) oder Switch von MabThera® auf das Rituximab-Biosimilar (Truxima®) | keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Rate der EA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs | Im fortgeführten Biosimilar-Arm brachen 3 (5,2 %) Patienten die Behandlung vorzeitig ab, im Switch-Arm waren es auch 3 (10,3 %) Patienten; im fortgeführten Biosimilar-Arm waren die Gründe dafür Krankheitsprogression (1,7 %), Patientenentscheidung (1,7 %) bzw. andere (1,7 %), im Switch-Arm Patientenentscheidung (6,9 %) bzw. andere (3,4 %); keine Patienten brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. |
| Park et al. (150) | 2017 | 87 Patienten mit RA, 20 im Switch-Arm | offene Extensionsphase der pivotalen Phase-III-RCT zum Rituximab-Biosimilar CT-P10 (Truxima®) | 20 Patienten wurden in der RCT mit dem Originator behandelt und danach auf CT-P10 umgestellt, 38 Patienten erhielten weiterhin CT-P10, 29 wurden nicht behandelt. | nach 24 Wochen: keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens (DAS28, DAS28-CRP, DAS28-ESR, EULAR-ESR, EULAR-CRP) sowie hinsichtlich der Sicherheit (Häufigkeit und Schweregrad der UE; Inzidenz der ADA bzw. neutralisierender ADA) | keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder LOE |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-----------------------------------|------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cohen et al. (151) | 2018 | 185 Patienten mit RA (116 Patienten mit Switch) | Extensionsphase der pivotalen Phase-III-RCT (TP1) zum Rituximab-Biosimilar PF-05280586 (Ruxience®) | Die Patienten, die Mabthera® oder Rituxan® bekommen haben, bekamen nach einem einmaligen Switch 2 bzw. 3 Behandlungen (mit je 2 Injektionen) mit dem Rituximab-Biosimilar (TP2 bzw. TP3). 59 Patienten erhielten weiterhin das Biosimilar (Biosimilar-Arm), 66 erhielten Mabthera in der TP1 und wurden verblindet 1:1 auf Mabthera oder PF-05280586 in TP2 randomisiert, 60 Patienten, die in der TP1 Rituxan erhielten, wurden verblindet 1:1 entweder zu Rituxan oder PF-05280586 in TP2 randomisiert. In der TP3 erhielten alle Patienten PF-05280586. | Die Krankheitsaktivität, evaluiert anhand der Rate der Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität ($DAS28 \leq 3,2$) bzw. mit Krankheitsremission ($DAS28 < 2,6$), war in allen Behandlungsarmen über den gesamten Studienverlauf vergleichbar. Die Inzidenz von UE betrug 25,0 % bei den Patienten, die ausschließlich das Biosimilar erhalten haben, 16,7 % bzw. 36,7 % bei den Patienten mit Switch von Mabthera zum Biosimilar in TP3 bzw. in TP2 sowie 40,7 % bzw. 24,1 % bei den Patienten mit Switch von Rituxan zum Biosimilar in TP3 bzw. in TP2. | 6 Patienten, die ausschließlich das Biosimilar erhalten haben und je ein Patient mit Switch von Mabthera zum Biosimilar in TP2 bzw. TP3 brachen die Behandlung vorzeitig ab; 1 Patient mit Switch von Rituxan zum Biosimilar in TP2 brach die Behandlung aufgrund von UE ab. |
| Shim et al. (152) | 2019 | 295 Patienten mit RA (109 im Switch-Arm) | offene Extensionsphase der pivotalen Phase-III-Studie zum Rituximab-Biosimilar CT-P10 (Truxima®) mit einer Dauer von 24 Wochen | Switch von Rituxan® (62 Patienten) bzw. MabThera® (47 Patienten) auf das Rituximab-Biosimilar (CT-P10) bzw. Weiterbehandlung mit CT-P10 (Biosimilar-Arm, 122 Patienten) oder Rituxan® (64 Patienten) | nach 24 Wochen: keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Ansprechen ($DAS28$ -CRP; $DAS28$ -ESR; ACR20, ACR50, ACR70; EULAR-CRP), Pharmakodynamik (B-Zellen-Anzahl, BSG, CRP), Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad der UE) oder Immunogenität (Inzidenz ADA bzw. neutralisierender ADA) | Ein Patient im Biosimilar-Arm brach die Behandlung aufgrund von UE ab, ein weiterer sowie 2 Patienten mit Switch von Rituxan auf das Biosimilars zogen ihre Einwilligung zurück. |
| Tony et al. (153) | 2019 | 107 Patienten mit RA | doppelblinde RCT zur Evaluation der Sicherheit beim Switch (ASSIST-RT) | Randomisierung von Patienten, die bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden auf Mabthera bzw. Rituxan (in den USA) (Referenzarm, n = 54) oder ein Rituximab-Biosimilar (GP2013, Biosimilar-Arm, n = 53) | Die Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen und Infusionsreaktionen war im Referenzarm numerisch höher. Eine Anaphylaxie trat bei einem Patienten im Referenzarm auf; ADA wurden nur bei einem Patienten im Referenzarm identifiziert. Schwerwiegende UE waren selten und traten ausschließlich im Referenzarm auf. | 3 Patienten im Switch-Arm und 2 Patienten im Referenzarm brachen die Studie vorzeitig ab, ein Patient im Switch-Arm nach der 1. Infusion aufgrund von Hypersensitivitätsreaktion und ein Patient im Referenzarm aufgrund von Tod. |
| Trastuzumab | | | | | | |
| von Minckwitz et al. (154) | 2018 | 725 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium | doppelblinde, Phase-III-RCT zum Vergleich von Herceptin und einem Trastuzumab-Biosimilar (ABP 980) | nach 12 Wochen Chemotherapie (Run-in-Phase) Randomisierung auf Behandlung mit Herceptin (n = 171), ABP 980 (n = 364) oder neoadjuvant Herceptin und adjuvant ABP 980 (Switch-Arm, n = 171) | PCR wurde von 48 % der Patientinnen im ABP 980-Arm und 41 % im Herceptin-Arm während der neoadjuvanten Behandlung erreicht, der primäre Endpunkt – Risikodifferenz und RR bezüglich der pCR – wurde nicht erreicht, da die 90 % CI die vordefinierten Äquivalanzgrenzen überschritten. Ergebnisse für die adjuvante Behandlung wurden nicht berichtet. | Während der adjuvanten Behandlung brachen 26/349 Patientinnen (7,4 %) im ABP 980-Arm die Behandlung vorzeitig ab, 12 davon aufgrund von Krankheitsprogression; 7/171 Patientinnen (4,1 %) im Herceptin-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab, 4 davon aufgrund von Krankheitsprogression; 14/171 Patientinnen (8,2 %) im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab, 3 davon aufgrund von Krankheitsprogression und 3 aufgrund von Tod. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adalimumab | | | | | | |
| Papp et al. (155) | 2017 | 350 Patienten mit Plaque-Psoriasis (77 im Switch-Arm) | doppelblinde Phase-III-RCT zum Vergleich von ABP 501 (Adalimumab-Biosimilar, Amgevita®) und Humira® | in Woche 16 Rerandomisierung der Patienten mit PASI50 und einmaliger Switch von Humira® auf das Biosimilar (n = 77) bzw. Weiterbehandlung mit dem Biosimilar (n = 152) oder mit Humira® (n = 79) 40 mg alle zwei Wochen für weitere 36 Wochen | keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens (Änderung des PASI-Scores, PASI 50, 75, 90, 100; sPGA) sowie der Inzidenz und des Schweregrades der UE (bis auf opportunistische Infektionen und Hypersensitivität), der Inzidenz von ADA und der Adalimumab-Talspiegel | 9 (11,7 %) Patienten im Switch-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab, 3 davon (3,9 %) aufgrund von UE. Im Biosimilar-Arm brachen 19 (12,5 %) Patienten die Behandlung vorzeitig ab, 8 (5,3 %) davon aufgrund von UE. 8 (10,1 %) Patienten im Humira-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab, 1 davon (1,3 %) aufgrund von UE; Therapieabbrüche aufgrund von LOE wurden nicht berichtet. ADA wurden bei 68,4 % der Patienten im Biosimilar-Arm, 74,7 % der Patienten im Humira-Arm und 72,7 % der Patienten im Switch-Arm bis Woche 52 identifiziert; neutralisierende ADA wurden bei 13,8 % der Patienten im Biosimilar-Arm, 20,3 % der Patienten im Humira-Arm und 24,7 % der Patienten im Switch-Arm identifiziert. |
| Blauvelt et al. (156) | 2018 | 465 Patienten mit Plaque-Psoriasis (126 in den Switch-Armen) | ADACCESS-Studie: Phase-III-RCT zum Vergleich von Humira® und dem Adalimumab-Biosimilar GP2017 | Woche 1–17: zwei Behandlungsarme: 234 Patienten im Originator-Arm, 231 im Biosimilar-Arm; Woche 17–35: Rerandomisierung der Patienten mit einem PASI50-Ansprechen zur Weiterbehandlung (n = 253) oder zum dreimaligen Switch jeweils auf Originator und Biosimilar alle 6 Wochen (n = 126) | keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit (PASI75, Änderung des PASI-Scores) und Sicherheit (Häufigkeit und Schweregrad der UE) zwischen den weiterbehandelten und mehrmals umgestellten Patienten | 35,3 % der Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, v. a. aufgrund von Patientenentscheidung (6,5 %) sowie aufgrund von UE (je 3,8 % pro Arm). Die Inzidenz von ADA war in Switch-Arm Humira zu Biosimilar 39 % und im fortgesetzten Biosimilar-Arm 35,8 %. Im fortgesetzten Humira-Arm betrug die ADA-Inzidenz 45,1 % und im Switch-Arm Biosimilar zu Humira 47 %. In allen vier Behandlungsarmen waren die meisten ADA-positiven Patienten (75–100 %) auch positiv auf neutralisierende ADA. |
| Cohen et al. (157) | 2018 | 645 Patienten mit RA und stabiler Dosis MTX (126 in den Switch-Armen) | doppelblinde Phase-III-RCT (VOLTAIRE-RA) zum Vergleich von Humira® und einem Adalimumab-Biosimilar (BI 695501) | 1:1-Randomisierung auf BI 695501 oder Humira® (40 mg s.c. alle zwei Wochen); nach 24 Wochen Rerandomisierung der Patienten, die Humira® erhielten, auf Weiterbehandlung mit Humira® (n = 148) oder auf Switch zu BI 695501 (n = 147) bis Woche 58 | Keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Ansprechen (DAS28-ESR; ACR20, ACR50, ACR70); Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad der UE) und Immunogenität (Inzidenz ADA bzw. nADA) waren zwischen den drei Armen vergleichbar. | 13,2 % der Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab, Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im Switch-Arm mit 4,1 % vergleichbar mit dem fortgesetzten Biosimilars-Arm (4,0 %) bzw. niedriger als im fortgesetzten Humira®-Arm (6,9 %). |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fleischmann et al. (158) + EPAR Amsparity® (159) | 2018 | 597 Patienten mit RA (134 im 1. Switch-Arm) | doppelblinde Phase-III-RCT zum Vergleich von Humira® und einem Adalimumab-Biosimilar (PF-06410293, Amsparity®) | 1:1-Randomisierung auf PF-06410293 (Biosimilar-Arm) oder Humira® (40 mg s.c. alle zwei Wochen) je in Kombination mit MTX; nach 26 Wochen: TP2 mit Rerandomisierung der Patienten, die Humira® erhielten, auf Weiterbehandlung mit Humira® (Humira-Arm, n = 135) bzw. mit PF-06410293 (Biosimilar-Arm, n = 238) oder auf Switch zu PF-06410293 bis Woche 52 (1. Switch-Arm, n = 134); ab Woche 52: TP3 mit Switch der Patienten im Humira-Arm auf PF-06410293 bis Woche 78 | Die Daten der TP3 sind noch nicht veröffentlicht worden (Stand: 15.07.2020). TP2: Keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Ansprechen (DAS28-CRP; ACR20, ACR50, ACR70); Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad der UE) und Immunogenität (Inzidenz ADA) waren zwischen den drei Armen vergleichbar. | TP2: 25 (8,8 %) Patienten im Biosimilar-Arm, 15 (11,1 %) Patienten im Humira®-Arm und 7 (5,2 %) Patienten im 1. Switch-Arm brachen die TP2 vorzeitig ab; aufgrund von UE 6 (2,1 %) Patienten im Biosimilar-Arm, 8 (5,9 %) Patienten im Humira®-Arm und 2 (1,5 %) Patienten im 1. Switch-Arm brachen die TP2 vorzeitig ab. Die Inzidenz von ADA war in der TP2 vergleichbar in allen drei Behandlungsarmen: 52,3 % im Biosimilar-Arm, 59,3 % im Humira®-Arm und 49,6 % im 1. Switch-Arm; der Anstieg der ADA-Inzidenz in der TP2 im Switch-Arm war nicht höher als im Humira®-Arm: 0,8 % vs. 6,7 %. |
| Weinblatt et al. (160) | 2018 | 542 Patienten mit RA (125 im Switch-Arm) | doppelblinde Phase-III-RCT zum Vergleich von Humira® und einem Adalimumab-Biosimilar (SB5) | 1:1-Randomisierung auf SB5 (SB5-Arm) oder Humira® (40 mg s.c. alle zwei Wochen); nach 24 Wochen Rerandomisierung der Patienten, die Humira® erhielten, auf Weiterbehandlung mit Humira® (n = 129, Humira®-Arm) oder auf Switch zu SB5 (n = 125, Switch-Arm) bis Woche 52 | Keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Ansprechen (DAS28-ESR; ACR20, ACR50, ACR70, SDAI, CDAI); radiologische Ergebnisse (Score für Gelenkerosion, Score für Gelenkspaltverengung, SHS und Anteil der Patienten mit einer Veränderung des SHS > 0 gegenüber dem Ausgangswert) waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar; Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad der UE) und Immunogenität (Inzidenz ADA bzw. neutralisierender ADA) waren zwischen den drei Armen vergleichbar. | Woche 52, 28 Wochen nach dem Switch: Retentionsraten waren in den drei Armen vergleichbar: 96,1 % im Humira®-Arm, 93,6 % im Switch-Arm und 97,6 % im SB5-Arm. Humira®-Arm: 5 (3,9 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 3 Patient davon aufgrund von UE und ein Patient aufgrund von LOE. Switch-Arm: 8 (6,4 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 2 aufgrund von UE und ein Patient aufgrund von LOE. SB5-Arm: 6 (2,4 %) Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, 2 davon aufgrund von UE und kein Patient aufgrund von LOE. |
| Cohen et al. (161) | 2019 | 467 Patienten mit RA (237 im Switch-Arm) | offene, einarmige Extensionsphase der pivotalen Phase-III-RCT zum Vergleich von ABP 501 (Adalimumab-Biosimilar, Amgevita®) und Humira® | Einschluss der Patienten aus der Phase-III-RCT, Switch auf das Biosimilar bzw. Weiterbehandlung mit 40 mg ABP 501 alle zwei Wochen für 68 Wochen | nach 70 Wochen: keine signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit (ACR20, DAS28-CRP) und Sicherheit (Häufigkeit der TEAE und SUE, Art der UE; Inzidenz der ADA bzw. neutralisierender ADA) | 88,2 % verblieben in der Studie bis zum Studienende, der häufigste Grund zum Abbruch war Zurückziehung der Patienteneinwilligung (7,1 %). 12,7 % der Patienten im Switch-Arm brachen die Therapie vorzeitig ab, 2,5 % aufgrund von UE; 10,9 % der Patienten im fortgesetzten Biosimilar-Arm brachen die Therapie vorzeitig ab, 1,7 % aufgrund von UE. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------|------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EPAR Idacio® (162) | 2019 | 443 Patienten mit Plaque-Psoriasis (101 im Switch-Arm) | doppelblinde Phase-III-RCT zum Vergleich von MSB11022 (Adalimumab-Biosimilar, Idacio®) und Humira® | in Woche 16 Rerandomisierung der Patienten mit PASI50 und einmaliger Switch von Humira® auf das Biosimilar (n = 101) bzw. Weiterbehandlung mit dem Biosimilar (n = 214) oder mit Humira® (n = 101) 40 mg alle zwei Wochen für weitere 36 Wochen | in Woche 52: keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens (Änderung des PASI-Scores, PASI 50, 75, 90, 100; PGA) sowie der Inzidenz und des Schweregrades der UE | Je 11 (10,9 %) Patienten im Switch-Arm und im Humira-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab; Im Biosimilar-Arm brachen 18 (8,9 %) Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Therapieabbrüche aufgrund von UE kamen bei 3,0 % der Patienten im Switch-Arm und bei 5,9 % der Patienten im Humira-Arm vor; Therapieabbrüche aufgrund von LOE wurden nicht berichtet. |
| Fabiani et al. (111) | 2019 | 37 Patienten mit Uveitis | retrospektive Auswertung von Switchdaten | Switch vom Originator auf Humira® auf Imraldi® (n = 20; 33 Augen), oder von Remicade® auf Flixabi® (n = 10; 16 Augen) oder Inflectra® (n = 5; 9 Augen) bzw. von Enbrel® auf Benepali® (n = 2; 4 Augen); Vergleich mit den 12 Monaten vor dem Switch | Krankheitsschübe („ocular flares“) traten bei 9 Patienten in den 12 Monaten vor dem Switch und bei 6 Patienten (unter Flixabi®) nach dem Switch auf. Die Inzidenz der Schübe war 3,6/100 Patienten/12 Monate vor dem Switch und 2,0/100 Patienten/12 Monate nach dem Switch; keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz (p = 0,84) bzw. der betroffenen Patienten (p = 0,39). Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) betrug 8,4 ± 2,5 vor dem Switch und 8,5 ± 2,48 nach dem Switch (p = 0,27). Die mittlere zentrale Netzhautdicke betrug 281,4 ± 39,4 µm vor dem Switch und 275,9 ± 27,5 µm 12 Monate nach dem Switch (p = 0,5), ein Makulaödem bestand bei 5 Patienten (9 Augen) vor dem Switch und bei einem Patienten 12 Monate nach dem Switch. | n. b. |
| Genovese et al. (163) | 2020 | 645 Patienten mit RA | Phase-III-Studie zum Adalimumab-Biosimilar FKB327 (Hulio®) | TP1: doppelblinde RCT für 24 Wochen mit zwei Armen: Humira und FKB327; TP2: in Woche 24 Rerandomisierung der Patienten des Humira®-Arms auf Weiterbehandlung mit Humira® (n = 213) oder auf Switch zum Biosimilar FKB327 (n = 108) und der Patienten des Biosimilar-Arms auf Weiterbehandlung mit dem Biosimilar (n = 216) oder auf Switch zu Humira® (n = 108); TP3: ab Woche 54 offene Behandlung aller Patienten mit dem Biosimilar bis Woche 100 | ACR20-Ansprechen war vergleichbar in der TP2: FKB327 (84,1 %, n = 233/277) vs. Humira® (83,6 %, n = 240/287). Das ACR20-Ansprechraten variierte in der TP2 zwischen 77,5 % (n = 165/213) und 82,6 % (n = 176/213) bei Patienten mit Weiterbehandlung mit Humira®, zwischen 73,1 % (n = 79/108) und 75,9 % (n = 82/108) bei Patienten mit Switch zum Biosimilar, zwischen 71,3 % (n = 154/216) und 75,5 % (n = 163/216) bei Patienten mit Weiterbehandlung mit dem Biosimilar und zwischen 67,6 % (n = 83/108) und 82,4 % (n = 89/108) bei Patienten mit Switch zu Humira®. Die Inzidenz von UE und von ADA war in den vier Armen vergleichbar. | TP2: 27 Patienten (12,5 %) mit Biosimilar-Weiterbehandlung, 8 Patienten (7,4 %) mit Switch zu Humira®, 15 Patienten (13,9 %) mit Switch zum Biosimilar und 23 (10,8 %) Patienten mit Humira®-Weiterbehandlung brachen die Therapie vorzeitig ab. Aufgrund von UE brachen 8 Patienten (7,3 %) mit Biosimilar-Weiterbehandlung, keine Patienten mit Switch zu Humira®, 3 Patienten (2,8 %) mit Switch zum Biosimilar und 7 (3,3 %) Patienten mit Humira®-Weiterbehandlung die Behandlung ab. TP3: 15 Patienten (7,9 %) mit Biosimilar-Weiterbehandlung in TP2, 12 Patienten (12,0 %) mit Switch zu Humira® in TP2, 12 Patienten (12,9 %) mit Switch zum Biosimilar in TP2 und 18 (9,5 %) Patienten mit Humira®-Weiterbehandlung in TP2 brachen die Therapie vorzeitig ab. Aufgrund von UE brachen 3 Patienten (1,6 %) mit Biosimilar-Weiterbehandlung in TP2, 5 Patienten (5,0 %) mit Switch zu Humira® in TP2, 4 Patienten (4,3 %) mit Switch zum Biosimilar in TP2 und 11 (5,8 %) Patienten mit Humira®-Weiterbehandlung in TP2 die Therapie vorzeitig ab. |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-----------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insulin lispro | | | | | | |
| EPAR Insulin lispro Sanofi® (164) | 2017 | 30 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 | 3 x 1 Tag Cross-over-Studie | Gabe von EU-Humalog® oder US-Humalog® und Cross-over zum Insulin lispro-Biosimilar (SAR342434) und jeweils zum anderen Humalog®-Präparat | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{1/2}) und hinsichtlich der PD (Glucoseinfusionsrate beim euglykämischen Insulin-Clamp); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EPAR Insulin lispro Sanofi® (164) | 2017 | 27 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Insulin-pumpentherapie | randomisierte, offene 2 x 4 Wochen Cross-over-Sicherheitsstudie | Gabe von US-Humalog® und Cross-over zum Insulin lispro-Biosimilar (SAR342434) bzw. vice versa | Keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Injektionsreaktionen sowie bezüglich der Inzidenz von Hypoglykämien; Verschluss des Infusionssets kam unter dem Biosimilars häufiger vor als unter Humalog®: 24 % vs. 14,8 %; der Unterschied wurde als klinisch nicht relevant bewertet. | n. b. |
| Insulin aspart | | | | | | |
| EPAR Insulin aspart Sanofi® (165) | 2020 | 30 männliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit Cross-over | einmalige Gabe von Novorapid® und Cross-over zum Insulin aspart-Biosimilar | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{1/2}); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| EPAR Insulin aspart Sanofi® (165) | 2020 | 40 gesunde männliche Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit Cross-over | einmalige Gabe von Novorapid® und Cross-over zum Insulin aspart-Biosimilar | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{1/2}) und hinsichtlich der PD (Glucoseinfusionsrate beim euglykämischen Insulin-Clamp); keine Sicherheitsprobleme | n. b. |
| Teriparatid | | | | | | |
| EPAR Movymia® (166) | 2016 | 54 gesunde weibliche postmenopausale Probandinnen | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit Cross-over | einmalige Gabe von Forsteo® und Cross-over zum Teriparatid-Biosimilar (RGB-10, Movymia) bzw. vice versa im Abstand von 24 Stunden | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max} , t _{1/2} , t _{max}) und hinsichtlich der PD (Kalziumspiegel); keine Sicherheitsprobleme | keine vorzeitigen Studienabbrüche |
| Pegfilgrastim | | | | | | |
| EPAR Fulphila® (167) | 2018 | 216 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit 3 Behandlungsphasen und mehrfachem Cross-over | Gabe von 2 mg EU-Neulasta® bzw. US-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (Fulphila) im Abstand von 4 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD AUEC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max} , Anzahl CD34+) und Inzidenz und Schweregrad der UE | 3 Probanden brachen die Studie vorzeitig ab aufgrund von UE: 2 nach der Gabe von EU-Neulasta® (Ausschlag, Leberwerterhöhung) und 1 nach der Gabe von US-Neulasta® (Appendizitis). |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|-----------------------|------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EPAR Pelgraz® (168) | 2018 | 344 gesunde Probanden | randomisierte, einfach verblindete Phase-I-Studie mit 2 Behandlungsphasen und zweifachem Cross-over | Gabe von 3 bzw. 6 mg EU-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (Pelgraz®) im Abstand von 8 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max} , Anzahl CD34+) und Inzidenz und Schweregrad der UE | n. b. |
| EPAR Udenyca® (169) | 2018 | 78 gesunde Probanden | randomisierte Single-dose-Cross-over-Studie der Phase I | Gabe von 6 mg US-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (CHS-1701, Udenyca) im Abstand von 4 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max}) und Inzidenz und Schweregrad der UE | n. b. |
| EPAR Udenyca® (169) | 2018 | 116 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Single-dose-Cross-over-Studie der Phase I | Gabe von 6 mg US-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (CHS-1701, Udenyca) im Abstand von 6 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max}) und Inzidenz und Schweregrad der UE | n. b. |
| EPAR Udenyca® (169) | 2018 | 303 gesunde Probanden | randomisierte Two-dose-Cross-over-Studie der Phase I | Gabe von 2 Dosen á 6 mg US-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (CHS-1701, Udenyca) im Abstand von 6 Wochen | keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Immunogenität: Inzidenz von ADA bzw. neutralisierender ADA, Persistenz von ADA, Einfluss von ADA auf PK (C _{max} , AUC) und PD (ANC _{max}) | n. b. |
| EPAR Udenyca® (169) | 2018 | 122 gesunde Probanden | randomisierte, einfach verblindete Phase-I-Studie | Gabe von 3 Dosen á 6 mg: Sequenz A (CHS-1701/Neulasta/Neulasta®); Sequenz B (Neulasta®/CHS-1701/Neulasta®); Sequenz C (Neulasta®/Neulasta®/CHS-1701) | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max}) und Inzidenz und Schweregrad der UE | n. b. |
| EPAR Grasustek® (170) | 2019 | 156 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit 2 Behandlungsphasen und zweifachem Cross-over | Gabe von 6 mg EU-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (Grasustek®) im Abstand von 8 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max} , Anzahl CD34+) und Inzidenz und Schweregrad der UE | 14 Probanden brachen die Studie vorzeitig ab, 4 davon aufgrund von UE: 2 nach der Gabe von Grasustek® (Neutropenie, Erhöhung von ALS/AST, Thrombozytopenie) und 2 nach der Gabe von EU-Neulasta® (Abdominalschmerzen, Zahnabszess). |

| Autor | Jahr | Anzahl Patienten | Studien-design | Switch / Intervention | Detailbeschreibung der Ergebnisse | Abbruchrate aufgrund von LOE oder UE |
|------------------------------|------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EPAR Grasustek® (170) | 2019 | 64 gesunde männliche Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit 2 Behandlungsphasen und zweifachem Cross-over | Gabe von 2 mg EU-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (Grasustek®) im Abstand von 8 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC, ANC-C _{max} , Anzahl CD34+) und Inzidenz und Schweregrad der UE | 4 Probanden brachen die Studie vorzeitig ab; 2 aufgrund von Erhöhung von ALS/AST nach der Gabe von Grasustek® bzw. von Neulasta®. |
| EPAR Ziextenzo® (171) | 2018 | 185 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit Cross-over | Gabe von 6 mg EU-Neulasta® bzw. Pegfilgrastim-Biosimilar (LA-EP2006, Ziextenzo) im Abstand von 8 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC) und Inzidenz und Schweregrad der UE | 6 Patienten (7 %) im LA-EP2006/Neulasta®-Arm und 9 Patienten (10 %) im Neulasta®/LA-EP2006-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab, aufgrund von Widerruf der Patienteneinwilligung (1 vs. 5), aufgrund von UE (2 vs. 2) und aus anderen Gründen (3 vs. 2). |
| Roth et al. (172) | 2019 | 171 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit Cross-over | Je eine Dosis á 6 mg von Neulasta® und vom Pegfilgrastim-Biosimilar (Cegfila, Pelmeg) im Abstand von 6 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC) und Inzidenz und Schweregrad der UE | 8 Probanden brachen die Studie vorzeitig ab, v. a. aus persönlichen Gründen. |
| Wessels et al. (173) | 2019 | 96 gesunde Probanden | randomisierte, doppelblinde Phase-I-Studie mit Cross-over | 3 Dosen á 3 mg; entweder 2 Dosen vom Biosimilar + 1 Dosis Neulasta® oder 2 Dosen Neulasta® + 1 Dosis des Biosimilars im Abstand von 6 Wochen | keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C _{max}) und hinsichtlich der PD (AUEC _{0-max} für ANC, Anzahl CD34+) und Inzidenz und Schweregrad der UE | 12 Probanden brachen die Studie vorzeitig ab, 4 davon aufgrund von UE: 2 nach der Gabe des Biosimilars (Erhöhung der ALT, Rückenschmerzen) und 2 nach der Gabe von Neulasta® (Erhöhung der ALT bzw. des Blutdrucks). |

*nicht als Cross-over- bzw. Switch-Studie konzipiert und deklariert

ACR: American College of Rheumatology; ADA: Anti-Drug Antikörper; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AS: ankylosierende Spondylitis; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; AUC: area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve); AUEC_{0-max}: area under the effect curve, from time zero to last measurable concentration; AxSpA: axiale Spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CI: Konfidenzintervall; CD: Crohn's Disease (Morbus Crohn); CDAI: Clinical Disease Activity Index; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung; CKD: chronische Nierenerkrankung; C_{max}: maximale Wirkstoffkonzentration; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score; DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein; DAS28-ESR: Disease Activity Score in 28 joints using the erythrocyte sedimentation rate; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; EULAR: European League Against Rheumatism; EZ: Erythrozyten; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; GH: growth hormone (humanes Wachstumshormon); HBAI: Harvey-Bradshaw Activity Index; HBI: Harvey-Bradshaw Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HR: Hazard Ratio; HrQoL: Health-related Quality of Life; IBD-DI: Inflammatory Bowel Disease Disability Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IGF-I: Insulin-like Growth Factor I; LOE: Loss of efficacy (Wirkverlust); MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MTX: Methotrexat; nADA: neutralisierende Anti-Drug Antikörper; n. b.: nicht berichtet; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PA: Psoriasis-Arthritis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; pCR: pathologische Komplettremission; PD: Pharmakodynamik; PGA: Patient Global Assessment; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient Reported Outcome; PsA: Psoriasis-Arthritis; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; RA: rheumatoide Arthritis; rhGH: recombinant human growth hormone (rekombinantes humanes Wachstumshormon); RR: Risk Ratio; SCCAI: Clinical Colitis Activity Index; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SDS: Standard Deviation Score (relative Angabe der Körpergröße in Bezug auf den Mittelwert und die Standardabweichung der Körpergröße einer Altersgruppe, einer Bevölkerungsgruppe oder Patientengruppe); SE: standard error (Standardfehler); SIBDQ: Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; SHS: Short Health Scale; SpA: Spondyloarthritis; sPGA: Static Physician's Global Assessment; RCT: randomized, controlled trial; t_{1/2}: Eliminationshalbwertszeit; t_{max}: Zeit bis zum Auftreten des Spitzenplasmaspiegels eines Wirkstoffs; TEAE: treatment-emergent adverse events; TL: Türkische Lira; TP: treatment phase (Behandlungsphase); UC: ulcerative colitis (Colitis ulcerosa); UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.

Literatur

- 1 Laursen T, Jorgensen JO, Susgaard S et al.: Subcutaneous absorption kinetics of two highly concentrated preparations of recombinant human growth hormone. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 411-415.
- 2 Vahl N, Jensen SB, Rasmussen MH et al.: Bioavailability of recombinant human growth hormone in different concentrations and formulations. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79: 144-149.
- 3 Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS et al.: Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10: 93-98.
- 4 Bidlingmaier M, Kim J, Savoy C et al.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new sustained-release growth hormone (GH), LB03002, versus daily GH in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2926-2930.
- 5 European Medicines Agency (EMA): Valtropin® - Somatotropin: EPAR-Scientific Discussion: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000602/WC500047158.pdf (letzter Zugriff: 15. Juni 2017). London, Stand: 31. Mai 2007.
- 6 Food and Drug Administration (FDA): Valtropin®-Somatotropin: Drug Approval package-Medical Review: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021905s000_MedR_P1.pdf (letzter Zugriff: 15. Juni 2017). Silver Spring, Stand: 19. April 2007.
- 7 Romer T, Saenger P, Peter F et al.: Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Horm Res* 2009; 72: 359-369.
- 8 Stanhope R, Sorgel F, Gravel P et al.: Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase I randomized studies and population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1339-1348.
- 9 Fuhr U, Tuculanu D, Berghout A et al.: Bioequivalence between novel ready-to-use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitution of Omnitrope and Genotropin. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1051-1058.
- 10 Farias J, Feleder E, Gonzalez E et al.: Relative bioavailability of two drug products of somatotropin obtained from either the milk of transgenic cows or bacterial culture. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 258-264.
- 11 Liedert B, Forssmann U, Wolna P et al.: Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of two concentrations of a new liquid recombinant human growth hormone formulation versus the freeze-dried formulation. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 14.
- 12 Flodmark CE, Lilja K, Woehling H, Järvholm K: Switching from originator to biosimilar human growth hormone using dialogue teamwork: single-center experience from Sweden. *Biol Ther* 2013; 3: 35-43.
- 13 Gomez Gila A, Palla Garcia M: Switching from the original to the biosimilar recombinant human GH - Omnitrope[reg]: an experience of a single paediatric centre in Spain. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 414.
- 14 Rashid N, Saenger P, Wu YL et al.: Switching to Omnitrope((R)) from other recombinant human growth hormone therapies: a retrospective study in an integrated healthcare system. *Biol Ther* 2014; 4: 27-39.
- 15 Cheung WK, Natarajan J, Sanders M, Vercammen E: Comparative pharmacokinetics, safety, and tolerability after subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin formulated with different stabilizers. *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21: 211-219.
- 16 Togawa A, Tanaka T, Nagashima S et al.: A comparison of the bioequivalence of two formulations of epoetin alfa after subcutaneous injection. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 269-276.
- 17 Smith WB, Dowell JA, Pratt RD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin delta in two studies in healthy volunteers and two studies in patients with chronic kidney disease. *Clin Ther* 2007; 29: 1368-1380.
- 18 Wizemann V, Rutkowski B, Baldamus C et al.: Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 625-637.
- 19 Cho SH, Lim HS, Ghim JL et al.: Pharmacokinetic, tolerability, and bioequivalence comparison of three different intravenous formulations of recombinant human erythropoietin in healthy Korean adult male volunteers: an open-label, randomized-sequence, three-treatment, three-way crossover study. *Clin Ther* 2009; 31: 1046-1053.
- 20 Frei U, Kwan JT, Spinowitz BS: Anaemia management with subcutaneous epoetin delta in patients with chronic kidney disease (predialysis, haemodialysis, peritoneal dialysis): results of an open-label, 1-year study. *BMC Nephrol* 2009; 10: 5.
- 21 Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U: Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 72: 380-390.
- 22 Kim TE, Kim KP, Kim BH et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two recombinant human erythropoietin formulations after single subcutaneous administration: an open-label, sequence-randomized, two-treatment crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2010; 32: 1968-1976.
- 23 Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S et al.: Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther* 2010; 27: 105-117.
- 24 Hörl WH, Locatelli F, Haag-Weber M et al.: Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin-alpha) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10-12 g/dl. *Clin Nephrol* 2012; 78: 24-32.
- 25 Hörbrand F, Bramlage P, Fischaleck J et al.: A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6,117 patients with renal anaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 929-936.
- 26 Lopez M, Garcia del Busto N, Carrascosa O et al.: Biosimilar epoetin zeta in the treatment of chemotherapy-induced anaemia. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2014; 21: A38-39.
- 27 Minutolo R, Borzumati M, Sposini S et al.: Dosing penalty of erythropoiesis-stimulating agents after switching from originator to biosimilar preparations in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 170-172.
- 28 Minutolo R, Bolasco P, Chiodini P et al.: Effectiveness of switch to erythropoiesis-stimulating agent (ESA) biosimilars versus maintenance of ESA originators in the real-life setting: matched-control study in hemodialysis patients. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 965-973.
- 29 Belleudi V, Trotta F, Addis A et al.: Effectiveness and safety of switching originator and biosimilar epoetins in patients with chronic kidney disease in a large-scale Italian cohort study. *Drug Saf* 2019; 42: 1437-1447.
- 30 Ingrassiotta Y, Lacava V, Marciàno I et al.: In search of potential predictors of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) hyporesponsiveness: a population-based study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 359.
- 31 Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M et al.: XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 736-740.
- 32 Engert A, Griskevicius L, Zyzgin Y et al.: XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 374-379.

- 33 Lubenau H, Sveikata A, Gumbrevicius G et al.: Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor products after subcutaneous injection in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 275-282.
- 34 Lubenau H, Bias P, Maly AK et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of new biosimilar filgrastim XM02 equivalent to marketed filgrastim Neupogen: single-blind, randomized, crossover trial. *BioDrugs* 2009; 23: 43-51.
- 35 Waller CF, Bronchud M, Mair S, Challand R: Comparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgen filgrastim: results from a randomized, phase I trial. *Ann Hematol* 2010; 89: 971-978.
- 36 Gascon P, Fuhr U, Sorgel F et al.: Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010; 21: 1419-1429.
- 37 Sörgel F, Schwebig A, Holzmann J et al.: Comparability of biosimilar filgrastim with originator filgrastim: protein characterization, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *BioDrugs* 2015; 29: 123-131.
- 38 European Medicines Agency (EMA): Abasria®: European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002835/WC500175383.pdf (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 14. Oktober 2014.
- 39 Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al.: Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naive or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 734-741.
- 40 European Medicines Agency (EMA): Lusduna®: European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004101/WC500219588.pdf (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 12. Januar 2017.
- 41 Linnebjerg H, Lam EC, Zhang X et al.: Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 33-39.
- 42 European Medicines Agency (EMA): Semglee®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 25. Januar 2018.
- 43 Blevins TC, Barve A, Raiter Y et al.: Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 365-372.
- 44 Wolzt M, Gouya G, Sator M et al.: Comparison of pharmacokinetic and safety profiles between Bemfola((R)) and Gonal-f((R)) after subcutaneous application. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2016; 41: 259-265.
- 45 Lammerich A, Mueller A, Bias P: Phase I, two-way, crossover study to demonstrate bioequivalence and to compare safety and tolerability of single-dose XM17 vs Gonal-f(R) in healthy women after follicle-stimulating hormone downregulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 130.
- 46 Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P: Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 31.
- 47 Kang YS, Moon HH, Lee SE et al.: Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to Infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 951-956.
- 48 Jung YS, Park DI, Kim YH et al.: Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1705-1712.
- 49 Shin D, Kim Y, Kim YS et al.: A randomized, phase I pharmacokinetic study comparing SB2 and infliximab reference product (Remicade((R))) in healthy subjects. *BioDrugs* 2015; 29: 381-388.
- 50 Park SH, Kim YH, Lee JH et al.: Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 Suppl 1: 35-44.
- 51 Sokka T, Kautiainen H: SAT0174 Clinical Experience with Infliximab Biosimilar – Switch from Remicade. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 717.
- 52 Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P et al.: Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1677-1683.
- 53 Bennett K, Heap G, Hawkins S, Ahmad T: PWE-017 prospective evaluation of the safety and efficacy of switching stable patients with inflammatory bowel disease from Remicade™ to biosimilar infliximab (IFX). *Gut* 2016; 65: A146.
- 54 Dapavo P, Vujic I, Fierro MT et al.: The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 736-739.
- 55 Farkas K, Rutka M, Golovics PA et al.: Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1273-1278.
- 56 Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F et al.: Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases. Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1677-1683. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 1311-1312.
- 57 Gecse KB, Lovasz BD, Farkas K et al.: Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 133-140.
- 58 Glintborg B, Kringelbach T, Høgdall E et al.: Non-medical switch from originator to biosimilar infliximab in patients with inflammatory arthritis – impact on s-infliximab and antidrug-antibodies. Results from the Danish Rheumatologic Biobank and the Danbio Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: Suppl 10.
- 59 Hlavaty T, Krajcovicova A, Sturdik I et al.: Biosimilar infliximab CT-P13 treatment in patients with inflammatory bowel diseases – a one-year, single-centre retrospective study. *Gastroent Hepatol* 2016; 70: 27-36.
- 60 Park W, Yoo DH, Miranda P et al.: Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 346-354.
- 61 Rahmany S, Cotton S, Garnish Sea: PTU-073 in patients with IBD switching from originator infliximab (Remicade) to biosimilar infliximab (CT-P13) is safe and effective. *Gut* 2016; 65: A89.
- 62 Rubio E, Ruiz A, López J et al.: AB0310 prospective study of 78 patients treated with infliximab biosimilar Remsima®. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1006.
- 63 Sheppard M, Hadavi S, Hayes F et al.: AB0322 preliminary data on the introduction of the infliximab biosimilar (CT-P13) to a real world cohort of rheumatology patients. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1011-1011.

- 64 Siczekowska J, Jarzebicka D, Banaszekiewicz A et al.: Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 127-132.
- 65 Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ et al.: Clinical outcomes following a switch from Remicade(R) to the biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease patients: a prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1287-1293.
- 66 Smits LJT, Grelack A, Derikx L et al.: Long-term clinical outcomes after switching from Remicade(®) to biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3117-3122.
- 67 Tweehuysen L, van den Bemt B, van Ingen I et al.: Clinical and immunogenicity outcomes after switching treatment from innovator infliximab to biosimilar infliximab in rheumatic diseases in daily clinical practice. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 822.
- 68 Abdalla A, Byrne N, Conway R et al.: Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product. *Open Access Rheumatol* 2017; 9: 29-35.
- 69 Akrouf W, Bosycot A, Levet-Labry R et al.: AB0708 Transition from ongoing infliximab reference product to its biosimilar: can we talk about a failure? *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1301-1302.
- 70 Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R et al.: Effectiveness and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with inflammatory bowel disease in real life at 6 months. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1305-1312.
- 71 Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R et al.: Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1290-1295.
- 72 Avouac J, Molto A, Abitbol V et al.: Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum* 2017.
- 73 Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F et al.: Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res* 2017; 65: 419-422.
- 74 Buer LC, Moum BA, Cvancarova M et al.: Switching from Remicade(R) to Remsima(R) is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 297-304.
- 75 Cotton S, Garnish S, Brown M et al.: PTU-062 Investment in a dedicated biosimilar ibd nurse and pharmacist facilitates provision of a high-quality infliximab infusion service and reduces infusion-related costs. *Gut* 2017; 66: A81.
- 76 De Cock D, Kearsley-Fleet L, Watson K, Hyrich K: Switching from RA originator to biosimilar in routine clinical care: early data from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 555-556.
- 77 Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T et al.: Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1348-1353.
- 78 Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A et al.: The PROSIT-BIO cohort: a prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 233-243.
- 79 Fiorino G, Correale C, Radice S et al.: Letter: immunogenicity of infliximab originator vs. CT-P13 in IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 903-905.
- 80 Gisondi P, Bianchi L, Conti A et al.: Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol* 2017; 177: e325-e326.
- 81 Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG et al.: A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1426-1431.
- 82 Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al.: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2304-2316.
- 83 Kolar M, Duricova D, Bortlik M et al.: Infliximab biosimilar (remsima) in therapy of inflammatory bowel diseases patients: experience from one tertiary inflammatory bowel diseases centre. *Dig Dis* 2017; 35: 91-100.
- 84 Komaki Y, Yamada A, Komaki F et al.: Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-alpha agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1043-1057.
- 85 Malpas A, Steel L, Mills K et al.: Switching from Remicade to biosimilar infliximab: an evaluation of efficacy, safety and patient satisfaction. *Rheumatology* 2017; 56: kex062.055.
- 86 Phillips K, Juday T, Zhang Q, Keshishian A: SAT0172 Economic outcomes, treatment patterns, and adverse events and reactions for patients prescribed infliximab or ct-p13 in the turkish population. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 835.
- 87 Razanskaite V, Bettley M, Downey L et al.: Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 690-696.
- 88 Rodríguez Glez G, Díaz Hernández L, Morales Barrios J et al.: Efficacy, safety and economic impact of the switch to biosimilar of infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical practice: results of one year. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11 (Suppl. 1): S402.
- 89 Schmitz EMH, Benoy-De Keuster S, Meier AJL et al.: Therapeutic drug monitoring (TDM) as a tool in the switch from infliximab innovator to biosimilar in rheumatic patients: results of a 12-month observational prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2129-2134.
- 90 Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T et al.: Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 237-245.
- 91 Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J et al.: Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 355-363.
- 92 Bergqvist V, Kadivar M, Molin D et al.: Switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in 313 patients with inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818801244.
- 93 Binkhorst L, Sobels A, Stuyt R et al.: Short article: Switching to a infliximab biosimilar: short-term results of clinical monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 699-703.
- 94 Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ et al.: The placebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 655-661.
- 95 Ewara E, Ellis L, Goyal K et al.: SAT0209 A comparative real-world utilization patterns of innovator and biosimilar infliximab in a treatment naïve and switch population from Germany: a prescription claims analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (Suppl. 2): 965.
- 96 Gervais L, McLean LL, Wilson ML et al.: Switching from originator to biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease is feasible and uneventful. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 745-748.
- 97 Glintborg B, Kringelbach T, Bolstad N et al.: Drug concentrations and anti-drug antibodies during treatment with biosimilar infliximab (CT-P13) in routine care. *Scand J Rheumatol* 2018; 47: 418-421.

- 98 Guerra Veloz MF, Arguelles-Arias F, Castro Laria L et al.: Loss of efficacy and safety of the switch from infliximab original to infliximab biosimilar (CT-P13) in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 5288-5296.
- 99 Guerra Veloz MF, Vázquez Morón JM, Belvis Jiménez M et al.: Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: results of a multicenter study after 12 months. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 564-570.
- 100 Holroyd CR, Parker L, Bennett S et al.: Switching to biosimilar infliximab: real world data in patients with severe inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 171-172.
- 101 Kang B, Lee Y, Lee K et al.: Long-term outcomes after switching to CT-P13 in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a single-center prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 607-616.
- 102 Ratnakumaran R, To N, Gracie DJ et al.: Efficacy and tolerability of initiating, or switching to, infliximab biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease (IBD): a large single-centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 700-707.
- 103 Scherlinger M, Germain V, Labadie C et al.: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: the weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine* 2017; 85: 561-567.
- 104 Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA et al.: Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 356-363.
- 105 Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N et al.: Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 234-240.
- 106 Strik AS, van de Vrie W, Bloemsaat-Minekus JJP et al.: Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 404-412.
- 107 Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL et al.: Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 60-68.
- 108 Yazici Y, Xie L, Ogbomo A et al.: Analysis of real-world treatment patterns in a matched rheumatology population that continued innovator infliximab therapy or switched to biosimilar infliximab. *Biologics* 2018; 12: 127-134.
- 109 Alten R, Batko B, Hala T et al.: Randomised, double-blind, phase III study comparing the infliximab biosimilar, PF-06438179/GP1111, with reference infliximab: efficacy, safety and immunogenicity from week 30 to week 54. *RMD Open* 2019; 5: e000876.
- 110 Bronswijk M, Moens A, Lenfant M et al.: Evaluating efficacy, safety, and pharmacokinetics after switching from infliximab originator to biosimilar CT-P13: experience from a large tertiary referral center. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 628-634.
- 111 Fabiani C, Vitale A, Emmi G et al.: The role of biosimilars in uveitis: long-term real-world outcomes of the switch from original to biosimilar TNF-alpha inhibitors. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1468.
- 112 Goll GL, Jorgensen KK, Sexton J et al.: Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: Open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med* 2019; 285: 653-669.
- 113 Guerra Veloz MF, Belvis Jiménez M, Valdes Delgado T et al.: Long-term follow up after switching from original infliximab to an infliximab biosimilar: real-world data. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819858052.
- 114 Guiotto C, Italia A, Lavagna A et al.: Switching from infliximab originator to a first biosimilar is safe and effective. Results of a case-control study with drug levels and antibodies evaluation. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1117-1122.
- 115 Huoponen S, Eberl A, Räsänen P et al.: Health-related quality of life and costs of switching originator infliximab to biosimilar one in treatment of inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e18723.
- 116 Ilias A, Szanto K, Gonczl L et al.: Outcomes of patients with inflammatory bowel diseases switched from maintenance therapy with a biosimilar to Remicade. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2506-2513.e2.
- 117 Layegh Z, Ruwaard J, Hebing RCF et al.: Efficacious transition from reference infliximab to biosimilar infliximab in clinical practice. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 869-873.
- 118 Lund T, Sand C, Gniadecki R, Thomsen SF: Effectiveness and safety of switching to biosimilar infliximab and etanercept in patients with psoriasis. *Dermatol Ther* 2019; e12846.
- 119 Petitdidier N, Tannoury J, de'Angelis N et al.: Patients' perspectives after switching from infliximab to biosimilar CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: A 12-month prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1652-1660.
- 120 Plevris N, Jones GR, Jenkinson PW et al.: Implementation of CT-P13 via a managed switch programme in crohn's disease: 12-month real-world outcomes. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1660-1667.
- 121 Reuber K, Kostev K: Prevalence of switching from two anti-TNF biosimilars back to biologic reference products in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019; 57: 323-328.
- 122 van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I et al.: Efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity is not affected by switching from infliximab originator to a biosimilar in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 317-324.
- 123 Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O et al.: Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 2019; 393: 1699-1707.
- 124 Cohen SB, Radominski SC, Kameda H et al.: Long-term efficacy, safety, and immunogenicity of the infliximab (IFX) biosimilar, PF-06438179/GP1111, in patients with rheumatoid arthritis after switching from reference IFX or continuing biosimilar therapy: week 54-78 data from a randomized, double-blind, phase III trial. *BioDrugs* 2020; 34: 197-207.
- 125 Gisondi P, Virga C, Piaserico S et al.: Switching from one infliximab biosimilar (CT-P13) to another infliximab biosimilar (SB2) in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2020; 183: 397-398.
- 126 Petitdidier N, Beaugerie L, Carbonnel F et al.: Real-world use of therapeutic drug monitoring of CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: A 12-month prospective observational cohort study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 609-618.
- 127 Gu N, Yi S, Kim TE et al.: Comparative pharmacokinetics and tolerability of branded etanercept (25 mg) and its biosimilar (25 mg): a randomized, open-label, single-dose, two-sequence, crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2011; 33: 2029-2037.
- 128 Afonso M, Sanguino Heinrich S, Poetzl J, Woehling H: Pharmacokinetics and safety of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, and etanercept originator product in healthy male subjects: a randomised two-way crossover study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 234.
- 129 Lee YJ, Shin D, Kim Y et al.: A randomized phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel(R)) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 64-73.
- 130 Alten R, Neregård P, Jones H et al.: Preliminary real world data on switching patterns between etanercept, its recently marketed biosimilar counterpart and its competitor adalimumab, using swedish prescription registry. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 831.
- 131 European Medicines Agency (EMA): Erelzi®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/erelzi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 21. April 2017.

- 132 Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A et al.: Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1986-1991.
- 133 Hendricks O, Hørslev-Petersen K: When etanercept switch fails – clinical considerations. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (Suppl. 10): 2484.
- 134 Holroyd C, Wallis D, Bennett S et al.: AB0377 Switching from bio-original etanercept to biosimilar etanercept sb4: patient acceptability and outcomes in the real world. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl. 2): 1180.1-1180.
- 135 Lee H, Chung H, Lee S et al.: LBEC0101, a proposed etanercept biosimilar: pharmacokinetics, immunogenicity, and tolerability profiles compared with a reference biologic product in healthy male subjects. *BioDrugs* 2017; 31: 349-355.
- 136 Rabbitts R, Jewell T, Marrow K et al.: Switching to Biosimilars: An Early Clinical Review. *Rheumatology* 2017; 56: kex062.211.
- 137 Sigurdardottir V, Husmark T, Svärd A: SAT0173 Switching from reference product etanercept to the biosimilar sb4 in a real-life setting: follow-up of 147 patients. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 835.
- 138 Szlumper C, Topping K, Blackler L et al.: 225. Switching to biosimilar etanercept in clinical practice. *Rheumatology* 2017; 56 (Suppl. 2): kex062.226.
- 139 von Richter O, Skerjanec A, Afonso M et al.: GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 732-741.
- 140 Gerdes S, Taçi D, Griffiths CEM et al.: Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 420-427.
- 141 Griffiths CEM, Taçi D, Gerdes S et al.: The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 928-938.
- 142 Sigurdardottir V, Svärd A: Repeated switches between reference product etanercept and biosimilar do not affect disease activity or retention rate of etanercept over 24 months - a cohort study with historical controls. *Joint Bone Spine* 2019; 86: 529-530.
- 143 Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJJ et al.: Open-label, non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar SB4: six-month results from a controlled cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1408-1418.
- 144 Chan A, Kitchen J, Scott A et al.: Implementing and delivering a successful biosimilar switch programme - the Berkshire West experience. *Future Healthc J* 2019; 6: 143-145.
- 145 Felis-Giemza A, Chmurzyńska K, Nałęcz-Janik J et al.: Observational study of inflammatory arthritis treatment by etanercept originator switched to an etanercept biosimilar. *Reumatologia* 2019; 57: 257-263.
- 146 Glintborg B, Ibsen R, Bilbo REQ et al.: Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar etanercept lead to increase in healthcare use and costs? A Danish register-based study of patients with inflammatory arthritis. *RMD Open* 2019; 5: e001016.
- 147 Glintborg B, Loft AG, Omerovic E et al.: To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 192-200.
- 148 European Medicines Agency (EMA): Nepexto®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nepexto-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). Amsterdam, 26. März 2020.
- 149 European Medicines Agency (EMA): Truxima®: European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf (letzter Zugriff: 20. März 2017). London, 8. März 2017.
- 150 Park W, Suh CH, Shim SC et al.: Efficacy and safety of switching from innovator rituximab to biosimilar CT-P10 compared with continued treatment with CT-P10: results of a 56-week open-label study in patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2017; 31: 369-377.
- 151 Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P et al.: Extension study of PF-05280586, a potential rituximab biosimilar, versus rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 1598-1606.
- 152 Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A et al.: Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 2193-2202.
- 153 Tony HP, Krüger K, Cohen SB et al.: Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 88-94.
- 154 von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC et al.: Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 987-998.
- 155 Papp K, Bachelez H, Costanzo A et al.: Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1562-1574.
- 156 Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr. et al.: Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018; 179: 623-631.
- 157 Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA et al.: Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 914-921.
- 158 Fleischmann RM, Alten R, Pileckyte M et al.: A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 178.
- 159 European Medicines Agency (EMA): Amsparity®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amsparity-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). Amsterdam, 12. Dezember 2019.
- 160 Weinblatt ME, Baranaukaite A, Dokoupilova E et al.: Switching from reference adalimumab to SB5 (adalimumab biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: 52-week phase 3 randomized study results. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 832-840.
- 161 Cohen S, Pablos JL, Pavelka K et al.: An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 84.
- 162 European Medicines Agency (EMA): Idacio®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 31. Januar 2019.

- 163** Genovese MC, Kellner H, Arai Y et al.: Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD Open* 2020; 6: e000987.
- 164** European Medicines Agency (EMA): Insulin lispro Sanofi®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/insulin-lispro-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 18. Mai 2017.
- 165** European Medicines Agency (EMA): Insulin aspart Sanofi®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/insulin-aspart-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). Amsterdam, 30. April 2020.
- 166** European Medicines Agency (EMA): Movymia®: European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/movymia-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 10. November 2016.
- 167** European Medicines Agency (EMA): Fulphila®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fulphila-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 20. September 2018.
- 168** European Medicines Agency (EMA): Pelgraz®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pelgraz-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 26. Juli 2018.
- 169** European Medicines Agency (EMA): Udenyca®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/udenyca-epar-public-assessment-report_.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 26. Juli 2018.
- 170** European Medicines Agency (EMA): Grasustek®: Assessment Report: (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 26. April 2019.
- 171** European Medicines Agency (EMA): Ziextenzo®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ziextenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2020). London, 20. September 2018.
- 172** Roth K, Lehnick D, Wessels H et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and immunogenicity of Pelmeg(®), a pegfilgrastim biosimilar in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7: e00503.
- 173** Wessels H, Lehnick D, Höfler J et al.: Pharmacodynamics, safety, and immunogenicity of Pelmeg(®), a pegfilgrastim biosimilar in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7: e00507.