

# Biosimilars



1. Auflage, Version 1.1  
August 2017



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Aufgrund der häufig interessengetriebenen Informationsflut, der sich Ärztinnen und Ärzte in Deutschland in ihrem Praxis- und Klinikalltag gegenübersehen, legt die AkdÄ bei der Erarbeitung ihrer Produkte größten Wert auf die Unabhängigkeit der einbezogenen Mitglieder.

Die AkdÄ blickt auf eine lange Tradition zurück – eine Vorgängerorganisation wurde bereits 1911 gegründet. Seit 1952 besteht sie in ihrer heutigen Form.

# Inhalt

<b>Vorwort zur 1. Auflage 2017</b>	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
<b>Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel</b>	<b>10</b>
Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln	10
Mikroheterogenität als Merkmal aller biologischen Arzneimittel	10
Qualitätssicherung und Extrapolation bei biologischen Arzneimitteln	11
Immunogenität biologischer Arzneimittel	12
<b>Biosimilars</b>	<b>13</b>
Definition von Biosimilars	13
Abgrenzung biosimilarer von bioidentischen Arzneimitteln	13
Zulassung von Biosimilars	13
Generelle Anforderungen und Richtlinien	14
Pharmazeutische Qualität	15
Mikroheterogenität	15
Leitlinien zu präklinischen und klinischen Studien	15
Präklinische Studien	16
Klinische Studien	16
Extrapolation	17
Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel	17
Immunogenität	18
Pharmakovigilanz bei Biosimilars und Referenzarzneimitteln	18
Benennung von Biosimilars	19
<b>Biosimilars in Europa</b>	<b>19</b>
In der EU zugelassene Biosimilars	19
Informationsquellen zu Biosimilars	20
Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Biosimilars	20
<b>Therapeutische Anwendung von Biosimilars</b>	<b>21</b>
Erfahrungen mit dem Einsatz von Biosimilars seit 2006	21
Erfahrungen mit der Umstellung von Patienten auf Biosimilars	24
Ärztlich verordnete Umstellung auf Biosimilars (Switch)	24
Nichtärztlich veranlasste Umstellung auf Biosimilars (Substitution)	27
<b>Ökonomische Aspekte von Biosimilars</b>	<b>29</b>
<b>Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars</b>	<b>30</b>
Kontext der Empfehlungen	30
Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen	30
Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars	31
<b>Anhang A</b>	<b>32</b>
Glossar	32
Switch-Studien mit Biosimilars	33
Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU	40
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>41</b>
<b>Literatur</b>	<b>43</b>
<b>Anhang B</b>	<b>47</b>
Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen	48
Impressum	50

Vorwort zur 1. Auflage 2017

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

warum ist ein Leitfaden zu Biosimilars wichtig?

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

Das erste Biosimilar in Europa wurde im Jahr 2006 zugelassen – mittlerweile sind es 35 Biosimilars, die therapeutisch als Wachstumshormone, Insuline, Granulozyten-kolonie-stimulierende- oder Erythropoese-stimulierende Faktoren, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und monoklonale Antikörper eingesetzt werden. Angesichts der Patentabläufe zahlreicher biologischer Arzneimittel werden in den nächsten Jahren viele weitere Biosimilars auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar sein.

Biosimilars weisen aufgrund des biotechnologischen Herstellungsprozesses bei gleicher Aminosäuresequenz eine geringfügige Variabilität (Mikroheterogenität) auf, die sie von den biologischen Referenzarzneimitteln unterscheidet. Für ihre Zulassung im Rahmen des zentralisierten Verfahrens ist der Nachweis der Bioäquivalenz nicht ausreichend. Ein vollständiges Dossier zur Qualität des Arzneimittels sowie präklinische und klinische Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit als Beleg der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel sind zwingend erforderlich.

Für die Bewertung von Biosimilars ist das Verständnis ihrer Besonderheiten, ihres Herstellungsprozesses und Zulassungsverfahrens eine entscheidende Voraussetzung. In diesem Leitfaden möchten wir Ihnen deshalb diese Aspekte erläutern und die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars vorstellen.

Die Empfehlungen der AkdÄ mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu Biosimilars sollen Ihre evidenzbasierte, zweckmäßige Therapieentscheidung unterstützen.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

August 2017

## Zusammenfassung

Für die Bewertung von Biosimilars ist das Verständnis der Besonderheiten biologischer Arzneimittel, ihres Herstellungsprozesses und Zulassungsverfahrens eine wichtige Voraussetzung.

**Biologika (biologische Arzneimittel)** enthalten Wirkstoffe, die entweder biologische Stoffe sind, biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden. Meist handelt es sich dabei um Proteine, die in einem komplexen biotechnologischen Prozess in lebenden gentechnisch veränderten Mikroorganismen oder Zellen produziert werden. Allen Biologika ist gemeinsam, dass sie aufgrund der Herstellung in lebenden Zellsystemen bei gleicher Aminosäuresequenz geringfügige Variabilität, beispielsweise der Glykosylierung, aufweisen. Jede Charge eines Biologikums ist zur vorangehenden Charge ähnlich, aber kann nicht mit dieser identisch sein. Man spricht hier von Mikroheterogenität oder Mikrovariabilität. Diese ist insbesondere bei Änderungen des Herstellungsprozesses zu beobachten – ein Vorgang, der im Lebenszyklus eines Biologikums regelmäßig auftritt. Für Remicade® (INN Infliximab) beispielsweise wurden mehr als 30 Veränderungen des Produktionsprozesses dokumentiert (1). Das heute vom Hersteller des Referenzarzneimittels erhältliche Remicade® ist daher ähnlich, also biosimilar, aber nicht identisch mit dem in den Zulassungsstudien eingesetzten Remicade®. Diese inhärente Variabilität aller Biologika ist für die Wirksamkeit und Sicherheit des Biologikums unkritisch, solange die Veränderungen das im Zulassungsprozess definierte Ausmaß nicht überschreiten. Um dies zu beurteilen, werden analytische Verfahren eingesetzt, die eine höhere Sensitivität als klinische Studien haben, strukturelle und funktionelle Abweichungen zu entdecken. Anhand dieser analytischen Verfahren wird durch Hersteller und Zulassungsbehörden kontinuierlich sichergestellt, dass neue Chargen eines Biologikums, auch bei Änderungen des Produktionsprozesses, gleich wirksam und sicher sind wie das in den Zulassungsstudien eingesetzte Biologikum. Es gab bisher keinen einzigen Fall, bei dem für ein Biologikum – bei Einhalten des vorgegebenen Korridors für Mikroheterogenität – veränderte klinische Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet worden ist. Mit denselben Verfahren und nach identischen Beurteilungskriterien wird auch die Ähnlichkeit eines Biosimilars zu seinem Referenzarzneimittel im Zulassungsverfahren beurteilt.

Ein **Biosimilar (biosimilares Arzneimittel)** ist ein Biologikum, das eine Version des Wirkstoffs eines im europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen Biologikums (Referenzarzneimittel, Originator) enthält (2). Die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich („comparability exercise“) etabliert worden sein. „Ähnlich“ bezeichnet hier den gleichen Korridor für die Mikroheterogenität, wie er für das Referenzarzneimittel bei jeweils neuer Charge oder Änderung im Herstellungsprozess gilt (3).

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars in Europa im Jahr 2006 sind über zehn Jahre Erfahrungen mit der Zulassung und in der Anwendung dieser Arzneimittel gesammelt worden und bis heute wurden bereits insgesamt 38 Biosimilars zugelassen. Während dieser Zeit ist für kein einziges Biosimilar im Vergleich zum jeweiligen Referenzarzneimittel ein relevanter Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit oder Art, Schwere bzw. Häufigkeit von Nebenwirkungen gezeigt worden.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nimmt im Folgenden Stellung zur Bewertung von Biosimilars und zu ihrem therapeutischen Einsatz mit dem Ziel, den Arzt bei der Verordnung von Biosimilars zu unterstützen. Zentrale Aussagen werden anhand häufig gestellter Fragen an dieser Stelle zusammengefasst und in der Stellungnahme später detailliert behandelt sowie begründet:

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

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

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

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

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

Auch für die Folgeverordnung zur Fortsetzung einer laufenden Therapie mit einem Biologikum gilt die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel. Dabei muss der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Alle Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel auf Biosimilar (sog. Switch bzw. Switching) bestätigen die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilars.

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

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

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

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

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

Mit insgesamt 35 zugelassenen und 24 bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführten Biosimilars steht den Vertragsärzten in Deutschland eine breite Palette biosimilarer Alternativen zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Im Vergleich zu den jeweiligen Referenzarzneimitteln sind die Biosimilars meist kostengünstiger. Genauso wie bereits Generika können Biosimilars zur Reduktion der Ausgaben im Arzneimittelbereich beitragen und dadurch die Finanzierbarkeit der gesetzlichen und der privaten Krankenversicherung nachhaltig stärken. Wie bei allen Arzneimittelverordnungen muss auch bei der Erstverordnung von Biosimilars und bei der Umstellung von bereits mit einem Biologikum behandelten Patienten neben medizinischen Aspekten das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V beachtet werden. Um den relativen Anteil von Biosimilars an der medikamentösen Therapie mit Biologika zu erhöhen, sind teilweise regionale Zielvereinbarungen beschlossen worden, die die Vertragsärzte unterstützen, durch Nutzung wirtschaftlicher Versorgungsalternativen vorhandene Wirtschaftlichkeitsreserven zu erschließen.

Weitere Informationen dazu:

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

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

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung mit Biologika ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung. Dies gilt für Biosimilars ebenso wie für ihre Referenzarzneimittel. Dabei können unabhängige Publikationen, beispielsweise der Europäischen Kommission und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (4) sowie z. B. von Weise et al. (3;5) und Kurki et al. (6), hilfreich sein. Es ist wichtig, etwaige Ängste und Bedenken der Patienten zu berücksichtigen, um die Therapieadhärenz zu stärken.

Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen können Biosimilars einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Biologika und zur Kostenreduktion in unserem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem liefern. Die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars muss dabei der Arzt treffen. Nach Auffassung der AkdÄ bedürfen die Ersteinstellung oder Umstellung auf ein Biosimilar neben der Prüfung der Verfügbarkeit einer geeigneten Darreichungsform und Einzeldosisstärke der ausführlichen ärztlichen Information und Aufklärung des Patienten. Abzulehnen ist deshalb ein Austausch von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars im Sinne einer automatischen Substitution – unabhängig von der ärztlichen Verordnung. In Deutschland ist dieser Austausch nicht erlaubt.

Tabelle 1: In der EU zum 15.08.2017 zugelassene Biosimilars nach Indikationsgebiet

Fertigarzneimittel (Zulassungsinhaber lt. EPAR)	INN	Referenzarzneimittel	Jahr der Zulassung
<b>Endokrinologie</b>			
Omnitrope® (Sandoz)	Somatropin	Genotropin®	2006
Abasaglar® (Lilly) ▼	Insulin glargin	Lantus®	2014
Lusduna® (MSD Sharp & Dohme) ▼	Insulin glargin	Lantus®	2017
Insulin lispro Sanofi® (Sanofi-Aventis)* ▼	Insulin lispro	Humalog®	2017
Movymia® (Stada Arzneimittel)* ▼	Teriparatid	Forsteo®	2017
Terrosa® (Gedeon Richter)* ▼	Teriparatid	Forsteo®	2017
<b>Nephrologie und Onkologie</b>			
Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Binocrit® (Sandoz)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Epoetin alfa Hexal® (Hexal)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Retacrit® (Hospira)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
Silapo® (Stada Arzneimittel)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
<b>Onkologie</b>			
Tevagrastim® (Teva)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Ratiograstim® (Ratiopharm)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal® (Hexal)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Zarzio® (Sandoz)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Nivestim® (Hospira)	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil® (Apotex) ▼	Filgrastim	Neupogen®	2013
Accofil® (Accord) ▼	Filgrastim	Neupogen®	2014
Blitzima® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Ritemvia® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Rituzena® (davor Tuxella®) (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Rixathon® (Sandoz) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Riximyo® (Sandoz)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Truxima® (Celltrion) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
<b>Reproduktionsmedizin</b>			
Ovaleap® (Teva) ▼	Follitropin alfa	Gonal-f®	2013
Bemfola® (Gedeon Richter) ▼	Follitropin alfa	Gonal-f®	2014
<b>Rheumatologie, Gastroenterologie, Dermatologie</b>			
Inflectra® (Hospira) ▼	Infliximab	Remicade®	2013
Remsima® (Celltrion) ▼	Infliximab	Remicade®	2013
Flixabi® (Samsung) ▼	Infliximab	Remicade®	2016
Benepali® (Samsung) ▼	Etanercept	Enbrel®	2016
Erelzi® (Sandoz) ▼	Etanercept	Enbrel®	2017
Blitzima® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Ritemvia® (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Rituzena® (davor Tuxella®) (Celltrion)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Rixathon® (Sandoz) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Riximyo® (Sandoz)* ▼	Rituximab	MabThera®	2017



Fertigarzneimittel (Zulassungsinhaber lt. EPAR)	INN	Referenzarzneimittel	Jahr der Zulassung
Truxima® (Celltrion) ▼	Rituximab	MabThera®	2017
Amgevita® (Amgen)* ▼	Adalimumab	Humira®	2017
Solymbic® (Amgen)* ▼	Adalimumab	Humira®	2017
<b>Andere</b>			
Inhixa® (Techdow) ▼	Enoxaparin natrium	Clexane®	2016
Thorinane® (Pharmathen)* ▼	Enoxaparin natrium	Clexane®	2016

EPAR = European Public Assessment Report; INN = International Nonproprietary Name

\* zum 15.08.2017 noch nicht in Deutschland auf dem Markt (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.08.2017)

▼ Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, werden seit 2013 in allen Mitgliedstaaten der EU mit einem auf der Spitze stehenden schwarzen Dreieck in der Packungsbeilage und in der Fachinformation gekennzeichnet. Die zusätzliche Überwachung erfolgt dann, wenn zu ihnen weniger Informationen als zu anderen Arzneimitteln zur Verfügung stehen, weil es sich um neue Wirkstoffe handelt oder nicht ausreichend viele Daten zur Langzeitanwendung vorliegen.

# Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel

## Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln

Biologische Arzneimittel (Biologika, Biopharmazeutika) sind Arzneimittel, deren Wirkstoffe entweder biologische Stoffe sind, biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden (7). Zu biologischen Arzneimitteln gezählt werden auch Arzneimittel, die aus Blut und Plasma gewonnen werden, sowie Arzneimittel für neuartige Therapien („advanced therapy medicinal products“, ATMP) und Arzneimittel, die mittels biotechnologischer Prozesse hergestellt werden.

Am häufigsten werden biologische Arzneimittel aus lebenden Zellen oder Organismen gewonnen. Bei diesen Biologika handelt es sich um Proteine unterschiedlicher Größe und Komplexität. Als biotechnologisches Verfahren, mit denen sie hergestellt werden, kommt insbesondere die rekombinante DNA-Technologie zur Anwendung, zu der u. a. die kontrollierte Genexpression und die Hybridomtechnik zählen.

Insulin war das erste gentechnologisch hergestellte Biologikum, das 1982 in den USA zugelassen wurde (8). Mit einer Größe von 5808 Da ist Insulin deutlich kleiner als z. B. das Wachstumshormon mit 22.000 Da oder monoklonale Antikörper mit etwa 150.000 Da. Im Unterschied zu durch chemische Synthese hergestellten „chemischen“ Wirkstoffen sind die Größe und Struktur von Biologika und ihr Herstellungsprozess deutlich komplexer. Acetylsalicylsäure zum Vergleich weist ein Molekulargewicht von 180 Da auf. Diesen Unterschieden tragen der Zulassungsprozess und die nach Zulassung erfolgende Qualitätssicherung Rechnung (4). Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel müssen obligatorisch ein zentralisiertes Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen. Zum 15.08.2017 waren in Deutschland 232 Fertigarzneimittel mit 179 Wirkstoffen zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden (9) und therapeutisch beispielsweise als Wachstumshormone, Insuline, Granulo- und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe, Enzyme, monoklonale Antikörper sowie Blutprodukte, Sera und Impfstoffe eingesetzt werden.

## Mikroheterogenität als Merkmal aller biologischen Arzneimittel

Es ist ein inhärentes Merkmal aller biologischen Produkte, dass sie sich nie vollständig entsprechen – also identisch sind – sondern immer geringfügige Unterschiede aufweisen. Man bezeichnet dies als Mikroheterogenität biologischer Arzneimittel. Im Rahmen des Zulassungs- und Überwachungsprozesses biologischer Arzneimittel wird sichergestellt, dass diese Unterschiede so gering sind, dass sie keine klinische Relevanz haben, da Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels nicht beeinflusst werden. Für jedes Biologikum ist ein Korridor zulässiger Mikroheterogenität definiert.

Mikroheterogenität ist also ein Merkmal jedes Biologikums und kein Merkmal, das Biosimilars von Referenzarzneimittel unterscheidet: Jede neue Charge eines biologischen Arzneimittels ist der vorherigen ähnlich, aber nicht mit dieser identisch. Ein Vergleich unterschiedlicher Chargen von drei biologischen Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Darbepoetin alfa, Rituximab und Etanercept zeigte chargenabhängige Unterschiede der Glykosylierung für alle untersuchten Arzneimittel (10). Der Produktionsprozess biologischer Arzneimittel basiert auf DNA-Technologie und Hybridomtechniken (11). Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z. B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Bei Änderungen des Herstellungsprozesses ist daher zu prüfen, dass das Biologikum weiterhin innerhalb des bei der Zulassung definierten Korridors für Mikroheterogenität liegt.

In einer Übersichtsarbeit 2013 wurde die Anzahl der Änderungen des Herstellungsprozesses für 11 biologische Antirheumatika untersucht (1). Im Mittel fanden sich 4 Änderungen im Produktionsprozess je Biologikum, mit einem Maximum von 37 Änderungen bei der Herstellung des Infliximab-Originators Remicade®. In einer aktuellen Untersuchung der Produktionsänderungen bei 29 monoklonalen Antikörpern wurden 404 Änderungen im Produktionsprozess der Biologika festgestellt (davon inzwischen 50 bei Remicade® (INN Infliximab). 32 dieser Änderungen waren gravierende Eingriffe wie z. B. Wechsel der Zelllinie für die Produktion. Im Durchschnitt erfolgten 1,8 Änderungen des Produktionsprozesses pro Jahr und Biologikum (12).

## Qualitätssicherung und Extrapolation bei biologischen Arzneimitteln

Auf die inhärente Mikroheterogenität biologischer Arzneimittel und die sich aus regelmäßigen Änderungen im Produktionsprozess ergebenden Risiken klinisch relevanter Veränderungen des Biologikums hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) mit einem stringenten, wissenschaftlich basierten Zulassungs- und Überwachungsprozess nach erteilter Zulassung reagiert („comparability exercise“). Für jede neue Charge eines Biologikums muss durch Untersuchungen belegt werden, dass sie dem in den Zulassungsstudien untersuchten Arzneimittel ausreichend ähnlich ist, d. h. innerhalb des bei Zulassung definierten zulässigen Korridors für Mikroheterogenität liegt. Die höchste Sensitivität strukturelle und funktionelle Unterschiede zu detektieren haben dabei analytische Verfahren (3). Diese sind auch geeignet, posttranslationale Veränderungen, dreidimensionale Struktur und Proteinaggregation zu bestimmen (13). Ergänzt werden diese Analysen durch präklinische Tests und – sofern aus regulatorischer Sicht indiziert – durch Überprüfung in klinischen Studien.

Das bedeutet, dass auch für biologische Referenzarzneimittel bei kritischen Änderungen im Produktionsprozess neue klinische Studien gefordert werden können. Hierbei werden für die klinische Studie die Indikation des Biologikums und die Patientengruppe ausgewählt, bei der mit der größten Wahrscheinlichkeit Veränderungen von Wirkung und Sicherheit des Arzneimittels bemerkt werden können. Von dieser „sensitivsten Indikation“ – die nicht notwendigerweise der hauptsächlichen Indikation entsprechen muss – wird dann auf die anderen Indikationen geschlussfolgert, „extrapoliert“. Die Extrapolation ist damit ein bei biologischen Referenzarzneimitteln seit Jahren angewandtes und bewährtes Verfahren. In keinem Fall einer auch größeren Herstellungsänderung wurden für ein biologisches Arzneimittel klinische Studien in allen zugelassenen Indikationen gefordert. Für den bisher intravenös zu applizierenden monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) wurde nach diesem Schema z. B. die subkutane Applikationsform auf Basis von Daten von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung auch für die neoadjuvante Therapie zugelassen.

Die Extrapolation folgt dabei nicht einem Automatismus, sondern ist das Ergebnis wissenschaftlicher Prüfung und Bewertung im Einzelfall. So wird bei einem biologischen Arzneimittel, das seine Wirkungen in unterschiedlichen Geweben über einen einzigen Rezeptortyp vermittelt, Übertragbarkeit angenommen werden können. Bei Vermittlung therapeutischer Wirkungen über unterschiedliche Rezeptoren in unterschiedlichen Geweben (und Indikationen) werden klinische Untersuchungen in mehr als einer Indikation gefordert (5).

## Immunogenität biologischer Arzneimittel

Biologika haben aufgrund ihrer Größe und molekularen Komplexität das Potenzial, eine Immunreaktion im menschlichen Körper auszulösen (14). Davon sind insbesondere Wirkstoffe betroffen, die sich nur geringfügig von endogenen Peptiden unterscheiden wie z. B. gentechnisch hergestelltes Epoetin oder Filgrastim. Die Immunogenität biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe ist vor allem durch das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff („Anti-Drug Antibodies“, ADA) charakterisiert. Meist werden dadurch nur schwache Immunreaktionen ausgelöst, die keine negativen Auswirkungen auf den Patienten zeigen. Da ADA theoretisch durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Toxizität die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe beeinträchtigen können, werden sie im Rahmen der Zulassung von Biologika grundsätzlich untersucht. Wenn ADA an das aktive Zentrum des therapeutischen Proteins binden und seine Aktivität hemmen, werden sie neutralisierende ADA genannt (14). Neutralisierende ADA können auch den endogenen Liganden bzw. den endogenen Konterpart des therapeutischen Proteins binden und dadurch schwere Reaktionen hervorrufen. Insgesamt entwickeln jedoch nur sehr wenige Patienten immunogene Reaktionen, bei denen neutralisierende Antikörper die Wirkung des Arzneimittels beeinträchtigen (12). Auch nicht neutralisierende ADA können die Wirksamkeit eines Arzneimittels beeinträchtigen, indem sie z. B. seine Elimination oder Bioverfügbarkeit beeinflussen. ADA können auch die Sicherheit eines Arzneimittels beeinträchtigen, indem sie vermehrt Hypersensitivitätsreaktionen, Anaphylaxie oder Immunkomplexkrankheiten hervorrufen (14).

Ein wichtiger, die Immunogenität beeinflussender Faktor kann der Applikationsweg sein, wie das Beispiel des Epoetin-alfa-Originators (Eprex®/Erypo®) zeigt: Nach Wechsel des Applikationsweges von intravenös auf subkutan und damit verbundener Änderung der Formulierung durch die Herausnahme von humanem Serumalbumin und die Verwendung von Tween® 80 trat in seltenen Fällen als schwere Nebenwirkung eine Aplasie der roten Blutkörperchen („pure red cell aplasia“, PRCA) durch neutralisierende Antikörpern gegen Erythropoetin auf (15;16). Dieser Fall zeigt besonders gut, dass die Immunogenität eines biologischen Arzneimittels durch Faktoren des Patienten (z. B. individuelle Immunantwort, Immunsuppression, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Alter, Begleittherapie), der Erkrankung (z. B. Krankheitsstadium) und des Arzneimittels selbst (z. B. galenische Formulierung, Applikationsweg, Dosis) beeinflusst wird (14;17).

Generell wird das immunogene Risiko daher separat in jeder Indikation betrachtet, da die Beurteilung der Immunogenitätsdaten und ihrer klinischen Relevanz nur im Kontext der klinischen Daten möglich ist (3;5;6;18). Um die Variabilität von Antikörperantworten zu erfassen, werden Daten anhand einer ausreichenden Zahl von Patienten erhoben. Antikörpertests sind stets Bestandteil klinischer Prüfungen.

Es gibt kein Beispiel dafür, dass Änderungen eines biologischen Arzneimittels im Rahmen der zulässigen Mikroheterogenität zu einer Erhöhung der Immunogenität und/oder zu schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt hätten.

## Biosimilars

Biosimilars sind das Biologika-Äquivalent zu chemischen Generika, da es sich bei Biosimilars um Versionen im Markt befindlicher Biologika nach Ablauf des Patenschutzes eines bereits in Europa zugelassenen Arzneimittels (sog. Referenzarzneimittel) handelt. Biosimilars unterscheiden sich aber insofern von Generika, als aufgrund der Komplexität der biologischen Wirkstoffe und ihrer Herstellung sowie der allen biologischen Stoffen inhärenten Mikroheterogenität Qualitäts- und Zulassungsanforderungen für Biosimilars deutlich höher sind als für chemische Generika.

### Definition von Biosimilars

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffs eines im europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittel, Originator) enthält. Die ausreichende Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich („comparability exercise“) etabliert worden sein. „Ähnlich“ bedeutet hier, dass ein Biosimilar nicht stärker vom zugelassenen Referenzarzneimittel abweichen darf als jede neue Charge des Referenzarzneimittels selbst. Es gilt der gleiche bei Zulassung des Referenzarzneimittels definierte Korridor für Mikroheterogenität wie für eine neue Charge oder eine Änderung im Herstellungsprozess des Referenzarzneimittels.

### Abgrenzung biosimilarer von bioidentischen Arzneimitteln

Bioidenticals sind biologische Arzneimittel, die im gleichen Herstellungsprozess vom gleichen Hersteller produziert werden, aber von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen unter verschiedenen Bezeichnungen (verschiedene Fertigarzneimittel) vertrieben werden.

In Deutschland ist die automatische Substitution von Bioidenticals im Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V (Fassung vom 30. September 2016) zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V. als zulässig geregelt. Die automatisch gegeneinander substituierbaren Arzneimittel sind namentlich in der Anlage I des Rahmenvertrags aufgelistet. Die Substitution, wenn sie nicht vom Arzt explizit ausgeschlossen wurde, kann vom Apotheker z. B. aufgrund eines niedrigeren Verkaufspreises vorgenommen werden oder muss aufgrund eines Rabattvertrags nach § 130a Absatz 8 SGB V der jeweiligen gesetzlichen Krankenkasse erfolgen. Unter diese Regelung fallen zurzeit die in Tabelle 2 aufgeführten biologischen Arzneimittel.

### Zulassung von Biosimilars

Für die Zulassung von Biosimilars wird nicht nur die Vorlage von Ergebnissen aus der Prüfung der pharmazeutischen Qualität gefordert, sondern auch die Ergebnisse von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen sowie von randomisierten kontrollierten Studien im Vergleich mit dem Referenzarzneimittel. Hierbei ist für den behandelnden Arzt wichtig zu wissen, dass es für Biosimilars nicht nur ein, sondern zwei oder mehrere Referenzarzneimittel (z. B. das in Europa zugelassene Originalarzneimittel und das in den USA zugelassene Originalarzneimittel) geben kann, die ggf. in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen sind. Biosimilars können unterschiedliche Anwendungsgebiete im Vergleich zum Referenzarzneimittel oder auch im Vergleich zu anderen Biosimilars mit einem arzneilich wirksamen Bestandteil mit dem gleichen INN („International Nonproprietary Name“) aufweisen (z. B. Wachstumshormone, Etanercept).

**Tabelle 2: Biotechnologisch hergestellte Arzneimitteln, die nach § 4 Absatz 1 Buchstabe a) des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V zu berücksichtigen sind (in der Fassung vom: 30.09.2016)**

Wirkstoff (INN)	Fertigarzneimittel
Epoetin alfa	Abseamed®
	Binocrit®
	Epoetin alfa Hexal®
Epoetin zeta	Retacrit®
	Silapo®
Epoetin theta	Biopoin®
	Eporatio®
Filgrastim	Biograstim®
	Ratiograstim®
	Tevagrastim®
Filgrastim	Filgrastim Hexal®
	Zarzio®
Filgrastim	Accofil®
	Grastofil®
Infliximab	Inflectra®
	Remsima®
Interferon beta-1b	Betaferon®
	Extavia®

INN = International Nonproprietary Name

## Generelle Anforderungen und Richtlinien

Die rechtliche Basis für die Zulassung eines Biosimilars ist der Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EC und weiterhin die Richtlinie 2003/63/EC, Paragraph 4, Teil II des Anhangs I dieser Richtlinie. Eine allgemeine Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) befasst sich mit den Anforderungen für die Beantragung der Zulassung, mit den allgemeinen Grundsätzen des Nachweises der Biosimilarität und mit der Auswahl des Referenzarzneimittels (2). Die Zulassungsunterlagen müssen ein vollständiges Dossier zur Arzneimittelqualität, präklinische (pharmakologisch-toxikologische) und klinische Studien mit dem besonders abzudeckenden Aspekt der klinischen Sicherheit und der Immunogenität sowie eine Darstellung der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel anhand der physikalisch-chemischen, präklinischen und klinischen Daten beinhalten.

Zwischen dem potenziellen Biosimilar, für das die Zulassung beantragt wird, und dem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel dürfen hinsichtlich der Struktur und Funktion keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen. Die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Applikationsweg müssen die gleichen wie beim Referenzarzneimittel sein (2).

Gegenwärtig decken insgesamt 15 Leitlinien der EMA die Entwicklung von biosimilaren Produkten ab (19). Während die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität für alle Biosimilars gleich sind, variieren die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die unterschiedlichen Wirkstoffklassen. Dafür wurden auf europäischer Ebene neun (acht Leitlinien und ein sog. „Reflection Paper“) produktspezifische Empfehlungen für die pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung der

unterschiedlichen biosimilaren Wirkstoffklassen entwickelt: Somatropin, Granulozyten-kolonienstimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF), Erythropoetin, niedermolekulare Heparine, rekombinantes Humaninsulin und Insulinanaloga, monoklonale Antikörper, Interferon beta, follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Interferon alpha.

## Pharmazeutische Qualität

Eine Leitlinie der EMA beschreibt die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Biosimilars. Es ist der Nachweis der gleichen pharmazeutischen Qualität des potenziellen Biosimilars mit seinem Referenzarzneimittel zu führen. Analytische Methoden zur physikochemischen Charakterisierung, zur Bestimmung der biologischen Aktivität, der Reinheit und der Spezifikationen des Biosimilars sind vorgegeben. Für die pharmazeutische Qualität von Biosimilars gelten dieselben hohen Standards wie für jedes neue biologische Arzneimittel. Generell wird für biosimilare Proteine gefordert, dass sie die gleiche Aminosäuresequenz, die gleiche Proteinfaltung (3D-Struktur) und die gleiche biologische Aktivität wie das Referenzarzneimittel aufweisen müssen. Posttranslationale Modifikationen werden dabei nur in dem auch beim Referenzarzneimittel zulässigen Umfang akzeptiert. Dieser wird so definiert, dass er nicht klinisch relevant ist, d. h. beispielsweise weder die Immunogenität erhöht noch die Wirksamkeit beeinträchtigt (20).

Aber nicht nur das Biosimilar, sondern auch der Herstellungsprozess müssen detailliert beschrieben werden. Der Antragsteller muss die Konsistenz und Ausgereiftheit des Herstellungsprozesses nachweisen. Die Stabilität, Vergleichbarkeit und Integrität des aktiven Wirkstoffs in der Formulierung des Fertigarzneimittels muss dargelegt werden. Im Allgemeinen werden vergleichende Tests mit dem isolierten Wirkstoff gefordert, es sei denn, dass die Eigenschaften des Wirkstoffes anhand des Endproduktes geprüft werden können. Eine getrennte (traditionelle) Vergleichbarkeitsstudie, wie in einer internationalen Leitlinie (ICH Q5E) beschrieben (21), ist immer dann durchzuführen, wenn Änderungen des Herstellungsprozesses im Verlauf der Entwicklung eines Biosimilars vorgenommen werden. Die Vergleichbarkeitsstudien sollen kleine Unterschiede (z. B. posttranslationale Modifikationen oder Verunreinigungsprofile) aufzeigen, die aber nur in geringem Umfang und nur, wenn sie nachvollziehbar begründet wurden, akzeptiert werden. Detektierte Unterschiede können sich auf den Umfang der für eine Zulassung benötigten präklinischen und klinischen Daten auswirken.

## Mikroheterogenität

Für Biosimilars gilt wie für biologische Referenzarzneimittel das Prinzip inhärenter Mikroheterogenität: Ein Biosimilar ist ähnlich, aber nicht identisch mit dem Referenzarzneimittel. Abweichungen von dem Referenzarzneimittel dürfen aber nicht größer sein als die Abweichung von einer Charge des Referenzarzneimittels zu der nächsten.

Die Vergleichbarkeit nach Änderung des Herstellungsprozesses wird in zwei weiteren Leitlinien beschrieben (22;23). Für die Beurteilung von Biosimilars werden die gleichen Maßstäbe angelegt, wie bei der Qualitätssicherung des Referenzarzneimittels. Die zulässigen Abweichungen sind für beide dabei substanzspezifisch so bemessen, dass Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels nicht zu erwarten sind. Für die Angemessenheit dieses Verfahrens spricht, dass seit 2006 in keinem einzigen Fall für derartig qualitätsgesicherte Biosimilars Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel aufgetreten sind.

## Leitlinien zu präklinischen und klinischen Studien

Eine allgemeine Leitlinie der EMA zu Biosimilars umfasst die allgemeinen Anforderungen für die präklinischen und klinischen Studien hinsichtlich der pharmakologisch-toxikologischen Beurteilung, der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik und der Wirksamkeit sowie der Bewertung der Immunogenität und der klinischen Sicherheit (24). Die Immunogenitätsbewertung biotechnologisch hergestellter Proteine und monoklonaler Antikörper ist in zwei weiteren spezifischen Leitlinien dargestellt (25;26).



Spezifische präklinische und klinische Aspekte für die einzelnen Arzneimittelgruppen werden detailliert in neun produktspezifischen Leitlinien dargestellt: zu rekombinantem Erythropoetin, zu rekombinantem Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor, zu Wachstumshormon, zu rekombinantem Insulin und Insulinanaloge, zu niedermolekularen Heparinen, zu Interferon beta sowie zu rekombinantem Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und zu Interferon alpha (19). Ein weiterer Anhang beschreibt die spezifischen präklinischen und klinischen Aspekte bei monoklonalen Antikörpern (27).

## Präklinische Studien

Die präklinischen Untersuchungen müssen als vergleichende Studien angelegt sein, sodass potenzielle Unterschiede zwischen dem Referenzarzneimittel und dem biosimilaren Arzneimittel erkannt werden können. Bei der Studienplanung soll insbesondere auch berücksichtigt werden, dass die Halbwertszeit ermittelt werden kann, um ggf. pharmakokinetische Auswirkungen der unterschiedlichen Glykosylierung von zuzulassendem Biosimilar und Referenzarzneimittel erfassen zu können. Unterschiedliche Halbwertszeiten könnten theoretisch Unterschiede in der Dosierung (Dosishöhe oder Applikationshäufigkeit) erforderlich machen. Studien zur pharmakologischen Charakterisierung umfassen In-vitro-Rezeptorbindungsstudien oder zellbasierte Assays (z. B. Bindung an Oberflächenmarker). Dafür werden sensitive Testmodelle konzipiert, die die krankheits- und patientenbedingte Variabilität minimieren, um potenzielle arzneimittelbezogene Unterschiede in der Wirksamkeit zu erkennen (3). Die Vergleichbarkeitsgrenzen (Äquivalenzgrenzen) werden dabei so ausgewählt, dass sie den größten Wirksamkeitsunterschied berücksichtigen, der keine klinische Relevanz hätte. Die gleichen Kriterien gelten auch für Originalarzneimittel nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens (18).

Zusätzliche In-vivo-Studien am Tier zur Evaluation pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Parameter sind nur in spezifischen Fällen erforderlich, da In-vitro-Studien in der Regel sensibler und dadurch besser geeignet sind, mögliche Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel zu detektieren (24). Des Weiteren wirken die meisten Biologika und insbesondere die monoklonalen Antikörper speziesspezifisch, sodass sie im tierischen Organismus nicht oder anders pharmakologisch aktiv sind und deshalb nicht immer geeignete Tiermodelle vorhanden sind (18;24). Präklinische Untersuchungen am Tier können dann in Erwägung gezogen werden, wenn die In-vivo-Effekte anhand von In-vitro-Studien nicht vollständig aufgeklärt werden können.

Auch hinsichtlich der toxikologischen Untersuchungen sehen die EMA-Leitlinien ein flexibles Vorgehen vor, insbesondere wenn nicht humane Primaten die einzige relevante Spezies darstellen. Die Durchführung der Standardstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ist in diesem Fall nicht empfohlen. Die EMA verlangt in solchen Fällen die Anpassung des Studiendesigns durch die Anwendung von nur einer Dosierung des Biosimilars und des Referenzprodukts und von nur einem Geschlecht und/oder den Verzicht auf die sog. „recovery animals“, Tiere, an denen getestet wird, ob sie sich von den Nebenwirkungen des getesteten Arzneimittels erholen können (24). Studien mit anderen Endpunkten (z. B. Reproduktionstoxizität, genotoxisches Potenzial, krebserzeugendes Potenzial) sind üblicherweise nicht durchzuführen.

## Klinische Studien

Bei der Zulassung von Biosimilars muss die Wirksamkeit des Biosimilars nicht neu belegt werden, da dies bereits beim Referenzarzneimittel erfolgt ist. Bei der Entwicklung von Biosimilars muss daher der Nachweis der gleichen klinischen Wirksamkeit wie beim Referenzarzneimittel und nicht der unabhängige Nachweis des Nutzens für einen Patienten oder eine Patientengruppe per se erbracht werden. Die pharmakodynamischen Effekte sollen in einer vergleichenden Studie mit dem zuzulassenden Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bei Probanden bzw. Patienten untersucht werden, bei denen mögliche Unterschiede am besten beobachtet werden können (24). Das in der klinischen Prüfung verwendete Biosimilar muss dem Fertigarzneimittel entsprechen, das nach der Zulassung auf den Markt gebracht wird, und den gleichen Applikationsweg wie das Referenz-



arzneimittel aufweisen. Dies bedeutet, dass im Verlauf der klinischen Prüfung der Herstellungsprozess nicht geändert worden sein darf bzw. für eine Änderung durch ausreichende Daten überzeugend begründet werden muss, dass der Nachweis der klinischen Vergleichbarkeit auch für das geänderte Produkt gilt.

Während die Anforderungen an die biopharmazeutische Qualität für alle Biosimilars gleich sind, variieren die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die unterschiedlichen Arzneimittelklassen. Für rekombinantes humanes Insulin werden keine klinischen Prüfungen an Patienten gefordert; pharmakokinetische und -dynamische Studien sind ausreichend. Für Wachstumshormon und G-CSF ist eine vergleichende doppelblinde Studie in einer Indikation ausreichend. Im Falle von Wachstumshormon ist ein randomisiertes Parallelgruppendesign gefordert, während für G-CSF an das Design keine weiteren Anforderungen gestellt werden. Für Erythropoetin werden zwei doppelblinde Studien im randomisierten Parallelgruppendesign bei Patienten mit renaler Anämie gefordert und für monoklonale Antikörper eine randomisierte doppelblinde Vergleichsstudie mit Parallelgruppendesign (27).

In der Regel ist der Nachweis der Wirksamkeit in einer Indikation ausreichend für die Erteilung der Zulassung in allen Indikationen des Referenzarzneimittels (sog. Extrapolation).

## Extrapolation

In einem Zulassungsantrag für ein Biosimilar ist jede Indikation separat zu betrachten und zu bewerten. Wenn bei Biosimilars eine mit dem Referenzarzneimittel vergleichbare klinische Ähnlichkeit und Wirksamkeit in einer der zugelassenen Indikationen nachgewiesen wurde und keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen, verzichtet die EMA für andere Indikationen auf zusätzliche Studien, wenn der relevante Wirkmechanismus bzw. die an der extrapolierten Indikationen beteiligten Rezeptoren die gleichen sind (5;24). Wenn der Wirkmechanismus ein anderer oder unbekannt ist, werden weitere Daten z. B. zu den pharmakodynamischen Parametern und/oder spezifische und sensitive Funktionstests gefordert, die die jeweiligen pharmakologischen Wirkungen widerspiegeln, um beurteilen zu können, ob relevante Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bestehen und ob die Extrapolation auf eine andere Indikation wissenschaftlich adäquat und begründet ist (5).

Die Extrapolation auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels ohne Vorlage weiterer Studien ist vom Antragsteller wissenschaftlich ausreichend zu begründen. Bei der Extrapolation handelt es sich um ein etabliertes wissenschaftliches und regulatorisches Konzept, das auch bei patentgeschützten Biologika nach einer Änderung des Herstellungsprozesses oder im Rahmen der Zulassung einer neuen Darreichungsform seit Jahren zur Anwendung kommt (5). Extrapolation wurde bei allen bisher zugelassenen Biosimilars genutzt. Die jahrelange Anwendung von Biosimilars in extrapolierten Indikationen lieferte bis dato keine Daten, die auf Wirksamkeits- oder Sicherheitsnachteile in diesen Indikationen hinweisen würden. Zukünftig soll im EPAR (European Public Assessment Report) u. a. auch die wissenschaftliche Begründung für das Akzeptieren der Extrapolation besser dargestellt werden, um dadurch die Akzeptanz der Biosimilars in der Ärzteschaft zu erhöhen (28).

## Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel

Für die Beurteilung der klinischen Sicherheit werden Sicherheitsdaten von einer ausreichenden Anzahl von Patienten gefordert, um das Nebenwirkungsprofil des Biosimilars mit dem des Referenzarzneimittels vergleichen zu können. Da Daten aus Studien vor der Zulassung nicht immer ausreichend sind, um alle sicherheitsrelevanten Unterschiede zwischen einem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel zu identifizieren, sind Sicherheitsstudien nach der Zulassung („Post-Authorisation Safety Study“, PASS), die Aussagen zur Langzeitanwendung erlauben, obligatorisch. Auch ein „Risk Management Plan“ (RMP) ist – wie bei allen neu zugelassenen Arzneimitteln – zwingend erforderlich und muss vor der Zulassung genehmigt und implementiert sein, um mit dem Monitoring direkt bei der Markteinführung beginnen zu können. Der Antragsteller ist aufgefordert, in

einer Risikospezifikation mögliche Sicherheitsprobleme zu identifizieren, die aus dem Herstellungsprozess resultieren und sich vom Originalprodukt unterscheiden (24). Das Risiko für den Nachweis neuer, unbekannter (schwerer) Nebenwirkungen nach der Zulassung wird für ein Biosimilar als sehr viel geringer eingestuft als für ein neues biologisches Arzneimittel (3). Seit 2006 ist für kein Biosimilar ein vom Referenzarzneimittel verschiedenes Nebenwirkungsprofil beobachtet worden.

### Immunogenität

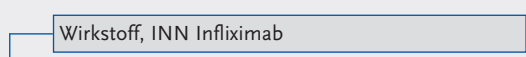
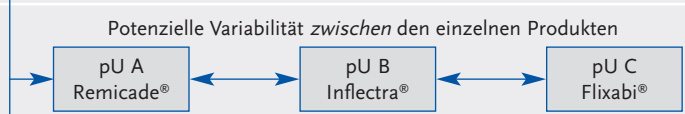
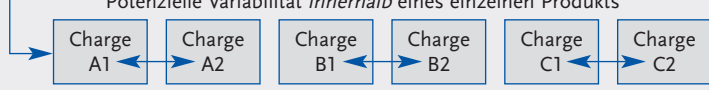
Eine durch einen Switch getriggerte erhöhte Immunität wird aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit zwischen den Biosimilars und ihren Referenzprodukten sowie den bisherigen Erfahrungen mit der Umstellung auf Biosimilars oder zwischen Originalpräparaten als unwahrscheinlich eingeschätzt (3;14;18). Auch die langjährige Erfahrung mit „Pseudo-Switches“ zwischen verschiedenen Versionen eines Referenzarzneimittels nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens sprechen gegen eine erhöhte Immunogenität infolge der Umstellung auf ein Biosimilar (6).

Die patienten- sowie erkrankungsbezogenen Aspekte der Immunogenität sind bei Biosimilars in der Regel bereits durch die Studien für die Zulassung und Anwendung des Referenzarzneimittels bekannt. Deshalb werden bei Biosimilars vor allem die für das Arzneimittel spezifischen Faktoren analysiert und anhand moderner wissenschaftlicher Methoden sowie am Menschen gewonnener klinischer Daten untersucht, um eine verstärkte Immunogenität im Vergleich zum Originalarzneimittel auszuschließen (3). Die für eine akute Hypersensitivitätsreaktion oder für eine Epitopausweitung, die zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern führen kann, erforderliche T-Zell-Aktivierung ist bei einem Switch nicht zu erwarten, da beide Arzneimittel dieselbe Aminosäuresequenz aufweisen und die T-Zell-Epitope lineare Peptide darstellen. Auch ist es unwahrscheinlich, dass kleine Unterschiede in den posttranslationalen Modifikationen wie z. B. unterschiedliche Glykosylierungsmuster eine Immunreaktion bei einem Switch auslösen (6;29). Da ein anderer Applikationsweg als ein immunogener Risikofaktor bei einem Switch gilt, ist eine Änderung des Applikationsweges für Biosimilars nicht zulässig (6;26). Die Befürchtung einer erhöhten Immunogenität durch Umstellung auf Biosimilars wird weder durch wissenschaftliche Risikomodelle noch durch klinische Daten, noch durch die langjährige Erfahrung mit Biosimilars in Europa gestützt (30).

### Pharmakovigilanz bei Biosimilars und Referenzarzneimitteln

Wie bei anderen Zulassungen mit einem neuen Wirkstoff gehört zu jeder Erteilung einer Zulassung von Biosimilars die Verpflichtung, Studien nach der Zulassung durchzuführen, die Aussagen zur Sicherheit auch nach längerer Anwendung erlauben („Risk Management Plan“, RMP). Bezüglich der Notwendigkeit, Nebenwirkungen zu erfassen und zu melden, gibt es keine Unterschiede zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln. Die AkdÄ hat bereits 2014 im Deutschen Ärzteblatt auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei Meldungen von Nebenwirkungen neben der Wirkstoffbezeichnung (INN) auch den Handelsnamen und – wenn möglich – die Chargenbezeichnung anzugeben, um im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen zu ermöglichen (31). Auch die europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie aus dem Jahr 2012 schreibt die Nachverfolgbarkeit vor. Gerade bei biologischen Arzneimitteln ist wegen der inhärenten Chargenvariabilität jedes Biologikums die Chargendokumentation vor allem für die Beurteilung von aufgetretenen Nebenwirkungen erforderlich (32). Die konsequente Umsetzung ist allerdings schwierig: Problematisch sind zum Beispiel Arzneimittel, die von Patienten selbst ohne eine unmittelbare ärztliche Aufsicht angewendet werden, wie beispielsweise Etanercept oder Insulin glargin. Hier kann in der Regel keine Chargendokumentation durch den Arzt erfolgen. Auf die Verpflichtung des Arztes gemäß § 6 der Musterberufsordnung zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird an dieser Stelle noch einmal hingewiesen.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die bei der Pharmakovigilanz zu differenzierenden Versionen eines biologischen Wirkstoffs und die Identifikationsparameter.

Sicherheitsprofile biologischer Arzneimittel		Identifikationsparameter
Wirkstoffspezifisch		<ul style="list-style-type: none"> <li>• INN</li> <li>• ATC-Code</li> </ul>
Produktspezifisch		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktname</li> <li>• INN + pU</li> </ul>
Chargenspezifisch		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chargenbezeichnung</li> <li>• Verfallsdatum</li> </ul>

ATC-Code = Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem);  
INN = International Nonproprietary Name; pU = pharmazeutischer Unternehmer

**Abbildung 1: Versionen und Identifikationsparameter biologischer Arzneimittel (modifiziert nach Vermeer et al. 2015 (33), am Beispiel von Infiximab)**

## Benennung von Biosimilars

Die Benennung der Wirkstoffe von Biosimilars ist international nicht einheitlich geregelt. In Europa wird das 1953 von der WHO begründete International Nonproprietary Name (INN)-System auch für Biosimilars benutzt, sodass biosimilare Wirkstoffe den gleichen INN wie die Referenzarzneimittel tragen. Diese Systematik entspricht auch der gängigen Praxis zur Beibehaltung des INN beim Referenzarzneimittel nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens, nach der – genau wie bei der Zulassung von Biosimilars – belegt werden muss, dass das neue Verfahren das gleiche Arzneimittel liefert (34).

In den USA wird für Biosimilars der Ausdruck „follow-on biologicals“ (Folgeprodukt eines Biologikums) benutzt. Im Januar 2017 veröffentlichte die FDA (Food and Drug Administration, US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde) eine neue Leitlinie für die Benennung von biologischen Arzneimitteln (35), nach der Biosimilars den INN unter der Zugabe eines Vier-Buchstaben-Suffixes ohne eigene Bedeutung tragen müssen (z. B. adalimumab-atto oder filgrastim-sndz). In Japan wird zwar auch der INN des Referenzmittels für die Biosimilars verwendet, allerdings wird dem INN die Bezeichnung „follow-on“ und dem Fertigarzneimittelnamen die Abkürzung „BS“ hinzugefügt. In Australien wurde bis 2015 dem INN ein Suffix beginnend mit „sim“ (für similar) und endend auf frei durch den pharmazeutischen Unternehmer wählbare Buchstaben addiert (z. B. infliximab simfam) (36). Seitdem tragen Biosimilars den INN des Referenzarzneimittels. Aktuell hat die australische Therapeutic Goods Administration (TGA) eine öffentliche Konsultation eröffnet, um ein Konzept für die zukünftige Benennung von Biosimilars zu entwickeln (37).

## Biosimilars in Europa

Biosimilars müssen wie alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel obligatorisch ein zentralisiertes Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen. Im Folgenden wird ein Überblick über die in der EU zugelassenen Biosimilars gegeben.

### In der EU zugelassene Biosimilars

Als erstes Biosimilar in Europa wurde 2006 das Somatotropin-Präparat Omnitrope® zugelassen. Bis zum 15.08.2017 gab es insgesamt 38 Zulassungen für Biosimilars in der Europäischen Union, von denen jedoch drei auf Wunsch des Zulassungsinhabers zurückgenommen wurden (38). Die EMA verfügt damit über mehr als zehnjährige Erfahrung in der Bewertung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Biosimilars.

## Informationsquellen zu Biosimilars

Der Europäische Öffentliche Bewertungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) ist eine wichtige Informationsquelle zu Arzneimitteln, insbesondere auch zu Biosimilars. Der EPAR stellt die zur Zulassung vorgelegten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und ihre Bewertung dar und ist nach der Zulassung durch die Europäische Kommission, basierend auf einem positiven Votum des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA, auf der EMA-Webseite abrufbar (38).

Weitere wichtige Informationen zu Biosimilars enthalten unter anderem die Publikationen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und Publikationen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) in Deutschland:

- EMA/EC (2017): Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf).
- PEI (2017): Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. Abrufbar unter: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html>.
- Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M (2017). Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs*; 31(2): 83-91.
- Schneider CK, Weise M (2015). Regulatorische Aspekte zu Biosimilars. Mythen und Fakten. *Z Rheumatol*; 74(8): 695-700.
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*; 120(26): 5111-5117.

## Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Biosimilars

In einem Positionspapier zum Einsatz von Biosimilars weist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die für die meisten biologischen Arzneimittel zuständige Bundesoberbehörde in Deutschland, darauf hin, dass Biosimilars nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung grundsätzlich wie Originalprodukte einzusetzen sind. Nach Auffassung vom PEI umfasst dies sowohl Patienten, die noch keine Therapie mit Biologika erhalten haben, als auch solche Patienten, die bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden. Für den Bereich der monoklonalen Antikörper erwähnt das PEI explizit den Wirkstoff Infliximab mit dem Referenzarzneimittel Remicade® und den ersten Biosimilars Inflectra® und Remsima® und führt an, dass auch ein Jahr nach Markteinführung keine Meldungen zu oder Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme vorliegen. Auch Patientendaten aus noch weltweit laufenden klinischen Studien sowie aus Therapieregistern ergaben keine Hinweise auf Sicherheitsprobleme durch eine Umstellung und unterstützen die Empfehlung zum Einsatz von Biosimilars (39).

# Therapeutische Anwendung von Biosimilars

## Erfahrungen mit dem Einsatz von Biosimilars seit 2006

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars in Europa im Jahr 2006 sind über zehn Jahre Erfahrungen mit insgesamt 24 bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführten Biosimilars gesammelt worden. Während dieser Zeit ist für kein einziges Biosimilar ein relevanter Unterschied des therapeutischen Effektes oder der Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum jeweiligen Referenzarzneimittel gezeigt worden. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die in der EU zugelassenen Biosimilars mit ihren jeweiligen Indikationen.

**Tabelle 3: In der EU zugelassene Biosimilars nach pharmakologischer Gruppe (Stand: 15.08.2017; Quelle: EMA)**

Handelsname*	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel*
Wachstumshormon (Somatropin)			
Omnitrope® (Sandoz)	Somatropin	<ul style="list-style-type: none"><li>Wachstumsstörungen bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen</li><li>Substitutionstherapie bei Erwachsenen</li></ul>	Genotropin® (Pfizer)
Rekombinantes Erythropoietin			
Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter)	Epoetin alfa	<ul style="list-style-type: none"><li>symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li><li>Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom</li><li>Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Erwachsenen</li><li>Reduktion des Bedarfs an Fremdbluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff mit hohem Risiko für Transfusionskomplikationen</li></ul>	Eprex/Erypo® (Janssen-Cilag)
Binocrit® (Sandoz)	Epoetin alfa		
Epoetin® alfa Hexal (Hexal)	Epoetin alfa		
Retacrit® (Hospira)	Epoetin zeta		
Silapo® (Stada Arzneimittel)	Epoetin zeta		
Rekombinante Granulozyten-kolonienstimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF)			
Accofil® (Accord)	Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"><li>zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung des Auftretens febriler Neutropenie bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten</li><li>zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die sich vor einer Knochenmarktransplantation einer Behandlung unterziehen, bei der die Knochenmarkzellen abgetötet werden, wenn ein erhöhtes Risiko einer verlängerten, schweren Neutropenie besteht</li><li>zur Unterstützung der Freisetzung von Knochenmarkzellen bei Patienten, die Blutstammzellen zur Transplantation spenden werden</li><li>zur Erhöhung der Anzahl von Neutrophilen und zur Verminderung des Risikos von Infektionen bei Patienten mit Neutropenie und einer Vorgeschichte von schwerwiegenden, wiederkehrenden Infektionen</li><li>zur Behandlung von andauernder Neutropenie bei Patienten mit fortgeschrittener Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen</li></ul>	Neupogen® (Amgen)
Filgrastim® Hexal (Hexal)	Filgrastim		
Grastofil® (Apotex)	Filgrastim		
Nivestim® (Hospira)	Filgrastim		
Ratiograstim® (Ratiopharm)	Filgrastim		
Tevagrastim® (Teva)	Filgrastim		
Zarzio® (Sandoz)	Filgrastim		

\*in Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR)

Handelsname*	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel*
Rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (FSH)			
Bemfola® (Gedeon Richter)	Follitropin alfa	<ul style="list-style-type: none"><li>Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarsyndrom) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben</li><li>Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion wie In-vitro-Fertilisation (IVF), intratubarem Gametentransfer oder intratubarem Zygotentransfer unterziehen</li></ul>	Gonal-f® (Merck Serono)
Ovaleap® (Teva)	Follitropin alfa	<ul style="list-style-type: none"><li>zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen</li><li>zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropem Hypogonadismus leiden</li></ul>	
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α)-Inhibitoren			
Etanercept			
Benepali® (Samsung)	Etanercept	<ul style="list-style-type: none"><li>rheumatoide Arthritis</li><li>Psoriasis-Arthritis</li></ul>	Enbrel® (Pfizer)
Erelzi® (Sandoz)	Etanercept	<ul style="list-style-type: none"><li>axiale Spondyloarthritis</li><li>Plaque-Psoriasis</li></ul>	
Infliximab			
Flixabi® (Samsung)	Infliximab	<ul style="list-style-type: none"><li>rheumatoide Arthritis zusammen mit Methotrexat</li><li>Morbus Crohn, wenn die Erkrankung mittelschwer bis schwer oder mit Fistelbildung verläuft</li></ul>	Remicade® (Janssen Biologics)
Inflectra® (Hospira)	Infliximab	<ul style="list-style-type: none"><li>Colitis ulcerosa</li><li>axiale Spondyloarthritis</li><li>Psoriasis-Arthritis</li></ul>	
Remsima® (Celltrion)	Infliximab	<ul style="list-style-type: none"><li>Psoriasis</li><li>Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren mit schwerem Morbus Crohn oder mit schwerer Colitis ulcerosa, wenn sie auf andere Arzneimittel oder Behandlungen nicht ansprechen bzw. diese nicht einnehmen können</li></ul>	
Rituximab			
Blitzima® (Celltrion)	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"><li>Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV; zur Erhaltungstherapie des FL; zur Monotherapie des chemoresistenten oder rezidivierenden/refraktären FL im Stadium III-IV; für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-NHL in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie</li></ul>	MabThera® (Roche)
Ritemvia® (Celltrion)	Rituximab		
Rituzena® (davor Tuxella®) (Celltrion)	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"><li>chronische lymphatische Leukämie (CLL): in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL angezeigt</li></ul>	
Rixathon® (Sandoz)	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"><li>rheumatoide Arthritis: in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit TNF-α-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben</li><li>Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis: in Kombination mit Glucocorticoiden zur Induktion einer Remission bei schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener'sche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis</li></ul>	
Riximyo® (Sandoz)	Rituximab		
Truxima® (Celltrion)	Rituximab		

\*in Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR)

Handelsname*	Wirkstoff (INN)	Indikation	Referenzarzneimittel*
Adalimumab			
Amgevita® (Amgen)	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"><li>• rheumatoide Arthritis</li><li>• juvenile idiopathische Arthritis</li><li>• axiale Spondyloarthritis</li><li>• Psoriasis-Arthritis</li><li>• Psoriasis</li></ul>	Humira® (AbbVie)
Solymbic® (Amgen)	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren</li><li>• Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)</li><li>• Morbus Crohn</li><li>• Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren</li><li>• Colitis ulcerosa</li><li>• Uveitis</li></ul>	
Rekombinantes Humaninsulin und Insulinanaloga			
Abasaglar® (Lilly)	Insulin glargin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren</li></ul>	Lantus® (Sanofi-Aventis)
Lusduna® (MSD Sharp & Dohme)	Insulin glargin		Humalog® (Lilly)
Insulin lispro Sanofi® (Sanofi-Aventis)	Insulin lispro		
Niedermolekulare Heparine			
Inhixa® (Techdow)	Enoxaparin natrium	<ul style="list-style-type: none"><li>• peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen</li><li>• Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie</li><li>• Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI): zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt</li><li>• Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei Patienten, die konservativ oder zunächst konservativ mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden</li><li>• Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse</li></ul>	Clexane® (Sanofi-Aventis)
Thorinane® (Pharmathen)	Enoxaparin natrium		
Nebenschilddrüsenhormone und Analoga			
Movymia® (Stada Arzneimittel)	Teriparatid	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko</li><li>• mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierte Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko</li></ul>	Forsteo® (Lilly)
Terrosa® (Gedeon Richter)	Teriparatid		

\*in Klammern: Zulassungsinhaber laut European Public Assessment Report (EPAR)

Die Indikation der Biosimilars ist bei ihrem Einsatz zu beachten. Die EMA beurteilt das Biosimilar nur für die vom pharmazeutischen Hersteller beantragten Indikationen. Die Indikation eines Biosimilars kann daher von den zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels abweichen.



## Erfahrungen mit der Umstellung von Patienten auf Biosimilars

Bei der Behandlung mit Biosimilars können zwei klinische Situationen unterschieden werden: Die erstmalige Therapie mit diesem biologischen Wirkstoff, d. h. der Behandlungsbeginn bei einem therapienaiven Patienten und die Umstellung eines bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelten Patienten auf das Biosimilar. Während die Gleichwertigkeit von Biosimilars für therapienaive Patienten nicht mehr hinterfragt wird, gibt es bezüglich der Umstellung von Patienten bei unter Umständen über Jahre erfolgreicher biologischer Therapie auf ein Biosimilar noch Verunsicherung bezüglich der Austauschbarkeit („Interchangeability“) des Referenzarzneimittels mit einem Biosimilar oder von Biosimilars untereinander (3). Nachfolgend wird daher die Evidenz zur Umstellung von Patienten unter Therapie mit dem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar zusammengefasst.

In den Zulassungsstudien zu Biosimilars sind auch Patienten inkludiert, die vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar umgestellt worden sind, denn die in den Biosimilar-Arm randomisierten Patienten waren häufig bereits mit dem Referenzarzneimittel vorbehandelt worden (18).

Bei der Umstellung (Switch) kann man danach unterscheiden, ob eine ärztliche Verordnungsentscheidung auslösend war oder ob unabhängig von der Verordnungsentscheidung des Arztes das Referenzarzneimittel durch das Biosimilar ersetzt wird. Im letzteren Fall spricht man von (automatischer) Substitution.

Die Zulassung eines Biosimilars basiert auf dem Beleg der gleichen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel. Die Entscheidung zum Einsatz von Biosimilars oder Referenzarzneimittel oder Austausch des Referenzarzneimittels durch ein Biosimilar ist nicht Gegenstand der Zulassung und vom behandelnden Arzt zu treffen. Auch eine automatische, d. h. nicht vom Arzt zu entscheidende Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars durch den Apotheker ist eine Frage des nationalen Rechts jedes Mitgliedsstaates der EU und wird nicht von der EMA oder den nationalen Zulassungsbehörden, sondern durch das nationale Gesundheitssystem bestimmt.

### Ärztlich verordnete Umstellung auf Biosimilars (Switch)

Randomisierte und nicht randomisierte Studien zum Switch von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar sind in Tabelle 10 im Anhang A zusammengestellt und charakterisiert. Systematische Reviews oder Metaanalysen sind bislang nicht publiziert. Eine Übersichtsarbeit zum Switch bei Somatropin, Epoetin alfa und Filgastrim ist 2012 erschienen (40), eine Übersicht zum Switch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) 2017 (41). Bei den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren muss insbesondere auch berücksichtigt werden, dass bei Autoimmunerkrankungen ein Switch zwischen den einzelnen Biologika – wie in den Leitlinien empfohlen – seit Jahrzehnten praktiziert wird (30). Es wird angenommen, dass jährlich bei etwa 13 % der Patienten aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf die Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor eine Dosiserhöhung oder ein Switch zu einem anderen biologischen DMARDs erfolgt (42).

Die Anzahl randomisierter Studien und randomisierter Studien mit Cross-over-Design zeigt Tabelle 4.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in keiner klinischen Studie, die den Switch einer laufenden biologischen Therapie auf ein Biosimilar untersucht hat, ein (signifikanter) Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel festgestellt worden ist.



Tabelle 4: Anzahl der randomisierten Switch-Studien mit Cross-over-Design bei Biosimilars

Biosimilarer Wirkstoff	Randomisierte Studien [n]	davon mit Cross-over [n]
Wachstumshormon	9	7
Erythropoetin	6	5
Filgrastim	10	8
Insulin glargin	9	8
Follitropin alfa	1	1
Infliximab	3	2
Etanercept	3	3
Rituximab	1	0

Auch beim ersten Biosimilar zu einem monoklonalen Antikörper (Infliximab in Remsima® und Inflectra®) zeigten sich bereits in den Zulassungsstudien keine durch die Umstellung ausgelösten Sicherheits- oder Wirksamkeitsunterschiede nach einem Wechsel vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar (43). In den Extensionsphasen der Zulassungsstudien PLANETRA bei rheumatoider Arthritis (RA) und PLANETAS bei ankylosierender Spondylitis (AS) wurden die davor mit dem Referenzprodukt Remicade® behandelten Patienten (144 bzw. 86 Switch-Patienten) in der Woche 54 auf das Biosimilar umgestellt und insgesamt 102 Wochen mit den nicht umgestellten Patienten (sog. Maintenance-Arm) verglichen (43;44). In beiden Studien waren die Ansprechraten (ACR20 bzw. ASAS20) sowie die Inzidenz der Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA) und die Rate der therapiebedingten unerwünschten Ereignissen („treatment-emergent adverse event“, TEAE\*) in beiden Armen (Switch vs. Maintenance) nicht signifikant unterschiedlich.

Exemplarisch dargestellt wird nachfolgend die NOR-SWITCH-Studie: 2014 wurde eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Parallel-Design in Norwegen mit Finanzierung durch die norwegische Regierung initiiert. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die seit mindestens sechs Monaten mit Remicade® behandelt worden waren, wurden randomisiert auf ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13, Remsima®) umgestellt und mit den nicht umgestellten Patienten verglichen, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität der Umstellung auf das Biosimilar zu ermitteln (45). Die ersten, Ende 2016 vorgestellten Daten dieser Studie zeigen, dass eine Umstellung auf das Biosimilar bei bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelten Patienten ohne Einbußen der Wirksamkeit und ohne Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer erhöhten Immunogenität erfolgen kann (46). Eingeschlossen wurden 481 Patienten (155 mit Morbus Crohn, 93 mit Colitis ulcerosa, 77 mit rheumatoider Arthritis, 91 mit axialer Spondyloarthritis, 30 mit Psoriasis-Arthritis und 35 mit Psoriasis) an 40 Zentren in Norwegen. 241 Patienten bekamen über ein Jahr Remicade® weiter, 240 Patienten wurden auf Remsima® umgestellt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verschlechterung der Krankheitsaktivität, die je nach Indikation spezifisch definiert wurde: bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis: Anstieg des DAS28 von  $\geq 1,2$  seit der Randomisierung; bei axialer Spondyloarthritis: Anstieg des ASDAS von  $\geq 1,1$  seit der Randomisierung; bei Colitis ulcerosa: Anstieg des partiellen Mayo-Scores um  $\geq 3$  Punkte seit der Randomisierung; bei Morbus Crohn: Anstieg des HBI um  $\geq 4$  Punkte seit der Randomisierung; bei Psoriasis: Anstieg des PASI um  $\geq 3$  Punkte seit der Randomisierung. Der primäre Endpunkt wurde von 26,2 % im Remicade®-Arm und von 29,6 % im Biosimilar-Arm erreicht und das 95%-Konfidenzintervall der angepassten Therapiedifferenz (-4,4 %) lag innerhalb der präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenzen (46). Des Weiteren waren die sekundären Endpunkte – die Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die Krankheitsaktivität, die

\*Als TEAE wird in der Regel jedes Ereignis definiert, das vor der Arzneimittlexposition nicht vorhanden war, oder jedes Ereignis, das vor der Arzneimittlexposition vorhanden war, aber nach ihr in seiner Intensität oder Häufigkeit verstärkt aufgetreten ist.

Infliximab-Talspiegel, die CRP- und Calprotectin-Spiegel – in beiden Armen nicht signifikant verschieden. Ebenso waren die Häufigkeit von ADA, die Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) (69,7 % vs. 68,3 %) sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE (3,7 % vs. 3,3 %) unter Remicade® und unter Remsima® nicht signifikant verschieden (46). Die Ergebnisse sind in Tabellen 5, 6 und 7 dargestellt.

**Tabelle 5: NOR-SWITCH-Studie: Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach 52 Wochen (Full Analysis Set)**

Indikation	Infliximab-Originator (n = 241)	CT-P13 (Infliximab-Biosimilar) (n = 240)	Differenz nach 52 Wochen (95 % CI)
Morbus Crohn	14 (17,9 %)	44 (31,2 %)	-12,7 % (-25,8 – 0,5 %)
Colitis ulcerosa	3 (6,4 %)	5 (10,9 %)	-4,2 % (-14,9 – 6,5 %)
axiale Spondyloarthritis	17 (37,8 %)	14 (30,4 %)	7,4 % (-12,4 – 27,1 %)
rheumatoide Arthritis	11 (28,2 %)	10 (26,3 %)	0,8 % (-19,8 – 21,5 %)
Psoriasis-Arthritis	7 (50,0 %)	8 (50,0 %)	-0,8 % (-36,5 – 35,0 %)
Psoriasis	2 (11,1 %)	2 (11,8 %)	-0,5 % (-21,8 – 20,8 %)
Gesamt	54 (22,4 %)	63 (26,3 %)	-3,6 % (-11,0 – 3,8 %)

**Tabelle 6: NOR-SWITCH-Studie: Remission nach 52 Wochen (Per Protocol Set)**

Indikation	Infliximab-Originator (n = 202)	CT-P13 (Infliximab-Biosimilar) (n = 206)	Differenz nach 52 Wochen (95 % CI)
Morbus Crohn	46 (69,7 %)	41 (65,1 %)	5,6 % (-11,0 – 22,2 %)
Colitis ulcerosa	29 (87,9 %)	39 (92,9 %)	-5,9 % (-21,7 – 9,9 %)
axiale Spondyloarthritis	10 (23,3 %)	7 (16,7 %)	7,2 % (-11,2 – 25,5 %)
rheumatoide Arthritis	17 (56,7 %)	19 (63,3 %)	-9,8 % (-33,5 – 13,9 %)
Psoriasis-Arthritis	6 (46,2 %)	6 (46,2 %)	-1,8 % (-39,9 – 36,3 %)
Psoriasis	15 (88,2 %)	14 (87,5 %)	0,7 % (-21,3 – 22,8 %)
Gesamt	123 (60,9 %)	126 (61,2 %)	0,6 % (-7,5 – 8,8 %)

**Tabelle 7: NOR-SWITCH-Studie: unerwünschte Ereignisse (UE)**

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Infliximab-Originator (n = 241) Anzahl Ereignisse/ Anzahl Patienten	CT-P13 (Infliximab-Biosimilar) (n = 240) Anzahl Ereignisse/ Anzahl Patienten
Schwerwiegende UE	32/24 (10 %)	27/21 (9 %)
UE	422/168 (70 %)	401/164 (68 %)
Therapieabbruch aufgrund UE	18/9 (4 %)	9/8 (3 %)
Häufigste UE		
Nasopharyngitis	29/23 (10 %)	28/25 (10 %)
Harnwegsinfektion	19/14 (6 %)	9/7 (3 %)

## Nichtärztlich veranlasste Umstellung auf Biosimilars (Substitution)

Unter Substitution versteht man den nicht vom Arzt initiierten Austausch eines Referenzarzneimittels gegen ein Biosimilar oder eines Biosimilars gegen ein anderes bei der Behandlung eines Patienten. Substitution kann dabei „automatisch“, d. h. verbindlich vorgeschrieben – in der Regel bei Abgabe in der Apotheke – erfolgen. Die Erlaubnis zur Substitution kann aber auch auf eine bestimmte Behandlungssituation (therapienaive Patienten) oder auf eine vom Apotheker mit dem Arzt abzustimmende Therapieentscheidung beschränkt werden. Entscheidungen zur automatischen Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars trifft nicht die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), sondern jeder Mitgliedsstaat der EU, da es sich um eine Frage des nationalen Rechts handelt (3;6).

In den meisten europäischen Ländern ist die automatische Substitution nicht erlaubt (47). In Frankreich ist die automatische Substitution in der Apotheke bei terapienaiven Patienten unter der Voraussetzung erlaubt, dass der behandelnde Arzt informiert wird, in den Niederlanden kann eine Substitution in Rücksprache zwischen dem behandelnden Arzt und dem dispensierenden Apotheker erfolgen (47;48). In den USA ist nach Attestierung von Austauschbarkeit („Interchangeability“), einem Schritt der zusätzlich zur und unabhängig von der Zulassung erfolgt, eine automatische Substitution in der Apotheke in den meisten Bundesstaaten erlaubt (48).

Es gibt bisher nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen, welche die automatische Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars untersucht haben. Die dänische Kohortenstudie mit 802 Patienten mit automatischer Substitution ist die größte (49). Diese untersuchte die Substitution von Remicade® durch das Infliximab-Biosimilar CT-P13 (Remsima®): Im Mai 2015 wurde in Dänemark festgelegt, dass in Anbetracht der therapeutischen Gleichwertigkeit aus ökonomischen Gründen Patienten ausschließlich mit dem Infliximab-Biosimilar zu behandeln sind. Die Kosten des Biosimilars betrugen – so die Angaben in der Publikation – 36 % der Kosten des Referenzarzneimittels zu diesem Zeitpunkt, dies entspricht einer Einsparung von 64 %. Da mehr als 95 % der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter biologischer Therapie in Dänemark im DANBIO-Register erfasst und kontinuierlich bezüglich ihrer Krankheitsaktivität dokumentiert werden, konnten die Effekte dieses nichtärztlichen Switches analysiert werden.

403 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 120 Patienten mit Psoriasis-Arthritis und 279 Patienten mit axialer Spondyloarthritis wurden eingeschlossen. Die Krankheitsaktivität wurde drei Monate vor, zum Zeitpunkt des Switches und drei Monate danach analysiert. Auch die Häufigkeit akuter Krankheitsschübe wurde analysiert. Die Abbruchrate wurde mit der einer historischen Kontrolle unter dem Referenzarzneimittel verglichen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Infliximab vor dem Switch betrug 6,8 (4,3–9,5) Jahre.

Die Studie zeigte keine Auswirkungen des Switches auf die Krankheitsaktivität und die Häufigkeit akuter Erkrankungsschübe (siehe Tabellen 8 und 9). Die adjustierte Abbruchrate der Therapie war mit 16,6 % vs. 13,8 % einer historischen Kontrolle geringfügig höher ( $p = 0,02$ ).

**Tabelle 8: Krankheitsaktivität in der dänischen Kohortenstudie zur automatischen Substitution des Infliximab-Referenzarzneimittels gegen ein Infliximab-Biosimilar (49)**

Krankheitsaktivität n = Anzahl Patienten [primärer Endpunkt]	3 Monate vor Switch	Switch	3 Monate nach Switch	p-Wert
rheumatoide Arthritis, n = 403 [DAS28]	2,2	2,2	2,2	0,8
Psoriasis-Arthritis, n = 120 [DAS28]	2,2	2,3	2,4	0,1
axiale Spondyloarthritis, n = 279 [ASDAS]	1,8	2,0	1,8	0,8

DAS28 = Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis);  
ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis)

**Tabelle 9: Häufigkeit akuter Krankheitsschübe („Flare“) [in %] in der dänischen Kohortenstudie zur automatischen Substitution des Infliximab-Referenzarzneimittels gegen ein Infliximab-Biosimilar (49)**

Häufigkeit von akuten Schüben („Flare“)	3 Monate vor Switch	3 Monate nach Switch
rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq 0,6$ ) [%]	22	22
rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis ( $\Delta$ DAS28 $\geq 1,2$ ) [%]	10	10
axiale Spondyloarthritis ( $\Delta$ ASDAS) [%]	3	4

DAS28 = Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis);

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis);  $\Delta$  = Differenz (Änderung)

Da Infliximab vom Arzt infundiert und nicht vom Patienten selbst appliziert wird, beantwortet diese Studie nicht die Frage, ob die arztunabhängige Substitution durch Apotheker Patienten verunsichert und über eine schlechtere Adhärenz das therapeutische Ergebnis verschlechtert. Ansonsten gibt es nur wenige offene Studien mit jeweils weniger als 40 Patienten sowie die Publikation der Ergebnisse der Substitution im Rahmen der Extension der Zulassungsstudien PLANETRA und PLANETAS (144 bzw. 86 Patienten mit Substitution von Remicade® durch CT-P13), in denen Substitution erfolgte (43;44). Damit fehlen valide Daten zur Beurteilung der Effekte der Substitution auf Adhärenz und Therapieergebnis.

## Ökonomische Aspekte von Biosimilars

Im Auftrag der Europäischen Kommission hat die Quintiles IMS in einer Studie die Auswirkungen der Verfügbarkeit von Biosimilars auf den Arzneimittelmarkt in Europa untersucht. Der öffentlich zugängliche Studienbericht wurde im Mai 2017 vorgestellt (50). Die Autoren untersuchten für jedes Biosimilar in Europa die Auswirkungen auf andere biologische Arzneimittel in derselben ATC-Gruppe (anhand des identischen, vierstelligen ATC-Codes). Hierbei wurden differenziert die Auswirkungen des Markteintritts des Biosimilars auf (a) das Referenzarzneimittel, (b) Biologika nach Ende des Patentschutzes ohne Verfügbarkeit eines Biosimilars und (c) Biologika mit noch bestehendem Patentschutz („2. Generation-Biologika“) in derselben ATC-Gruppe untersucht.

Die Untersuchungen belegen, dass der Markteintritt des ersten Biosimilars – mitunter bereits vor seinem Markteintritt – über einen Preiswettbewerb zur Reduktion des Preises des Referenzarzneimittels führt. Ein Preiswettbewerb mit relevanter Preisreduktion des Referenz-Biologikums wird bereits bei geringem Marktanteil des Biosimilars beobachtet. Für TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und hGH-Biologika wurde festgestellt, dass die Preissenkung des Referenzarzneimittels den Marktanteil des Biosimilars bestimmt. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass regulatorische oder unternehmerische Entscheidungen, die zu einer starken Senkung des Preises des Referenzarzneimittels führen, den Markteintritt von Biosimilars verzögern oder sogar verhindern können.

Ein interessanter Befund ist, dass der Markteintritt eines Biosimilars nicht nur den Preis des Referenzarzneimittels beeinflusst, sondern auch das Preisniveau in der gesamten ATC-Gruppe, d. h. auch die Preise von Biologika, für die es noch kein Biosimilar gibt. Das Ausmaß der Preissenkung der gesamten Gruppe kann dabei ähnlich stark wie die Preissenkung des Referenzarzneimittels ausfallen.

Eine Analyse der ökonomischen Auswirkungen der Verfügbarkeit eines Infliximab-Biosimilars kommt unter der Annahme eines 30-prozentigen Preisvorteils zu dem Ergebnis, dass 2260 Patienten zusätzlich in Deutschland ohne zusätzliche Kosten mit Infliximab behandelt werden könnten (51).

# Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars

## Kontext der Empfehlungen

Seit 2006 sind Biosimilars in Deutschland verfügbar. Aktuell sind 35 Biosimilars zugelassen, 24 davon wurden bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. In den letzten Jahren zugelassene und im Zulassungsverfahren sich befindende Biosimilars referenzieren auf Biologika, die einen hohen Stellenwert im Behandlungsgeschehen haben. Für behandelnde Ärzte ist es für ihre Verordnungsentscheidungen wichtig, den therapeutischen Nutzen und die Risiken der Biosimilars im Vergleich zu ihren Referenzarzneimitteln korrekt bewerten zu können. In der Diskussion zum Einsatz von Biosimilars fällt auf, dass grundsätzliche Merkmale von Biologika, wie z. B. Mikroheterogenität und Immunogenität, neuerdings intensiv in den Fachmedien und auf Fachtagungen diskutiert und als vermeintliche Nachteile von Biosimilars im Vergleich mit den Referenzarzneimitteln interpretiert werden. Bei praktisch allen biologischen Arzneimitteln, die als Referenzarzneimittel dienen, fanden seit Markteinführung zahlreiche Änderungen des Herstellungsverfahrens statt, über die jedoch weder die Ärzteschaft noch die Patienten regelmäßig informiert wurden (12).

Die in den Verordnungsquoten erkennbare Zurückhaltung bei der Verordnung von Biosimilars wird vor allem begründet mit Unsicherheit hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit (vor allem in extrapolierten Indikationen), der Sicherheit (insbesondere aufgrund der potenziellen Immunogenität) und der Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel (3;18). Das häufig nur im Zusammenhang mit Biosimilars genannte, aber ebenso für unterschiedliche Chargen jedes Referenzarzneimittels gültige „Ähnlich-aber-nicht-identisch“-Prinzip trägt erheblich zur Verunsicherung sowohl der Ärzte als auch der Patienten bei (3).

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

Zur Unterstützung des Arztes bei der evidenzbasierten Therapie mit Biologika wurde in dem vorliegenden Leitfaden die Evidenz zu Biosimilars im Vergleich zu den Referenzarzneimitteln referiert. Nachfolgend werden die wesentlichen Fakten zusammengefasst und daraus Empfehlungen für die Behandlung mit biologischen Arzneimitteln abgeleitet.

## Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen

1. Biosimilars enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffes eines bereits in Europa zugelassenen biologischen Referenzarzneimittels. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ist belegt, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit entspricht (2).
2. Mikroheterogenität ist ein Kennzeichen aller biologischen Arzneimittel: Jede neue Charge eines Biologikums ist ähnlich, aber nicht identisch mit der vorherigen Charge. Für jede neue Charge und jede Änderung in der Produktion eines Biologikums muss gezeigt werden, dass das Arzneimittel in dem bei Zulassung definierten Bereich für Mikroheterogenität („Ähnlichkeit“) liegt.
3. Funktionell nicht relevante Unterschiede (Mikroheterogenität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels.

4. Extrapolation ist keine Zulassungsvereinfachung für Biosimilars, sondern ein wissenschaftlich begründeter Prozess zur Qualitätssicherung biologischer Referenzarzneimittel bei Produktionsänderungen, der auch auf Biosimilars angewendet wird.
5. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit „ähnlichen“ Versionen des gleichen Wirkstoffs – also unterschiedlichen Chargen des Referenzarzneimittels oder einem Biosimilar – zur Zunahme immunologisch bedingter Nebenwirkungen führt.
6. Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme wie z. B. schwere Nebenwirkungen aufgetreten. In zahlreichen Switch-Studien zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.
7. Der Markteintritt von Biosimilars führt zu einem Preiswettbewerb, der die Arzneimittelkosten der gesamten therapeutischen Gruppe reduzieren und erhebliche Kostenersparungen und besseren Zugang zu biologischer Therapie bewirken kann.

### Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars

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

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

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

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

# Anhang A

## Glossar

<b>Biologikum</b> (biologisches Arzneimittel, Biopharmazeutikum)	Arzneimittel, deren Wirkstoffe biologische Stoffe sind, die biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden.
<b>Biosimilar</b> (biosimilares Arzneimittel, USA: follow-on-biological)	Arzneimittel, deren arzneilich wirksamer Bestandteil strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem bereits in der EU zugelassenen Biologikum (Referenzarzneimittel) besitzt und eine identische pharmakologische Wirkung ausübt.
<b>Bioidenticals</b> (bioidentische Arzneimittel)	Arzneimittel, die in derselben Produktionsstätte im selben Herstellungsverfahren produziert werden und unter unterschiedlichen Fertigarzneimittelnamen durch unterschiedliche pU vertrieben werden.
<b>Referenzarzneimittel</b> (Originalarzneimittel, Originator, Innovator)	Bereits in der EU zugelassene Biologika, mit denen bei der Zulassung von Biosimilars eine ausreichende Ähnlichkeit belegt werden muss.
<b>Austauschbarkeit*</b> („Interchangeability“)	Die medizinische Praxis, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt <u>in jedem</u> beliebigen Patienten erzielt.
<b>Switch, Switching*</b>	Die Umstellung <u>eines bestimmten</u> Patienten durch den behandelnden <u>Arzt</u> von einem Arzneimittel auf ein anderes, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt.
<b>Substitution*</b>	Der <u>automatische</u> Austausch eines Arzneimittels gegen ein anderes durch den <u>Apotheker</u> bei der Abgabe in der Apotheke, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt, <u>ohne Wissen des Arztes</u> .

\*nach Kurki et al. 2017 (6)



## Switch-Studien mit Biosimilars

Inzwischen sind Daten aus zahlreichen Switch-Studien mit Cross-over-Design mit unterschiedlichen Biosimilars verfügbar (siehe Tabelle 10): 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.

Tabelle 10: Switch-Studien mit Biosimilars (Stand: 15.08.2017)

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
<b>Wachstumshormon</b>					
Laursen et al. (52)	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
Vahl et al. (53)	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
Jacobsen et al. (54)	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
Bidlingmaier et al. (55)	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
EMA (EPAR Valtropin®) (56)	2007	45 Patienten mit GH-Mangel	offene Extensionsphase der pivotalen Zulassungsstudie	Switch von Humatrope® auf Valtropin® (Biosimilar)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenzunahme, keine Sicherheitsprobleme
FDA (Medical Review zu Valtropin®) (57)	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
Romer et al. (58)	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
Stanhope et al. (59)	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
Fuhr et al. (60)	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

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
Fuhr et al. (60)	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 <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> ) und der Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; keine Sicherheitsprobleme
Farias et al. (61)	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 <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> ); keine Sicherheitsprobleme
Liedert et al. (62)	2010	30 gesunde Probanden	Cross-over-Studie	lyophilisierte Formulierung vs. flüssige Formulierung mit rhGH	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> ); keine Sicherheitsprobleme
Rashid et al. (63)	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
<b>Erythropoietin</b>					
Cheung et al. (64)	2000	24 gesunde Probanden	zwei doppelblinde Cross-over-Studien	zwei verschiedene Formulierungen von Epoetin alfa (Eprex®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> ); keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs
Togawa et al. (65)	2004	30 gesunde Probanden	offene, randomisierte Cross-over-Studie	zwei verschiedene Formulierungen von Epoetin alfa	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme
Smith et al. (66)	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 <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs; keine nADA
Wizemann et al. (67)	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
Cho et al. (68)	2009	12 gesunde Probanden	offene Cross-over-Studie	zwei Formulierungen von Epoetin beta	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs
Frei et al. (69)	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
Haag-Weber et al. (70)	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
Kim et al. (71)	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 <sub>max</sub> ) und der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sowie der Retikulozytenzahl; keine Sicherheitsprobleme; keine UE aufgrund des Switchs

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
Krivoshiev et al. (72)	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
Hörl et al.* (73)	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
<b>Filgrastim</b>					
Gatzemeier et al.* (74)	2009	240 Patienten mit NSCLC/ SCLC und Chemotherapie (80 im Switch-Arm)	randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, Switch nach dem 1. Zyklus	nach dem 1. Zyklus 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
Engert et al.* (75)	2009	92 Patienten mit NHL und Chemotherapie (29 im Switch-Arm)	randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, Switch nach dem 1. Zyklus	nach dem 1. Zyklus 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
Lubenau et al. (76)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (Anzahl der CD34 <sup>+</sup> -Zellen, absolute Neutrophilenzahl)
Lubenau et al. (77)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (Anzahl der CD34 <sup>+</sup> -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs
Waller et al. (78)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (Anzahl der CD34 <sup>+</sup> -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs
Gascon et al. (79)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (Anzahl der CD34 <sup>+</sup> -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs
Gascon et al. (79)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs
Gascon et al. (79)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (Anzahl der CD34 <sup>+</sup> -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs
Gascon et al. (79)	2010	24 gesunde Probanden	doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie	Neupogen® (Filgrastim) und ein Biosimilar mit Filgrastim (Zarzio®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und der PD (absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
Sörgel et al. (80)	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 <sub>max</sub> ) und der PD (Anzahl der CD34 <sup>+</sup> -Zellen, absolute Neutrophilenzahl); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; keine ADA
<b>Insulin glargin</b>					
EMA (EPAR Abasaglar®) (81)	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 <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
EMA (EPAR Abasaglar®) (81)	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 <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
EMA (EPAR Abasaglar®) (81)	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 <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
Rosenstock et al.* (82)	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 therapie-naiven und umgestellten Patienten (HbA <sub>1c</sub> -Werte, Nüchtern-glukosespiegel, Insulindosis, Hypoglykämierate, Gewichtsänderung)
EMA (EPAR Lisduna®) (83)	2016	24 gesunde Probanden	doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie	Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (MK-1293, Lisduna®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
EMA (EPAR Lisduna®) (83)	2016	109 gesunde Probanden	doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie	EU-Lantus® und US-Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (MK-1293, Lisduna®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
EMA (EPAR Lisduna®) (83)	2016	76 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie	Lantus® (Insulin glargin) und ein Biosimilar mit Insulin glargin (MK-1293, Lisduna®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
EMA (EPAR Lisduna®) (83)	2016	46 gesunde Probanden	doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie	zwei Formulierungen eines Biosimilars mit Insulin glargin (MK-1293, Lisduna®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
Linnebjerg et al. (84)	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 <sub>max</sub> ) und PD (maximale Glukose-Infusionsrate, Gesamtinfusionsvolumen); keine Sicherheitsprobleme
<b>Follitropin alfa</b>					
Wolzt et al. (85)	2015	32 gesunde Probanden	offene, randomisierte Cross-over-Studie	Gonal-f® und Bemfola®	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
Lammerich et al. (86)	2015	36 gesunde Probanden	offene Cross-over-Studie	Gonal-f® und Ovaleap®	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; keine ADA
<b>Infliximab</b>					
Kang et al.* (87)	2015	17 CED-Patienten, 8 mit CD (5 im Switch-Arm) und 9 mit UC (4 im Switch-Arm)	retrospektive Kohortenstudie	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	vergleichbares klinisches Ansprechen
Jung et al.* (88)	2015	110 CED-Patienten, 59 mit CD (27 im Switch-Arm) und 51 mit UC (9 im Switch-Arm)	retrospektive Kohortenstudie	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (CT-P13)	vergleichbares klinisches Ansprechen und Remission; die Rate der UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE war höher im Switch-Arm
Shin et al. (89)	2015	159 gesunde Probanden	randomisierte, einfach verblindete, dreiarmlige Cross-over-Studie	EU-Infliximab (Remicade®) und US-Infliximab und ein Biosimilar mit Infliximab (SB2)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare ADA-Raten
Park et al. (90)	2015	173 CED-Patienten, 95 mit CD (51 therapienaiv, 44 Switch), 78 mit UC (62 therapienaiv, 16 Switch)	offene prospektive Phase-IV-Studie (Postmarketingstudie)	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
Nikiphorou et al. (91)	2015	39 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (15 mit RA, 14 mit AS, 7 mit PA, zwei mit juveniler idiopathischer Arthritis, einer mit chronischer, reaktiver Arthritis)	offene, prospektive Studie; „Managed Switching Programm“ in Finnland	Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der von Patienten berichteten Ergebnisse („patient reported outcomes“, PRO), der Krankheitsaktivität und der Entzündungsmarker; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare Raten von ADA
Park et al. (92)	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
Yoo et al. (93)	2016	302 Patienten mit RA (144 im Switch-Arm)	offene Extensionsphase der pivotalen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (PLANETRA)	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

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
Sieczkowska et al. (94)	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
Gesce et al.* (95)	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 therapie-naïven Patienten, in der Woche 30 war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant; Infusionsreaktionen signifikant häufiger bei Switch-Patienten
Farkas et al.* (96)	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 Switchs; kein negativer Einfluss einer vorausgegangenen Anti-TNF-Therapie auf die Wirksamkeit des Biosimilars
Smits et al. (97)	2016	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
Dapavo et al. (98)	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
Hlavaty et al. (99)	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
Tanaka et al. (100)	2017	71 Patienten mit RA (33 im Switch-Arm)	offene, einarmige Extensionsstudie zur Evaluation der Langzeitsicherheit	Switch von Remicade® auf das Infliximab-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
Fiorino et al.* (101)	2017	547 Patienten, 313 mit CD, 234 mit UC, A: 311 therapie-naïv, 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
Razanskaite et al. (102)	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

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Studien-design	Switch / Intervention	Detailbeschreibung der Ergebnisse
Buer et al. (42)	2017	143 CED-Patienten, 99 mit CD, 44 mit UC	offene, prospektive Studie; „Managed Switching Programm“ in Norwegen	Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilar (Remsima®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsaktivität und in den CRP-, Hämoglobin- und Calprotectinspiegeln vor und nach dem Switch; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs
Kolar et al. (103)	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
Jørgensen et al. (NOR-SWITCH) (46)	2017	481 Patienten (240 im Switch-Arm), CD: 155 (77), UC: 93 (46), AxS: 91 (46), RA: 77 (38), PA: 30 (16), PS: 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
Glintborg et al.* (49)	2017	802 Patienten aus dem DAN-BIO-Register für biologischer Therapie rheumatoider Erkrankungen, RA: 403, AxS: 279, PA: 120	retrospektive Auswertung von Registerdaten	nichtärztlicher Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	keine Verschlechterung der Erkrankung oder Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
<b>Etanercept</b>					
Lee et al. (104)	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 <sub>max</sub> ) und der Rate an UE und ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
Lee et al. (105)	2017	48 gesunde Probanden	randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie	Enbrel® und ein Etanercept Biosimilar (SB4, Benepali®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und der Rate an UE und ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
von Richter et al. (106)	2017	54 gesunde Probanden	randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie	Enbrel® und ein Etanercept Biosimilar (GP2015)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und der Rate an UE und ADA; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
von Richter et al. (106)	2017	51 gesunde Probanden	offene, randomisierte Cross-over-Studie	zwei Formulierungen von Etanercept (Autoinjektor vs. Fertigspritzen)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> ) und der Rate an UE; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs; keine ADA
<b>Rituximab</b>					
EMA (EPAR Truxima®) (107)	2017	87 Patienten mit RA (20 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

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

ADA: Anti-Drug Antikörper; AS: ankylosierende Spondylitis; AxS: axiale Spondylarthritis; AUC: area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve); CD: Crohn's Disease (Morbus Crohn); CKD: chronische Nierenerkrankung; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung; C<sub>max</sub>: maxi-



male Wirkstoffkonzentration; GH: growth hormone (humanes Wachstumshormon); IGF-I: Insulin-like Growth Factor I; nADA: neutralisierende Anti-Drug Antikörper; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PA: Psoriasis-Arthritis; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; PS: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis; rhGH: recombinant human growth hormone (rekombinantes humanes Wachstumshormon); SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; SDS: standard deviation score (relative Angabe der Körpergröße in Bezug auf den Mittelwert und die Standardabweichung der Körpergröße einer Altersgruppe, einer Bevölkerungsgruppe oder Patientengruppe);  $t_{1/2}$ : Eliminationshalbwertszeit;  $t_{max}$ : Zeit bis zum Auftreten des Spitzenplasmaspiegels eines Wirkstoffs; UC: ulcerative colitis (Colitis ulcerosa); UE: unerwünschtes Ereignis

## Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU

Aufgrund der Patentabläufe vieler Biologika werden momentan diverse Biosimilars entwickelt, sodass in den nächsten Jahren mit zahlreichen Zulassungen zu rechnen ist (50;108). Einige davon sind in Tabelle 11 aufgeführt (Stand: April 2017). Die fünf Rituximab-Biosimilars (Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon® und Riximyo®) sowie ein Insulin lispro-Biosimilar (Insulin lispro Sanofi®) und das Etanercept-Biosimilar Erelzi® wurden bereits zugelassen. Für ein Adalimumab-Biosimilar besteht eine Zulassungsempfehlung („positive opinion“) des CHMP der EMA (Stand: 15.08.2017).

**Tabelle 11: Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU (50)**  
(kursiv: bereits zugelassene Arzneimittel)

Wirkstoff	Anwendung	Anzahl Anträge	Referenzarzneimittel (Zulassungsinhaber lt. EPAR)
Adalimumab	Immunsuppression	2	Humira® (AbbVie)
Bevacizumab	Antineoplastisches Mittel	2	Avastin® (Roche)
<i>Etanercept</i>	<i>Immunsuppression</i>	1	<i>Enbrel® (Amgen)</i>
Insulin glargin	Diabetes mellitus	1	Lantus® (Sanofi-Aventis)
<i>Insulin lispro</i>	<i>Diabetes mellitus</i>	1	<i>Humalog® (Lilly)</i>
Pegfilgrastim	Immunstimulanz	2	Neulasta® (Amgen)
<i>Rituximab</i>	<i>Antineoplastisches Mittel</i>	5	<i>MabThera® (Roche)</i>
Trastuzumab	Antineoplastisches Mittel	4	Herceptin® (Roche)

EPAR = European Public Assessment Report



# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACR20	20-prozentige Besserung des ACR-Ansprechens (American College of Rheumatology)
ADA	Anti-Drug Antibodies
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS20	20-prozentige Besserung der ASAS-Response-Kriterien bei axialer Spondyloarthritis
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Index zur Beurteilung des Ansprechens bei ankylosierender Spondylitis)
AUC	area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AxS	axiale Spondyloarthritis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Wirkstoffklassifikation
ATMP	advanced therapy medicinal products
CD	Crohn's Disease (Morbus Crohn)
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA)
CI	Konfidenzintervall
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
C <sub>max</sub>	maximale Wirkstoffkonzentration
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score (Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis)
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs (Basistherapeutika)
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factors (Granulozyten-kolonienstimulierende Wachstumsfaktoren)
GH	growth hormone (humanes Wachstumshormon)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBI	Harvey-Bradshaw-Index (Index zur Beurteilung von Aktivität und Schweregrad des Morbus Crohn)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
hGH	human growth hormone (humanes Wachstumshormon)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

Abkürzung	Erläuterung
ICH Q5E	ICH-Quality Guideline: Quality of Biotechnological Products
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
INN	International Nonproprietary Name
nADA	neutralisierende Anti-Drug Antibodies
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOR-SWITCH	Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab: a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial
NSCLC	non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PA	Psoriasis-Arthritis
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (Index zur Beurteilung von Ausbreitung und Schweregrad der psoriatischen Hautläsionen)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PD	Pharmakodynamik
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PK	Pharmakokinetik
PLANETAS	Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study
PLANETRA	A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RA	rheumatoide Arthritis
rhGH	recombinant human growth hormone (rekombinantes humanes Wachstumshormon)
RMP	Risk Management Plan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SCLC	small cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SDS	standard deviation score (relative Angabe der Körpergröße in Bezug auf den Mittelwert und die Standardabweichung der Körpergröße einer Altersgruppe, einer Bevölkerungsgruppe oder Patientengruppe)
TEAE	treatment-emergent adverse event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis)
$t_{\max}$	Zeit bis zum Auftreten des Spitzenplasmaspiegels
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
UC	ulcerative colitis (Colitis ulcerosa)
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

# Literatur

- 1 Schneider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 315-318.
- 2 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 23. Oktober 2014.
- 3 Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al.: Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-5117.
- 4 European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) (letzter Zugriff: 1. Juni 2017). London, 27. April 2017.
- 5 Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al.: Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-3196.
- 6 Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E et al.: Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83-91.
- 7 Europäische Union (EU): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlament und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF> (letzter Zugriff: 28.02.2017). Brüssel, 6. November 2001.
- 8 Johnson IS: Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983; 219: 632-637.
- 9 <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>. Letzter Zugriff: 15. August 2017.
- 10 Schiestl M, Stangler T, Torella C et al.: Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 310-312.
- 11 Müller-Berghaus J, Volkens P, Scherer J, Cichutek K: Besonderheiten bei der Regulierung biologischer Arzneimittel in der individualisierten Medizin. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 1538-1544.
- 12 Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z: Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 829-834.
- 13 Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, Jones GB: Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 527-540.
- 14 Pineda C, Castaneda Hernandez G, Jacobs IA et al.: Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. *BioDrugs* 2016; 30: 195-206.
- 15 Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al.: Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-1408.
- 16 Schellekens H: Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *J Nephrol* 2008; 21: 497-502.
- 17 Schellekens H: Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 797-799.
- 18 Schneider CK, Weise M: [Regulatory aspects of biosimilars. Myths and facts]. *Z Rheumatol* 2015; 74: 695-700.
- 19 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c). Letzter Zugriff: 28. Februar 2017.
- 20 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 22. Mai 2014.
- 21 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guideline. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Q5E: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). Genf, 18. November 2004.
- 22 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): ICH Topic Q5E Comparability of biotechnological/biological products. Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, Juni 2005.
- 23 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process non-clinical and clinical issues: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 19. Juli 2007.
- 24 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 18. Dezember 2014.
- 25 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 24. Mai 2012.
- 26 European medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 13. Dezember 2007.
- 27 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf) (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 30. Mai 2012.
- 28 Weise M: BfArM im Dialog: Biosimilars. Persönliche Kommunikation 2016; Empfänger: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
- 29 McCamish M, Woollett G: The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 405-417.
- 30 Braun J, Kudrin A: Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologics* 2016; 44: 257-266.

- 31 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 2032-2033.
- 32 Casadevall N, Edwards IR, Felix T et al.: Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. Expert Opin Biol Ther 2013; 13: 1039-1047.
- 33 Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK et al.: Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 63-72.
- 34 The INN crowd. Nat Biotechnol 2013; 31: 1055.
- 35 Food and Drug Administration (FDA): Nonproprietary Naming of Biological Products. Guidance for Industry: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf> (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). Januar 2017.
- 36 Gaur RK: Biosimilars: The naming puzzle. Indian J Pharmacol 2015; 47: 339.
- 37 <https://www.tga.gov.au/consultation/consultation-nomenclature-biological-medicines>. Letzter Zugriff: 15. August 2017.
- 38 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125). Letzter Zugriff: 1. Juni 2017.
- 39 Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html> (letzter Zugriff: 1. März 2017). 8. Dezember 2015.
- 40 Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H: The safety of switching between therapeutic proteins. Expert Opin Biol Ther 2012; 12: 1473-1485.
- 41 Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL: Real-life efficacy, immunogenicity and safety of biosimilar infliximab. Dig Dis 2017; 35: 101-106.
- 42 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 2016; 11: 297-304.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640?term=NOR+SWITCH&rank=1>. Letzter Zugriff: 1. März 2017.
- 46 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: 2304-23167.
- 47 Thimmaraju P, Rakshambikai R, al. FRE: Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility. GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative: <http://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility> (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative vom 1. Juni 2015.
- 48 Lemery SJ, Esteve FJ, Weise M: Biosimilars: here and now. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35: e151-157.
- 49 Grintborg 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.
- 50 QuintilesIMS: The impact of biosimilar competition in Europe: [http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017\\_V9.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf) (letzter Zugriff: 15. Juni 2017). London, Mai 2017.
- 51 Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R: The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima(R)) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. Advances in therapy 2015; 32: 742-756.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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 hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society 2000; 10: 93-98.
- 55 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006; 91: 2926-2930.
- 56 European Medicines Agency (EMA): Valtropin® – Soma tropin: EPAR-Scientific Discussion: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000602/WC500047158.pdf](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.
- 57 Food and Drug Administration (FDA): Valtropin®-Soma tropin: Drug Approval package-Medical Review: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/021905s000\\_MedR\\_P1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021905s000_MedR_P1.pdf) (Letzter Zugriff: 15. Juni 2017). Silver Spring, Stand: 19. April 2007.
- 58 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. Hormone research 2009; 72: 359-369.
- 59 Stanhope R, Sorgel F, Gravel P et al.: Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. J Clin Pharmacol 2010; 50: 1339-1348.
- 60 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.
- 61 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. Hormone research in paediatrics 2010; 73: 258-264.
- 62 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 clinical pharmacology 2010; 10: 14.
- 63 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. Biologics in therapy 2014; 4: 27-39.

- 64 Cheung WK, Natarajan J, Sanders M, Vercammen E: Comparative pharmacokinetics, safety, and tolerability after subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin formulated with different stabilizers. *Biopharmaceutics & drug disposition* 2000; 21: 211-219.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 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 nephrology* 2009; 10: 5.
- 70 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. *Clinical nephrology* 2009; 72: 380-390.
- 71 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.
- 72 Krivoshev S, Wizemann V, Czekański S et al.: Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Advances in therapy* 2010; 27: 105-117.
- 73 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. *Clinical nephrology* 2012; 78: 24-32.
- 74 Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediú 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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2009; 4: 736-740.
- 75 Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin 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. *Leukemia & lymphoma* 2009; 50: 374-379.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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](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.
- 82 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-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17: 734-741.
- 83 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](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.
- 84 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, obesity & metabolism* 2017; 19: 33-39.
- 85 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 Pharmacokinet* 2016; 41: 259-265.
- 86 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. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E* 2015; 13: 130.
- 87 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.
- 88 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. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015; 30: 1705-1712.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 Park W, Yoo DH, Jaworski J et al.: Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 25.

- 93 Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al.: A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANE-TRA study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 82.
- 94 Sieczkowska J, Jarzebicka D, Banaszkiwicz 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.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 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. *Modern rheumatology* 2017; 27: 237-245.
- 101 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.
- 102 Razanskaite V, Bettey M, Downey L et al.: Biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease: Outcomes of a managed switching programme. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 690-696.
- 103 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.
- 104 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.
- 105 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: Epub ahead of print.
- 106 von Richter O, Skerjanec A, Afonso M et al.: GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its auto-injector device with prefilled syringes. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 732-741.
- 107 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](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.
- 108 GaBI Journal – Generics and Biosimilars Initiative: Patent expiry dates for best-selling biologicals. *GaBI Journal* 2015; 4: 178-179.

## Anhang B

### Meldung von Nebenwirkungen

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Auf der Internetseite der AkdÄ ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)) finden Sie dafür einen Berichtsbogen, der auch regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird. Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit, einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung online zu melden.

Bei Biologika ist die alleinige Angabe der Wirkstoffbezeichnung (INN) für die gezielte Nachverfolgung von Nebenwirkungsmeldungen nicht ausreichend. Der Handelsname des jeweiligen Arzneimittels und, wenn möglich, die Chargenbezeichnung sollten angegeben werden, um die genaue Zuordnung jeder Meldung zu ermöglichen. Allerdings sollte die Meldung auch erfolgen, wenn diese Angaben nicht bekannt sind. In solchen Fällen wird die Nebenwirkung zumindest im Zusammenhang mit dem jeweiligen Wirkstoff erfasst und kann in zukünftige Nutzen-Risiko-Bewertungen einbezogen werden.

### Hinweis

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zur Zeit des Redaktionsschlusses entsprechen können. Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren und bleibt selbstverantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Autoren und Herausgeber übernehmen keine Verantwortung und keine daraus folgende Haftung für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem vorliegenden Leitfaden enthaltenen Informationen oder Teilen daraus entstehen.

### Verzeichnis der Autoren/Berater

Name	Fachrichtung
Dr. P.H. Stanislava Dicheva (Koordination)	Apothekerin
Dr. med. Katrin Bräutigam	Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. med. Kai Daniel Grandt	Facharzt für Innere Medizin – Gastroenterologie
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy	Fachärztin für Innere Medizin, Fachärztin für Pharmakologie – Klinische Pharmakologie
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig	Facharzt für Innere Medizin – Hämatologie und internistische Onkologie, Zusatzbezeichnung Transfusionsmedizin
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer	Facharzt für Klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
Dr. med. Thomas Stammschulte	Facharzt für Innere Medizin
Dr. med. Siegbert Walter, MPH	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

### Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig



## Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. P.H. Stanislava Dicheva, Berlin	Nein	Ja; · persönliches Honorar für einen Vortrag von MSD (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft</li> <li>· Mitglied der Gesellschaft für Arzneimittel-anwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Katrin Bräutigam, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Kai Daniel Grandt, Saarbrücken	Nein	Ja; <ul style="list-style-type: none"> <li>· Projektförderungen zum Thema Arzneimitteltherapie-sicherheit von der IKK Süd-west und der Knappschaft Bahn-See</li> <li>· Projektförderung zum Thema Arzneimitteltherapiesicher-heit von der Barmer GEK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Mitglied des Vorstandes der Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft</li> <li>· Gründungsmitglied und geschäftsführen-der Vorstand des Aktionsbündnis Patien-tensicherheit</li> <li>· Leiter des Arbeitskreises Arzneimitteltherapie-sicherheit des Bundesverbandes Deut-scher Internisten</li> <li>· Leiter des wissenschaftlichen Beirats der RpDoc Solutions</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie</li> <li>· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin</li> <li>· Mitglied des Arbeitskreises Pharmakovi-gilanz des Bundesgesundheitsministe-riums</li> <li>· Mitglied der WHO Expertengruppe „Research on Patient Safety“ der World Alliance for Patient Safety</li> <li>· Berater und Gutachter für medizinische Fachzeitschriften, das Institut für Medi-zinische und Pharmazeutische Prüfungs-fragen (IMPP) Mainz, das Bundesminis-terium für Gesundheit, die Deutsch-Israelische Gesellschaft, das International Medication Safety Network (IMSN) und die WHO – World Alliance for Patient Safety</li> </ul>	Nein	Nein



Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied der Gesellschaft für Toxikologie</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin	Nein	Ja; <ul style="list-style-type: none"> <li>• persönliche Honorare für Vorträge zu gesundheitspolitischen Themen von ZENO und RS Medical Consult</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</li> <li>• Mitherausgeber und Mitglied der Schriftleitung für „DER ARZNEIMITTELBRIEF“</li> <li>• Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Techniker Krankenkasse</li> <li>• Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Central Krankenversicherung</li> <li>• Mitglied des Management Boards der Europäischen</li> <li>• Mitglied im Beirat des ÄZQ</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied des Vorstandes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie</li> <li>• Mitglied des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin</li> <li>• Mitglied der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie</li> <li>• Mitglied der amerikanischen Gesellschaft für Nephrologie (ASN)</li> <li>• Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat Mayo-Clinic-Gesundheitsbrief</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin	Nein	Ja; <ul style="list-style-type: none"> <li>• persönliche Honorare für Vorträge bei Fortbildungsveranstaltungen von Ärztekammern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin</li> <li>• Mitglied International Society of Pharmacovigilance</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Siegbert Walter, MPH, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie</li> </ul>	Nein	Nein

## Impressum

1. Auflage 2017, Version 1.1

### Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
vertreten durch den Vorstand

### Redaktionsschluss

15. August 2017

### Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pacht

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

### Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Telefon: 030 400456-500  
Telefax: 030 400456-555  
E-Mail: sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Berlin 2017



