Arbeitsgemeinschaft
pro biosimilars

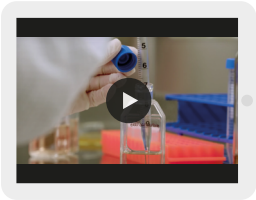
Versorgungsfokus
ONKOLOGIE

mit einem Beitrag von Dr. Stanislava Dicheva-Radev
und Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

2019

Unser YouTube-Video

BIOSIMILARS IN DER ONKOLOGIE



Inhaltliche Konzeption

Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars

www.probiosimilars.de

www.twitter.com/probiosimilars

www.youtube.com

Herausgeber

Pro Generika e. V. | Unter den Linden 32–34 | 10117 Berlin

Tel. +49 30 8161609-0 | info@progenerika.de | www.progenerika.de

Gestaltung

www.tack-design.de

Versorgungsfokus

ONKOLOGIE

mit einem Beitrag von
Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig,
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorwort

10 JAHRE BIOSIMILARS IN DER ONKOLOGIE: ESSENZIELL FÜR PATIENTEN, ÄRZTE UND DAS GESUNDHEITSSYSTEM

Dr. Thorsten Pisch,
Senior Manager Biosimilars

Seit mittlerweile über 10 Jahren sind Biosimilars des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF, Filgrastim) in der Supportivmedizin in Deutschland verfügbar. G-CSF, ein Peptidhormon, das zu den Zytokinen zählt, war 2008 Pionier der Biosimilars und ist schon jahrelang bei Patienten und Ärzten etabliert und in der Versorgungslandschaft angekommen. Filgrastim war wesentlich für den Erfolg der Biosimilars insgesamt. Auch Biosimilars in Rheumatologie und Gastroenterologie, darunter Infliximab und Etanercept, konnten weiteres Vertrauen in Biosimilars schaffen. Der Patentablauf von Humira® im Jahr 2018, dem umsatzstärksten Arzneimittel der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie die Einführung der mittlerweile fünf Adalimumab-Biosimilars sind weitere Meilensteine in der Erfolgsgeschichte der Biosimilars.

Inzwischen sind auch zwei Biosimilars in der Antitumortherapie etabliert. Der monoklonale Antikörper (Mab) Rituximab ist seit 2017 und der Mab Trastuzumab seit 2018 als Biosimilar am deutschen Markt verfügbar. Das zunehmende Vertrauen zeigt sich an den Versorgungsanteilen von bereits über 70 % bei Rituximab-Biosimilars und über 50 % bei Trastuzumab-Biosimilars nach nur wenigen Jahren bzw. Monaten. Seit Ende 2018 sind zudem Pegfilgrastim-Biosimilars, die pegylierten Filgrastim-Varianten der zweiten Generation, auf dem Markt.

Was bedeuten nun 10 Jahre Biosimilars in der Onkologie? Sie stehen für 10 Jahre kostengünstigere Versorgung bei gleicher Therapiequalität. Und das bei einem stetig wachsenden Vertrauen bei Patienten und Ärzten und kontinuierlich wachsenden Versorgungsanteilen. Weiteren Rückenwind bekommen die Biosimilars durch die aktuelle Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die darauf hinweist, dass Biosimilars aufgrund der behördlichen Zulassungsanforderungen an Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bei Beginn einer Behandlung und beim sogenannten Switch ebenso eingesetzt werden können wie die Referenzarzneimittel[1]. Die zentrale Rolle der Therapieentscheidung muss allerdings beim Arzt bleiben. „Der Arzt im Zentrum", dieses Ergebnis zeigt auch eine aktuelle Ärzteumfrage, die von der AG Pro Biosimilars zusammen mit DocCheck durchgeführt hat (S. 38).

Bis zum heutigen Tag (Stand Mai 2019) sind zwei Epoetin-, fünf Filgrastim-, zwei Rituximab-, fünf Trastuzumab- und drei Pegfilgrastim-Biosimilars auf dem deutschen Markt verfügbar:

– Epoetin, seit 2007 als Biosimilar verfügbar, Referenzarzneimittel Erypo®. Hormon, Analogon zu Erythropoietin (EPO, Epoetin), welches als Glykoprotein die Erythropoese (Bildung von Erythrozyten) reguliert und u.a. bei Anämie infolge einer Chemotherapie eingesetzt wird.

- Filgrastim, seit 2008 als Biosimilar verfügbar, Referenzarzneimittel Neupogen®. Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Peptidhormon, welches zu den Zytokinen zählt und unter anderem die Bildung von Granulozyten stimuliert und zur Behandlung von Neutropenien im Zusammenhang mit einer Chemotherapie eingesetzt wird.

- Rituximab, seit 2017 als Biosimilar verfügbar, Referenzarzneimittel Mabthera®. Monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenprotein CD20 von B-Zellen und wird u.a. bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis eingesetzt.

- Trastuzumab, seit 2018 als Biosimilar verfügbar, Referenzarzneimittel Herceptin®. Monoklonaler Antikörper gegen den sogenannten humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) beim Mammakarzinom.

- Pegfilgrastim, seit 2018 als Biosimilar verfügbar, Referenzarzneimittel Neulasta®. PEGyliertes Filgrastim (siehe oben). Aufgrund der Pegylierung besitzt es im Vergleich zu Filgrastim eine längere Halbwertszeit.

Zahlreiche weitere onkologische Biosimilars befinden sich im EMA-Zulassungsverfahren oder sind bereits durch die EMA zugelassen und werden in den nächsten Jahren voraussichtlich in die Versorgung kommen, darunter auch Bevacizumab.

Der Ihnen hier vorliegende „Versorgungsfokus Onkologie" soll einen Überblick über die vielfältigen Themen der Biosimilars in der Onkologie geben. Besonders hervorzuheben ist dabei der Gastbeitrag von Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig und Frau Dr. Stanislava Dicheva-Radev von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Sie informieren wissenschaftlich fundiert über 12 Jahre Erfahrung mit Biosimilars und gehen in diesem Zusammenhang u. a. auf Zulassung, Akzeptanz, Extrapolation, Nocebo und vieles mehr ein.

[1] https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf

10 FAKTEN ZU BIOSIMILARS

1
Ein Biosimilar ist ein Folgeprodukt eines ehemals patentgeschützten Biopharmazeutikums.

2
Biosimilars müssen für ihre Zulassung deutlich umfangreichere Nachweise erbringen als Generika.

3
Ein zugelassenes Biosimilararzneimittel ist genauso wirksam und sicher wie das Referenzarzneimittel.

4
Das zentralisierte Zulassungsverfahren bei der EMA gewährleistet den hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandard der zugelassenen Biosimilars.

5
Die Zulassung durch die EMA ist ein »Gütesiegel«, auf das sich Ärzte und Patienten verlassen können.

6

Ein Biosimilar ist in der Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit absolut vergleichbar zum Originalwirkstoff.

7

Biosimilars gleichen der Referenzarznei in dem Maße, wie sich unterschiedliche Chargen der Referenzarznei untereinander gleichen.

8

Biosimilars können zu einer bedarfsgerechten Versorgung der Patientinnen und Patienten mit modernen Biopharmazeutika beitragen.

9

Biosimilars sind eine Möglichkeit, Wettbewerb zu den teuren Biopharmazeutika zu generieren.

10

Wo immer möglich, sollte aus Kostengründen das Biosimilar eingesetzt werden.

Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig,
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

BIOSIMILARS IN DER HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE

Biologika und Biosimilars

Biologika sind Arzneimittel, deren Wirkstoffe biologische Stoffe sind, die biologischen Ursprungs sind, oder die aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden. Biochemisch sind das vor allem Zellen, Proteine oder Nukleinsäuren (RNA, DNA), die pharmakologisch unter anderem als Impfstoffe, monoklonale Antikörper, Blutprodukte und Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) eingesetzt werden. In der Hämatologie und Onkologie kommt heute eine breite Palette biologischer Arzneimittel zum Einsatz in der supportiven, palliativen oder kurativen Behandlung maligner Erkrankungen (z. B. monoklonale Antikörper, G-CSF).

Die Mehrzahl der therapeutisch eingesetzten Biologika sind rekombinante Proteine, die in lebenden Organismen oder Zellen durch gezielte Eingriffe ins Genom gentechnisch hergestellt werden. Dazu gehören derzeit 272 Arzneimittel mit 221 Wirkstoffen[1]. Sie sind große, komplexe Moleküle, deren vollständige Charakterisierung schwierig bzw. unmöglich ist. Dies hat zur Folge, dass solche Moleküle eine inhärente Variabilität aufweisen infolge posttranslationaler Modifikationen (z. B. Glykosylierung) oder veränderter sekundärer, tertiärer und quartärer Strukturen (Proteinfaltung und Protein-Protein-Interaktionen)[2]. Im Gegensatz zu kleinmolekularen chemischen Arzneimitteln können Biologika

daher aufgrund ihrer Eigenschaften nicht identisch „nachgebaut" werden. Die Nachahmer-Arzneimittel von Biologika nach Ablauf ihrer Patente bzw. anderer Schutzrechte werden Biosimilars genannt. Der Begriff "Biosimilar" beschreibt ein gentechnisch hergestelltes Arzneimittel, dessen arzneilich wirksamer Bestandteil eine strukturelle, biotechnologisch ähnliche (biosimilare) Variante eines bereits in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Biologikums (Referenzarzneimittel) ist und eine identische pharmakologische Wirkung im menschlichen Körper ausübt [3].

Die Zulassung von Biosimilars erfolgt deutlich anders als die von Generika. Bei Biosimilars sind dafür neben dem vollständigen Dossier zur Arzneimittelqualität auch Daten aus präklinischen und klinischen Studien zwingend erforderlich. In einem umfassenden Vergleichbarkeitsprogramm („Comparability exercise"), für das die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) insgesamt 15 Leitlinien entwickelt hat, muss belegt werden, dass zwischen dem potenziellen Biosimilar und dem Referenzarzneimittel keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf Struktur, pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit inklusive Immunogenität bestehen [3,4].

Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?

Der verstärkte Einsatz von Biosimilars in der klinischen Praxis in Deutschland kann die Kosten der Behandlung mit Biologika senken und somit deutliche Kosteneinsparungen für die solidarisch finanzierte Krankenversicherung erzielen. Die Verordnung von Biosimilars in Deutschland – und damit ihre Akzeptanz in der klinischen Praxis – zeigt jedoch große Unterschiede zwischen den einzelnen biosimilarfähigen Wirkstoffen und zudem auch große regionale Unterschiede, ohne dass dafür objektive Gründe vorliegen [5].

Der verstärkte Einsatz von Biosimilars in der klinischen Praxis kann die Kosten der Behandlung mit Biologika senken.

Bislang wurden keine Daten veröffentlicht, die Nachteile hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung von Biosimilars aufzeigen.

Bislang wurden keine Daten veröffentlicht, die Nachteile hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung von Biosimilars aufzeigen. Dennoch werden immer wieder Bedenken gegen die Biosimilars geäußert in Bezug auf ihre Qualität, Wirksamkeit (vor allem wenn Extrapolation bei der Zulassung zur Anwendung kommt), Sicherheit (insbesondere Immunogenität) und Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel [2,6,7]. Diese Bedenken scheinen umso größer zu sein, je akut lebensbedrohlicher die Erkrankung ist, bei der die Biosimilars zum Einsatz kommen sollen. Aber sind diese Bedenken tatsächlich berechtigt?

Das vollständige Dossier zur pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels bildet bei Biosimilars die Basis des maßgeschneiderten Vergleichbarkeitsprogramms. Durch umfassende physikalisch-chemische und biologische Charakterisierung wird dabei der Nachweis erbracht, dass die strukturelle Variabilität zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel nicht klinisch relevant ist. Darauf aufbauend erfolgt die Durchführung klinischer Studien, um im direkten Vergleich auch in Bezug auf Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität die Ähnlichkeit festzustellen. Laut EMA ist das Ziel des klinischen Studienprogramms, „eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie beim Referenzarzneimittel nachzuweisen, und nicht den Patientennutzen an sich, der bereits für das Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde“ [8-10]. Dafür müssen die klinischen Studien in einer Patientenpopulation durchgeführt werden, die ausreichend homogen und sensitiv ist, um Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt erkennen zu lassen. Für die Zulassung als Biosimilar müssen die Darreichungsform, die Stärke, die Dosis, das Dosierungsschema und der Applikationsweg mit denen des Referenzarzneimittels übereinstimmen.

Klinische Studien zur Zulassung von Biosimilars werden in der Regel nur in einer oder zwei der Indikationen des Referenzarzneimittels durchgeführt. Wenn in einer sensitiven Indikation die Biosimilarität mit dem Referenzarzneimittel in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität nachgewiesen wurde, verzichtet die EMA auf die Durchführung klinischer Studien in anderen Indikationen und erlaubt die Extrapolation. Durch Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten („Gesamtheit der Evidenz") vom Biosimilar auf das Referenzarzneimittel erfolgt dann die Zulassung des Biosimilars für weitere Indikationen des Referenzarzneimittels, in denen keine klinischen Studien durchgeführt wurden. Eine Extrapolation ist nur dann möglich, wenn der relevante Wirkmechanismus und die Zielrezeptoren in allen Indikationen gleich sind. Wenn der Wirkmechanismus komplex ist und/oder mehrere Rezeptoren oder Bindungsstellen umfasst, deren Beteiligung je nach Indikation unterschiedlich sein kann, können zusätzliche Daten (z. B. In-vitro-Funktionstests oder In-vivo-Pharmakodynamikstudien) erforderlich sein, um sicherzustellen, dass zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel auch in den extrapolierten Indikationen keine relevanten Unterschiede bestehen. Auch wenn die Extrapolation für das Biosimilar-Konzept unerlässlich ist, sind die wissenschaftlichen Grundsätze der Extrapolation, die hier zur Anwendung kommen, keine Sonderregelung bzw. Zulassungsvereinfachung nur für Biosimilars, da sie auch herangezogen werden, um die Vergleichbarkeit nach Änderungen im Herstellungsprozess von Biologika sicherzustellen oder neue Darreichungsformen bzw. Formulierungen mit einem anderen Applikationsweg zuzulassen[11,12]. Bislang sind keine Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit bei Biologika oder Biosimilars in Europa aufgetreten, bei denen Extrapolation zur Anwendung kam.

Die Sicherheit von Biosimilars wird durch ihr Nebenwirkungsprofil und ihre Immunogenität charakterisiert.

Die Sicherheit von Biosimilars wird durch ihr Nebenwirkungsprofil und ihre Immunogenität charakterisiert. In den klinischen Studien im Rahmen der Zulassung von Biosimilars werden die Art, der Schweregrad und die Häufigkeit von Nebenwirkungen im direkten Vergleich zum Referenzarzneimittel evaluiert. Dabei dürfen keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt werden. Alle Biologika – und damit auch Biosimilars – haben aufgrund ihrer Molekülgröße und komplexen Struktur ein immunogenes Potenzial und können immunvermittelte Reaktionen wie Hypersensitivitätsreaktionen, Infusionsreaktionen, Anaphylaxie oder Wirkverlust im menschlichen Körper auslösen. Meist handelt es sich dabei um schwache Immunreaktionen, die keine negativen Auswirkungen auf den Patienten zeigen. In seltenen Fällen kann es zu schweren Nebenwirkungen kommen[13-15].

Die Immunogenität eines Arzneimittels ist abhängig von Behandlungsfaktoren wie Wirkmechanismus, Applikationsweg, Häufigkeit und Dauer der Behandlung, von Patientenfaktoren wie Art und Stadium der Erkrankung, Funktionalität des Immunsystems, Komedikation, Komorbiditäten, vorausgegangene Exposition und Sensitivierung und genetische Faktoren sowie schließlich auch von Arzneimittelfaktoren wie Expressionssystem, posttranslationale Modifikationen, Verunreinigungen, Kontaminationen und Proteinaggregierungen. Die Immunogenität biotechnologisch hergestellter Arzneimittel wird insbesondere durch das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff („Anti-Drug-Antibodies", ADA) charakterisiert. Solche Antikörper können durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Toxizität die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels beeinträchtigen. Daher werden sie im Rahmen der Zulassung von Biologika und Biosimilars grundsätzlich untersucht. Bei Biosimilars wird auch untersucht, ob die Inzidenz

sowie die Ausprägung solcher Antikörper mit denen unter dem Referenzarzneimittel vergleichbar sind[14,16,17].

Jede neue Charge eines Biologikums ist aufgrund der Mikrovariabilität biologischer Moleküle strukturell abweichend von der Charge davor und von der Charge danach. Den Patienten ist dies in der Regel weder bekannt noch bewusst. Sofern bei einer Charge keine Qualitätsprobleme auftreten, ist die fortlaufende Behandlung mit „ähnlichen" Versionen des gleichen Arzneimittels – also mit unterschiedlichen Chargen eines Biologikums – völlig unproblematisch und entspricht der gängigen Praxis seit Jahrzehnten, ohne dass es zur Zunahme der Immunogenität bzw. der Nebenwirkungen geführt hätte. Zudem erfolgen bei allen Biologika während ihres Lebenszyklus mehrfach Änderungen des Herstellungsverfahrens, die entsprechend dazu führen, dass das Arzneimittel vor der Änderung bzw. das danach strukturell voneinander abweichen. Ärzten und Patienten sind solche Änderungen in der Regel nicht bekannt. Keine dieser zahlreichen Änderungen hat eine Erhöhung der Immunogenität oder das Auftreten neuer, unbekannter, schwerwiegender Nebenwirkungen bedingt. Objektiv betrachtet beweist dies, dass Bedenken bezüglich der Sicherheit und Immunogenität von Biosimilars nicht berechtigt sind[4,18].

Jede neue Charge eines Biologikums ist aufgrund der Mikrovariabilität biologischer Moleküle strukturell abweichend von der Charge davor und von der Charge danach.

Biosimilars in hämatologischen und onkologischen Indikationen

Die Verfügbarkeit von Biologika hat die Behandlung schwerer Erkrankungen vor allem in der Rheumatologie, Dermatologie, Gastroenterologie, Hämatologie und Onkologie wesentlich verändert. Dies gilt vor allem für die monoklonalen Antikörper, die seit Ende der 1990er Jahre in der Onkologie eingesetzt werden und die Therapieergebnisse sowohl bei hämatologischen Systemerkrankungen (z. B.

Monoklonale Antikörper werden seit Ende der 1990er Jahre in der Onkologie eingesetzt.

Rituximab bei malignen Lymphomen) als auch bei soliden Tumoren (z. B. Trastuzumab beim Mammakarzinom) deutlich verbessert haben.

Die Verfügbarkeit von Biosimilars – also von therapeutisch gleichwertigen, aber kostengünstigeren Alternativen zu den Biologika – kann beispielsweise in der Hämatologie und Onkologie die Kosten der medikamentösen Behandlung deutlich reduzieren. Die Patente vieler Biologika, die bei onkologischen Erkrankungen eingesetzt werden, sind bereits abgelaufen oder werden in den nächsten Jahren ablaufen, sodass Ärzten eine ständig steigende Anzahl von Biosimilars zur Verfügung stehen wird[19].

Bis zum 31.12.2018 wurden insgesamt 54 Biosimilars in der EU zugelassen.

Das erste Biosimilar mit dem Wirkstoff Somatropin wurde 2006 in der EU zugelassen. Biosimilars werden seit mehr als zwölf Jahren in Europa eingesetzt. Bis zum 31.12.2018 wurden insgesamt 54 Biosimilars in der EU zugelassen, darunter 24 Biosimilars zu fünf monoklonalen Antikörpern (mAbs). Aktuell zugelassen sind 29 Biosimilars, die in hämatologischen und onkologischen Indikationen zum Einsatz kommen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Zugelassene Biosimilars mit Anwendung in der Onkologie und Hämatologie (Stand 31.12.2018, Quelle: EMA)

Biosimilar	INN	Zulassungsinhaber*	Referenzarzneimittel	Zulassung in der EU**
Epoetine				
Abseamed®	Epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter	Eprex®/Erypo®	2007
Binocrit®	Epoetin alfa	Sandoz	Eprex®/Erypo®	2007
Epoetin alfa Hexal®	Epoetin alfa	Hexal	Eprex®/Erypo®	2007
Retacrit®	Epoetin zeta	Hospira	Eprex®/Erypo®	2007
Silapo®	Epoetin zeta	Stada	Eprex®/Erypo®	2007

Biosimilar	INN	Zulassungs-inhaber*	Referenz-arzneimittel	Zulassung in der EU**
Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren (G-CSF)				
Tevagrastim®	Filgrastim	Teva	Neupogen®	2008
Ratiograstim®	Filgrastim	Ratiopharm	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal®	Filgrastim	Hexal	Neupogen®	2009
Zarzio®	Filgrastim	Sandoz	Neupogen®	2009
Nivestim®	Filgrastim	Hospira	Neupogen®	2010
Grastofil®	Filgrastim	Apotex	Neupogen®	2013
Accofil®	Filgrastim	Accord	Neupogen®	2014
Pelgraz®	Pegfilgrastim	Accord	Neulasta®	2018
Pelmeg®	Pegfilgrastim	Cinfa Biotech	Neulasta®	2018
Ziextenzo®	Pegfilgrastim	Sandoz	Neulasta®	2018
Udenyca®	Pegfilgrastim	ERA Consulting	Neulasta®	2018
Fulphila®	Pegfilgrastim	Mylan	Neulasta®	2018
Monoklonale Antikörper				
Truxima®	Rituximab	Celltrion	MabThera®	2017
Rixathon®	Rituximab	Sandoz	MabThera®	2017
Riximyo®	Rituximab	Sandoz	MabThera®	2017
Blitzima®	Rituximab	Celltrion	MabThera®	2017
Ritemvia®	Rituximab	Celltrion	MabThera®	2017
Rituzena®	Rituximab	Celltrion	MabThera®	2017
Ontruzant®	Trastuzumab	Samsung Bioepis	Herceptin®	2017
Herzuma®	Trastuzumab	Celltrion	Herceptin®	2018
Kanjinti®	Trastuzumab	Amgen	Herceptin®	2018
Ogivri®	Trastuzumab	Mylan	Herceptin®	2018
Trazimera®	Trastuzumab	Pfizer	Herceptin®	2018
Mvasi®***	Bevacizumab	Amgen	Avastin®	2018

INN
International Non-Proprietary Name

EU
Europäische Union

*
Zulassungsinhaber nach dem Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR)

**
Quelle: http://ec.europa.eu/ealth/documents/community-register/html/index_en.htm

***
in Deutschland noch nicht verfügbar

Nicht alle zugelassenen Biosimilars sind jedoch auf dem deutschen Markt erhältlich. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, dass sogenannte Duplikatzulassungen erteilt werden. Im Rahmen eines Co-Marketings vertreiben dabei zwei oder mehrere pharmazeutische Unternehmer dasselbe Biosimilar unter verschiedenen Namen („Zweitmarke")[20]. Solche Arzneimittel werden Bioidenticals genannt, weil der Wirkstoff im selben Verfahren in derselben Produktionsstätte hergestellt wird und damit identisch ist. Bei den Biosimilars in Tabelle 2 ist das bei folgenden Biosimilars der Fall[20]:

- Abseamed®, Binocrit® und Epoetin alfa Hexal®
- Retacrit® und Silapo®
- Accofil® und Grastofil®
- Zarzio® und Filgrastim Hexal®
- Tevagrastim® und Ratiograstim®
- Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena® und Truxima®
- Riximyo® und Rixathon®.

Die grau geschriebenen sind in Deutschland nicht verfügbar, weil sie teilweise unterschiedliche Indikationen tragen.
Der Nachweis der Biosimilarität stellt für Biosimilars in onkologischen Indikationen eine besondere Herausforderung dar aufgrund:

- des Fehlens zuverlässiger pharmakodynamischer Marker zum zeitnahen Beleg der Wirksamkeit;
- der nicht immer möglichen Unterscheidung zwischen Behandlungserfolg und Krankheitsprogression;
- der Anwendung von Kombinationstherapien und
- der erheblichen Heterogenität hämatologischer Systemerkrankungen und solider Tumoren[21].

Vor allem für onkologische Biosimilars bestehen bezüglich der klinischen Studien, die vor der Marktzulassung durchgeführt werden müssen, daher drei große Herausforderungen: die Auswahl der Patientenpopulation, die Auswahl der Studienendpunkte und die Extrapolation[9]. Das Ziel dieser Studien ist es, relevante Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt auszuschließen. Neben der ausreichend sensitiven und homogenen Patientenpopulation sind die Endpunkte so auszuwählen, dass es möglich ist, produktbezogene – arzneimittel- und wirkstoffbedingte – Unterschiede zuverlässig aufzudecken. So stellen z. B. metastasierte onkologische Erkrankungen nicht immer eine ausreichend sensitive und homogene Population für die Evaluation onkologischer Biosimilars dar, da sie eine erhebliche Heterogenität infolge von Vorbehandlungen, Krankheitslast, Komorbiditäten, Lokalisation der Metastasierung und molekulargenetischen Aberrationen der Tumorzellen aufweisen[22]. Patienten mit metastasierten Erkrankungen sind zudem häufig immunsupprimiert und haben aufgrund vorausgegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie ein höheres Risiko für die Entwicklung sekundärer Krebserkrankungen. Patienten mit nicht metastasierten Krebserkrankungen sind in der Regel die sensitivere und homogenere Population für klinische Studien mit onkologischen Biosimilars[9,22,23].

Die Zulassungsstudien der Phase III der aktuell zugelassenen Trastuzumab-Biosimilars sind in Tabelle 2 dargestellt. Alle fünf wurden in denselben Indikationen zugelassen: Brustkrebs im Frühstadium, metastasierter Brustkrebs und metastasierter Magenkrebs[24-28]. Die Phase-III-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der potenziellen Trastuzumab-Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel

Herceptin® wurden vorwiegend bei Frauen mit neu diagnostiziertem HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium durchgeführt. Als primäre Endpunkte wurden dabei die pathologisch nachgewiesene komplette Ansprechrate (pCR) und die Gesamtansprechrate (ORR) evaluiert (Tabelle 2). Dies wird häufig als Grund für Bedenken bezüglich der Wirksamkeit der Biosimilars angegeben, da es sich hierbei um sogenannte Surrogatendpunkte und nicht um harte klinische Endpunkte handelt. Biologika sollen bei soliden Tumoren oder hämatologischen Systemerkrankungen direkt das Überleben der Patienten verlängern. Die Bedenken vieler Onkologen und Hämatologen bezüglich Biosimilars, die in klinischen Studien nicht direkt eine Verlängerung des Überlebens gezeigt haben, sondern nur Endpunkte wie beispielsweise ORR und pCR positiv beeinflussen, die nicht immer mit Überlebensendpunkten korrelieren, sind nachvollziehbar[29]. Die heute allgemein etablierten Endpunkte für den Nachweis der Wirksamkeit neuer Arzneimittel bei onkologischen Indikationen – z. B. progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben – sind aber nicht optimal zum Nachweis der Biosimilarität geeignet, da sie durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden können, die nicht auf Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel zurückzuführen sind: z. B. Tumorlast, Krankheitszustand, frühere Behandlungen[29-31]. Die EMA empfiehlt daher die pCR und die ORR als bevorzugte Wirksamkeitsendpunkte für klinische Studien mit Biosimilars bei malignen Erkrankungen, da bei diesen Surrogatendpunkten eine Verzerrung durch vorausgegangene Behandlungen und Tumorlast weniger wahrscheinlich ist als bei harten Überlebensendpunkten[8]. Dies ist dann zulässig, wenn Studien mit Biosimilars auf einer guten Evidenz aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dem Referenzarzneimittel aufbauen, für das bereits die Überlebensvorteile ausreichend belegt sind.

Tabelle 2: Phase-III-Studien der Trastuzumab-Biosimilars*

Biosimilar	Phase-III-Studie Population (mit HER2-Überexpression)	Primärer Endpunkt	Anzahl der Patienten (Biosimilar-Arm/ Herceptin-Arm)
Ontruzant®	Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs	pCR	875 (437/438)
Herzuma®	Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium	pCR	549 (271/278)
Kanjinti®	Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium	pCR	696 (358/338)
Ogivri®	Patienten mit metastasiertem Brustkrebs	ORR	500 (272/228)
Trazimera®	Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium	ORR	707 (352/355)

pCR
pathologisch nachgewiesene komplette Ansprechrate

ORR
Gesamtansprechrate

*
Quelle: Europäische öffentliche Beurteilungsberichte (EPAR), verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%25253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine_en

Alle Biosimilars von Trastuzumab wurden in allen Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen, obwohl klinische Studien nur in jeweils einer Indikation durchgeführt wurden. Dabei kam das Verfahren der Extrapolation zur Anwendung, das bei Biosimilars nur dann zulässig ist, wenn die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in einer Indikation belegt wurden und der Wirkmechanismus in dieser Indikation und in den restlichen Indikationen derselbe ist. Die Extrapolation klinischer Daten zu Sicherheit und Immunogenität ist nur von einer homogenen und nicht immunsupprimierten Population zu einer weniger homogenen und immunsupprimierten Population zulässig. Dieser Ansatz unterstützt die Erkennung potenzieller produktbezogener Unterschiede und minimiert das Risiko für unvorhersehbare Immunreaktionen. Daher wird die Extrapolation klinischer Daten für Biosimilars in onkologischen Indikationen nur aus der adjuvanten oder neoadjuvanten Situation auf die Behandlung von fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankungen

befürwortet. Es wird befürchtet, dass das metastasierte Stadium keine angemessene Auswertung von Signalen zur Immunogenität erlaubt, da viele Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen immunsupprimiert sind. Die Extrapolation von Daten aus klinischen Studien im metastasierten Stadium auf die adjuvante Behandlung könnte daher ein erhöhtes Risiko unvorhersehbarer Immunreaktionen bedingen, die die Wirksamkeit verringern und das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen könnten [9,32].

Klinische Studien mit Trastuzumab im metastasierten Stadium waren aus Sicht der EMA zur Evaluation der Biosimilarität trotzdem akzeptabel, da das Biosimilar nach der Erstbehandlung – meist in Kombination mit Chemotherapie – im zweiten Teil der Studien als Monotherapie eingesetzt wurde und dadurch die Evaluation der Sicherheit und Immunogenität möglich war [9,28]. Die Anwendung der Extrapolation bei den Trastuzumab-Biosimilars wird damit begründet, dass der Wirkmechanismus von Trastuzumab in allen drei Indikationen des Referenzarzneimittels – Brustkrebs im Frühstadium, metastasierter Brustkrebs und metastasierter Magenkrebs – gleich ist: die Hemmung der Proliferation von menschlichen Tumorzellen, die HER2 überexprimieren. Aufgrund der verfügbaren Sicherheitsdaten zum Referenzarzneimittel sind signifikante Unterschiede bei den Nebenwirkungen in den einzelnen Indikationen und Patientenpopulationen nicht zu erwarten. Auch die Dosierung sowie der Applikationsweg sind für alle Indikationen gleich [24-27]. Die Extrapolation von Ergebnissen aus dem metastasierten Stadium (beim Trastuzumab-Biosimilar Ogivri®) wurde damit begründet, dass der Zielrezeptor – HER2 –, der am Wirkmechanismus bei Brustkrebs im Frühstadium beteiligt ist, derselbe ist wie bei metastasiertem Brustkrebs. Zudem zeigt die Erfahrung mit dem Referenzarznei-

mittel, dass Trastuzumab nicht mit anderen Rezeptoren interagiert, die in den klinisch evaluierten Indikationen eine andere Wirkung haben könnten als in den Indikationen, in denen keine klinischen Studien durchgeführt wurden. Die molekulare Typisierung zeigte, dass der Zielrezeptor selbst nur ein aktives Zentrum hat[28].

Das Bevacizumab-Biosimilar Mvasi® wurde für die Zulassung in einer Phase-III-Studie als Erstlinientherapie bei 642 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom evaluiert. Auch hierbei wurde die Extrapolation zugelassen und damit die Zulassung in allen anderen Indikationen des Referenzarzneimittels erteilt, da der relevante Wirkmechanismus indikationsübergreifend gleich ist[33]. Zudem handelt es sich bei der Studienpopulation aus Sicht der EMA um eine gut charakterisierte Population, die als ausreichend sensitiv angesehen werden kann, mögliche Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel aufzuzeigen[33].

Einsatz von Biosimilars

Es gibt keine objektiven Gründe, die gegen den Einsatz von Biosimilars in der klinischen Praxis sprechen. Die Zulassung von Biosimilars belegt die therapeutische Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel. Deswegen bieten Biosimilars eine sichere und wirksame Alternative zu hochpreisigen Originalbiologika. Seit über zwölf Jahren werden Biosimilars in der EU angewendet und bis jetzt sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Biosimilars und Referenzarzneimitteln entdeckt worden.

Die Zulassung von Biosimilars belegt die therapeutische Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel.

Die EMA bewertet Biosimilars für Zulassungszwecke. Diese Bewertung enthält keine Empfehlung, ob ein Biosimilar austauschbar mit seinem Referenzarzneimittel oder mit Biosimilars anderer Herstel-

ler ist. Dies ist Gegenstand nationaler Regelungen der Mitgliedsstaaten[34]. Die Austauschbarkeit von Biologika und Biosimilars ist ein Thema, das seit der Zulassung des ersten Biosimilars kontrovers diskutiert wird. Unabhängigen Experten der nationalen Arzneimittelbehörden zufolge sind „in der EU zugelassene Biosimilars austauschbar, wenn der Patient klinisch überwacht wird, die notwendigen Informationen und bei Bedarf eine Schulung zur Verabreichung eines neuen Produkts erhält"[34]. Mit Austauschbarkeit ist dabei die medizinische Praxis gemeint, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, das in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt in jedem beliebigen Patienten erzielt. In der praktischen Umsetzung der Austauschbarkeit muss zwischen automatischer Substitution – die Abgabe eines Biosimilars anstelle des ärztlich verordneten Referenzarzneimittels durch Apotheker ohne Wissen oder Zustimmung des behandelnden Arztes – und ärztlich veranlasster Umstellung (Switch, Switching, Transition) unterschieden werden[34].

Biosimilars können unter Berücksichtigung der zugelassenen Indikationen, bei Patienten eingesetzt werden, die die Behandlung mit einem biologischen Wirkstoff beginnen.

Biosimilars können unter Berücksichtigung der zugelassenen Indikationen, die sich von den Indikationen des Referenzarzneimittels unterscheiden können, bei Patienten eingesetzt werden, die die Behandlung mit einem biologischen Wirkstoff beginnen. Der ärztlich begleitete Wechsel von einem Referenzarzneimittel zu einem Biosimilar oder umgekehrt kann als sicher angesehen werden – vorausgesetzt, dass eine angemessene klinische Überwachung erfolgt und der Patient ausführlich beraten und informiert wurde. In zahlreichen Studien, in denen diese Umstellung untersucht wurde, waren die Wirksamkeit und Sicherheit vor und nach der Umstellung vergleichbar. In manchen Studien wurde nur ein Teil der Patienten auf das Biosimilar umgestellt, während der Rest weiterhin mit dem Referenzarzneimittel behandelt wurde. Zwischen diesen Patienten-

gruppen zeigten sich keine Unterschiede, sodass die therapeutische Vergleichbarkeit von Biosimilars und Referenzarzneimitteln auch bei Umstellung von bereits behandelten Patienten als bestätigt gilt[35]. Mittlerweile liegen auch Daten aus Studien vor, die mehrfache Umstellungen zwischen einem Biosimilar und einem Referenzarzneimittel evaluiert und dabei keine Hinweise erbracht haben, dass dies mit Wirksamkeitseinbüßen oder Sicherheitsproblemen einhergeht[36,37]. Die Daten aus solchen Switch-Studien haben in den letzten Jahren zunehmend eine wissenschaftliche Evidenz generiert, sodass Originalbiologika in der Regel ohne nachweisbare Nachteile für die Patienten gegen Biosimilars ausgetauscht werden können.

Eine automatische Substitution, wie sie in Deutschland z. B. für Generika praktiziert wird, ist in keinem einzigen Mitgliedsstaat der EU explizit für Biosimilars erlaubt[38,39]. Das ist nachvollziehbar, weil Biologika besondere Eigenschaften aufweisen, die sie deutlich von den chemisch synthetisierten Arzneimitteln unterscheiden und Biosimilars somit keine Generika sind. In allen Switch-Studien wurde die Umstellung auf Biosimilars durch Ärzte vorgenommen und begleitet. Diese Evidenz kann aber nicht einfach auf eine automatische Substitution in der täglichen Praxis, die meist aus ökonomischen Gründen erfolgt, ohne ärztliche Beteiligung übertragen werden.

Die therapeutische Entscheidung für den Einsatz von Biosimilars muss vom Arzt getroffen werden.

Die therapeutische Entscheidung für den Einsatz von Biosimilars muss vom Arzt getroffen werden. Darüber sind sich alle Experten und Fachgesellschaften einig. Besonders wichtig ist dies, wenn in der laufenden Therapie die ärztlich begleitete Umstellung von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar erfolgen soll. Die Behandlung mit Biosimilars erfordert neben der Berücksichtigung

Die Behandlung mit Biosimilars erfordert eine ausführliche Information des Patienten.

zugelassener Indikationen, die sich bei einzelnen Biosimilars zu demselben Referenzarzneimittel unterscheiden können, eine ausführliche Information des Patienten. Bei Arzneimitteln, die von den Patienten selbstständig parenteral zu applizieren sind, kann sich das Applikationssystem (Device, Pen, Fertigspritze etc.) deutlich von Produkt zu Produkt unterscheiden. Das Referenzarzneimittel und die jeweiligen Biosimilars weisen dann eine unterschiedliche Handhabung bei der Selbstapplikation auf. Diese muss dem Patienten ausführlich erklärt werden, beispielsweise anhand von Demogeräten oder Schulungsmaterialien.

Eine engmaschige klinische Überwachung nach einer Umstellung kann nur von Ärzten geleistet werden.

In mehreren klinischen Studien werden sogenannte Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie mit einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar berichtet[40]. Solche Effekte treten in offenen Studien häufiger als in doppelblinden Studien auf und führen zu frühzeitigen Therapieabbrüchen aufgrund von häufig nicht objektivierbarem Wirkverlust oder Nebenwirkungen. Um solche Effekte zu vermeiden, die auf der Basis von Wissen und Erwartungen des Patienten und des behandelnden Arztes über die schädlichen Auswirkungen einer Therapie entstehen, ist der Arzt-Patienten-Kontakt bei einer Umstellung der biologischen Therapie unerlässlich und die ausführliche Patientenberatung durch den Arzt essenziell. Dabei können Ängste und Bedenken der Patienten angesprochen werden, um die Therapieadhärenz zu fördern und die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen[41-45]. Eine engmaschige klinische Überwachung nach einer Umstellung, um wirkstoff- bzw. arzneimittelbedingte Probleme hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer biologischen Therapie zu vermeiden, kann nur von Ärzten geleistet werden, und auch nur dann, wenn der behandelnde Arzt über die Umstellung informiert ist.

Aufgrund der bereits beschriebenen Komplexität von Biologika sind Präparate verschiedener Hersteller, aber auch einzelne Chargen eines Biologikums, nur ähnlich, aber nicht identisch untereinander. Die Rückverfolgbarkeit auf Produktebene ist deswegen bei Biologika sehr wichtig und die Sicherheitsüberwachung muss nach der Europäischen Pharmakovigilanz-Richtlinie daher produktspezifisch erfolgen[46]. Die Meldung von Nebenwirkungen ist entscheidend für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Dass der behandelnde Arzt genaue Kenntnis davon hat, welches Arzneimittel seine Patienten bekommen, ist bei Biologika – unabhängig davon, ob es sich um Referenzarzneimittel oder Biosimilars handelt – essenziell. Nur so kann bei Verdacht auf Nebenwirkungen im Rahmen des Spontanmeldesystems das „angeschuldigte" Arzneimittel identifiziert und arzneimittelbedingte von wirkstoffbedingten Nebenwirkungen unterschieden werden[47]. Darüber hinaus können Biologika und Biosimilars von Charge zu Charge variieren. Daher ist es erforderlich, bei Verdacht auf Nebenwirkungen auch die Chargenbezeichnung des applizierten Arzneimittels zu melden, um qualitätsbedingte Probleme auszuschließen[47,48]. In Deutschland ist dies bei vom Patienten selbstständig zu applizierenden Arzneimitteln für den Arzt nicht ohne weiteres möglich, da er die Chargenbezeichnung in der Regel nicht kennt. Es muss aber auch berücksichtigt werden, dass die Angabe der Chargenbezeichnung ausschließlich bei Qualitätsproblemen der jeweiligen Charge relevant ist. So ist die Chargenbezeichnung beispielsweise bei immunvermittelten Nebenwirkungen nicht informativ, die häufig bei der Gabe von z. B. Anti-TNF-α-Antikörpern erst nach längerer Zeit auftreten, in der bereits die mehrmalige Applikation unterschiedlicher Chargen des Arzneimittels erfolgt ist.

Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Behandlung mit Biosimilars

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat 2017 im Leitfaden „Biosimilars" Empfehlungen zum evidenzbasierten und rationalen Einsatz von Biosimilars erarbeitet[35]:

- Nach Auswertung der vorhandenen 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 geeignete 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 des Fertigarzneimittelnamens und 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 erfol-

gender Austausch im Sinne einer automatischen Substitution von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars ist daher abzulehnen.

Fazit

Auch nach mehr als zehn Jahren Erfahrung mit Biosimilars in Europa werden die besonderen Eigenschaften von Biosimilars, die sie deutlich von Generika unterscheiden, nicht immer richtig verstanden und als Bedenken gegen diese Arzneimittelgruppe geäußert. Diese Bedenken sind nicht wissenschaftlich zu begründen und daher nicht berechtigt. Es liegen bereits zahlreiche Daten aus klinischen Studien vor, die zusammen mit den langjährigen, praktischen Erfahrungen eine aussagekräftige Evidenz zum Einsatz von Biosimilars generiert haben. Biosimilars bieten eine sichere und wirksame therapeutische Alternative zu Originalbiologika. Das gilt für ihren Einsatz bei Beginn einer biologischen Therapie und auch bei der Umstellung von bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelten Patienten. Eine Umstellung von Patienten sollte derzeit nicht im Rahmen einer automatischen Substitution ohne Wissen und Einverständnis des behandelnden Arztes erfolgen. Biosimilars können die Kosten biologischer Therapie erheblich reduzieren. Rituximab- und Trastuzumab-Biosimilars haben in Deutschland bereits dazu beigetragen. Bevacizumab-Biosimilars werden in Kürze folgen. Um ihren rationalen Einsatz zu fördern, ist es wichtig, unbegründete Ängste und Bedenken zu beseitigen und die Onkologen und Hämatologen dabei zu unterstützen, informierte und evidenzbasierte Behandlungsentscheidungen für ihre Patienten zu treffen.

Biosimilars bieten eine sichere und wirksame therapeutische Alternative zu Originalbiologika.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Referenzen

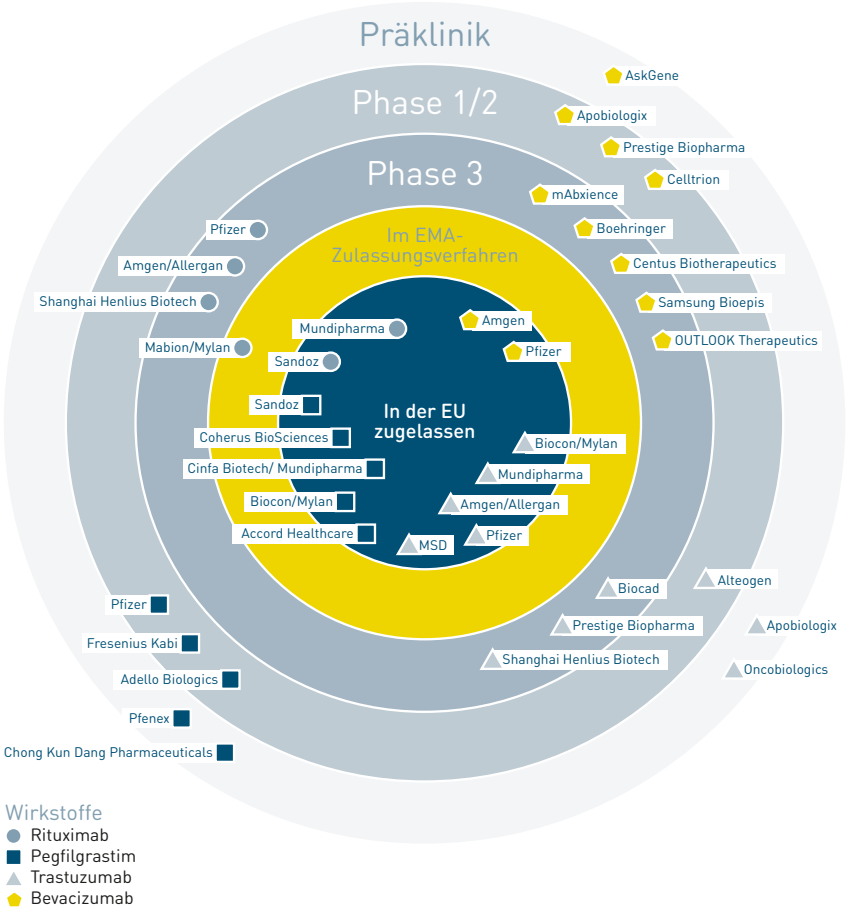
1. https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html. Letzter Zugriff: 15. Februar 2019.
2. Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al.: Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012; 120: 5111-5117.
3. European Medicines Agency (EMA): Commitee for Medicinal 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 (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 23. October 2014.
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 (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 27. April 2017.
5. Dicheva-Radev S, Ludwig W-D: Biosimilars. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2018; 149-172.
6. Mellstedt H: Anti-neoplastic biosimilars - the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 5: v23-28.
7. Danese S, Gomollon F: ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). J Crohns Colitis 2013; 7: 586-589.
8. 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 (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 30. Mai 2012.
9. Rugo HS, Linton KM, Cervi P et al.: A clinician's guide to biosimilars in oncology. Cancer Treat Rev 2016; 46: 73-79.
10. Schellekens H, Smolen JS, Dicato M, Rifkin RM: Safety and efficacy of biosimilars in oncology. Lancet Oncol 2016; 17: e502-e509.
11. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al.: Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014; 124: 3191-3196.
12. Ebbers HC, Chamberlain P: Controversies in establishing biosimilarity: extrapolation of indications and global labeling practices. BioDrugs 2016; 30: 1-8.
13. Schneider CK, Weise M: [Regulatory aspects of biosimilars. Myths and facts]. Z Rheumatol 2015; 74: 695-700.

14. Chamberlain P: Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. Bioanalysis 2013; 5: 561-574.
15. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H: Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nat Biotechnol 2012; 30: 1186-1190.
16. Pineda C, Castaneda Hernandez G, Jacobs IA et al.: Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. BioDrugs 2016; 30: 195-206.
17. 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 (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 13. Dezember 2007.
18. 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.
19. GaBI Journal – Generics and Biosimilars Initiative: Patent expiry dates for best-selling biologicals. GaBI Journal 2015; 4: 178-179.
20. https://www.vfa.de/download/biosimilars-uebersicht-originalpraeparate.pdf. Letzter Zugriff: 15. Februar 2019.
21. Ludwig WD, Dicheva S: [Biosimilars in oncology: a therapeutic alternative to the reference products?]. Z Gastroenterol 2016; 54: 1223-1229.
22. Cortes J, Curigliano G, Dieras V: Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 144: 233-239.
23. Mellstedt H: Clinical considerations for biosimilar antibodies. EJC Suppl 2013; 11: 1-11.
24. European Medicines Agency (EMA): Ontruzant®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ontruzant-epar-public-assessment-report_en-0.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 12. September 2017.
25. European Medicines Agency (EMA): Herzuma®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/herzuma-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 14. Dezember 2017.
26. European Medicines Agency (EMA): Trazimera®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 31. Mai 2018.
27. European Medicines Agency (EMA): Kanjinti®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 22. März 2018.

28. European Medicines Agency (EMA): Ogivri®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 12. Oktober 2018.
29. Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I: Biosimilars: Extrapolation for oncology. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 104: 131-137.
30. European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf (Letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 22. September 2017.
31. Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I et al.: Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. MAbs 2015; 7: 286-293.
32. Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I: Biosimilars: Extrapolation for oncology. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 104: 131-137.
33. European Medicines Agency (EMA): Mvasi®: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mvasi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). London, 9. November 2017.
34. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E et al.: Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017; 31: 83-91.
35. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Leitfaden "Biosimilars": https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). Berlin, Juli 2017.
36. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S et al.: The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2017; 176: 928-938.
37. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr. et al.: Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol 2018; 179: 623-631.
38. Lemery SJ, Esteva FJ, Weise M: Biosimilars: here and now. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35: e151-157.
39. http://www.gabionline.net/Reports/Biosimilar-substitution-in-Europe. Letzter Zugriff: 15. Februar 2019.
40. Bingel U, Schedlowski M: Placebo- und Nocebo-Antworten: Psychologische und neurobiologische Grundlagen und Implikationen für die Praxis. In: Hauck E, Huster S (Hrsg.). Wirkprinzipien der Placebo-Effekte in der medizinischen Behandlung Bochumer Schriften zum Sozial- und Gesundheitsrecht. Nomos Verlagsgesellschaft, 2019; 29-44.

41. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ et al.: The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. Eur J Clin Pharmacol 2018; 74: 655-661.
42. Bakalos G, Zintzaras E: Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: a systematic literature review. Clin Ther 2019; 41: 155-173.e113.
43. Kristensen LE, Alten R, Puig L et al.: Non-pharmacological effects in switching medication: the nocebo effect in switching from originator to biosimilar agent. BioDrugs 2018; 32: 397-404.
44. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA: The biosimilar nocebo effect? A systematic review of double-blinded versus open-label studies. J Manag Care Spec Pharm 2018; 24: 952-959.
45. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL et al.: Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 60-68.
46. Calvo B, Zuniga L: EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. Drug Saf 2014; 37: 9-18.
47. 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.
48. Casadevall N, Edwards IR, Felix T et al.: Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. Expert Opin Biol Ther 2013; 13: 1039-1047.

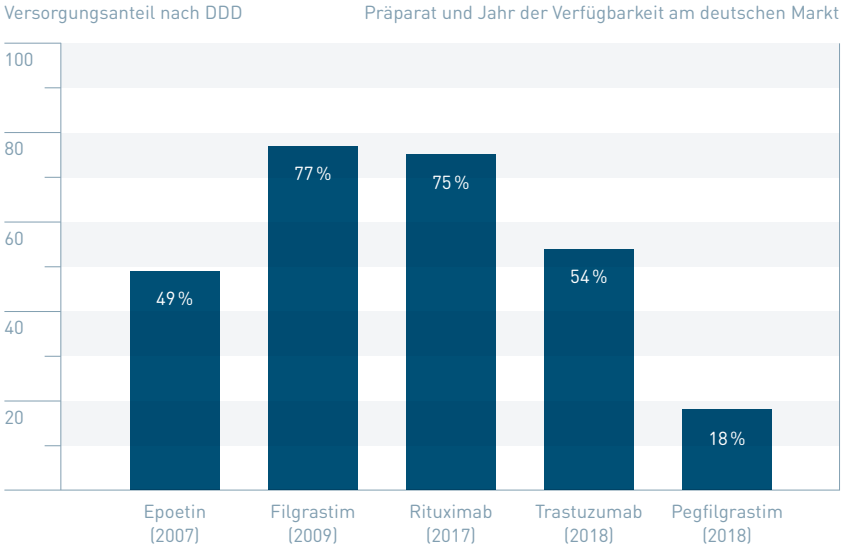
Nach den Rituximab-Biosimilars im Jahr 2017 kamen 2018 die ersten Trastuzumab-Biosimilars in die onkologische Versorgung



Quelle: Recherche AG Pro Biosimilars für die Wirkstoffe: Bevacizumab, Pegfilgrastim, Rituximab, Trastuzumab; Stand Mai 2019. Projekte können mittlerweile eingestellt sein oder andere Studienphasen erreicht haben. Bei zugelassenen Präparaten ist das Unternehmen aufgeführt, das dieses in Deutschland vermarktet.

Biosimilars in der Onkologie decken bereits einen Großteil der Versorgung ab

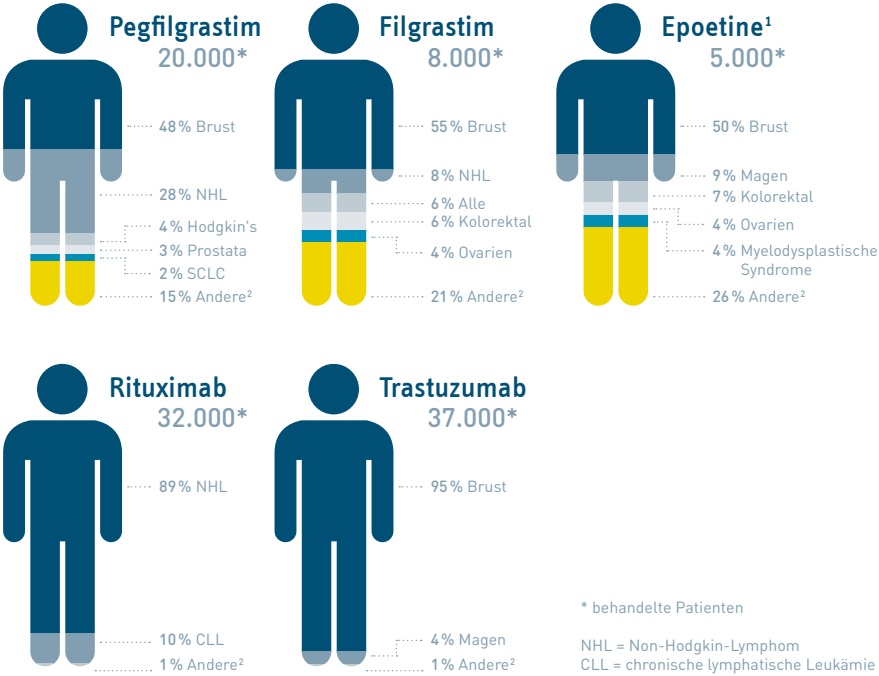
Zeitraum: Januar – März 2019



Quelle: AG Pro Biosimilars, regioMA (INSIGHT Health), Januar – März 2019

Patientenbasierter Indikationssplit für Rituximab, Trastuzumab, Pegfilgrastim, Filgrastim & Epoetine[1]

Patientenbasierter Indikationssplit



[1] Epoetine beinhaltet Darbepoetin alpha, Epoetin alpha / beta / theta / zeta.

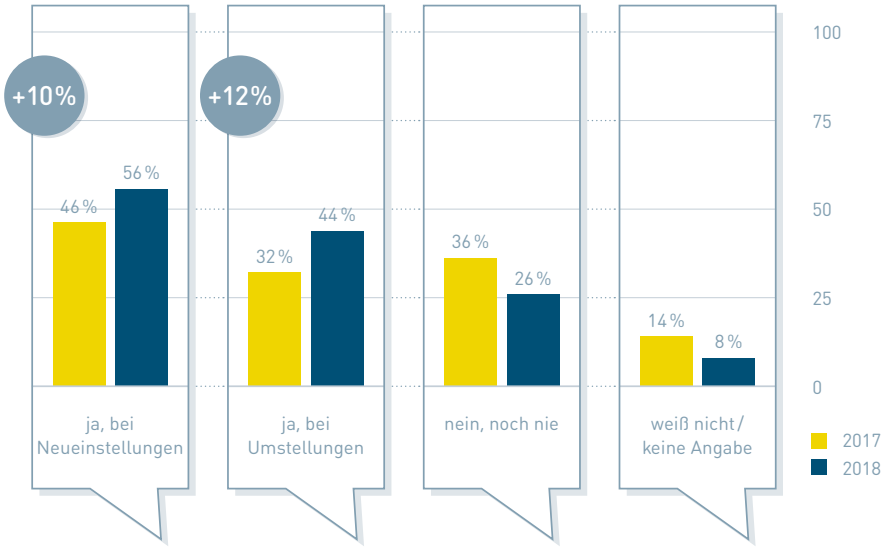
[2] Andere enthält AML (akute myeloische Leukämie) , Blase, Cervix Uteri, CML, STS, Corpus Uteri, Gallenblase, Kopf & Nacken, Niere, Leber, Multiples Myelom, Melanom, NET, NSCLC, Ösophagus, Pankreas, Hoden und sonstige kleinere onkologische Indikationen.

Quelle: AG Pro Biosimilars, IQVIA, Oncology Dynamics, Deutschland, 12-Monatswert 2. Quartal 2018 bis 1. Quartal 2019: Patienten mit aktueller Rituximab, Trastuzumab, Pegfilgrastim, Filgrastim und Epoetin Therapie

Befragung von Onkologen zur Verordnung von Biosimilars

Haben Sie selbst bei Ihren Patienten schon Biosimilars verordnet?

Antworten in Prozent



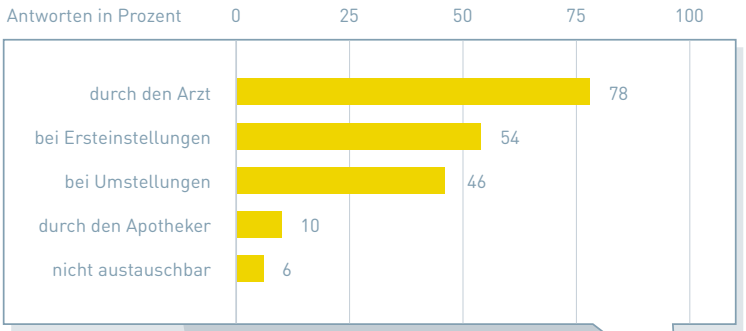
Das Vertrauen in Biosimilars wächst weiter:

Jeder zweite Arzt verordnet Biosimilars

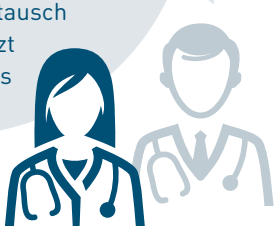
Quelle: AG Pro Biosimilars, Ärztebefragung von DocCheck im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars. Befragt wurden 185 Ärzte (Welle 1, Befragung 2017: 02.03. – 17.03.2017) bzw. 188 Ärzte (Welle 2, Befragung 2018: 19.11. – 10.12.2018) der Fachgruppen Rheumatologie, Onkologie, Nephrologie und Gastroenterologie. Dargestellt sind die Befragungsergebnisse der Onkologen (50 Ärzte).

Austausch von Originalprodukt zu Biosimilars – nur durch den behandelnden Onkologen

Kann ein Originalprodukt Ihrer Ansicht nach durch ein entsprechendes Biosimilar ersetzt werden? Wenn ja, in welcher Situation?



78 % der Onkologen sagen, dass der Austausch durch den Arzt erfolgen muss



Quelle: AG Pro Biosimilars, Ärztebefragung von DocCheck im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars. Befragt wurden 50 Onkologen (Befragung 2018: 19.11. – 10.12.2018).

Biopharmazeutische Nachfolgepräparate (Biosimilars) unterscheiden sich in vielen Punkten von chemisch hergestellten Nachfolgepräparaten (Generika)

Grundlegende Unterschiede

Parameter	Generika	Biosimilars
Herstellung	Meist chemische Synthese	Biochemische Synthese in lebenden Zellen
Chemisch-physikalische Eigenschaften	Einfach, stabil, gut definiert, kleine Moleküle	Komplex, labil, heterogen, große Moleküle
Immunogenität (mögliches Auslösen einer unerwünschten immunologischen Reaktion)	Selten	Prinzipiell immunogen – wie alle Biopharmazeutika
Applikationsform	Überwiegend oral	Überwiegend parenteral oder subkutan
Identisch mit Referenzprodukt	Identischer Wirkstoff	Nicht identisch, sondern ähnlich
Zulassungsverfahren	National möglich	Zentrale europäische Zulassung
Phase IV-Studien nach Markteinführung	Nicht notwendig	Zwingend notwendig
Zusätzliche Überwachung	Nein	Durch EU vorgegeben
Pharmakovigilanz: Dokumentation mit Chargennummer	Nein	Durch EU vorgegeben

Quelle: Dingermann / Zündorf: „Was sind Biosimilars?" und „Zulassung, Wirksamkeit und Qualität von Biosimilars", in: Handbuch Biosimilars, 2017.

In Deutschland im Verkehr befindliche Biosimilars

Handelsname/Hersteller	INN	Referenzprodukt	Jahr der Zulassung
Omnitrope®/Hexal	Somatropin	Genotropin®	2006
Binocrit®/Hexal Epoetin alfa Hexal®/Hexal Abseamed®/Medice	Epoetin alfa	Erypo®	2007
Retacrit®/Pfizer Pharma PFE Silapo®/STADApharm	Epoetin zeta	Erypo®	2007
Ratiograstim®/ratiopharm	Filgrastim	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal®/Hexal	Filgrastim	Neupogen®	2009
Nivestim®/Pfizer Pharma PFE	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil®/STADApharm	Filgrastim	Neupogen®	2013
Accofil®/Accord Healthcare	Filgrastim	Neupogen®	2014
Inflectra®/Pfizer Pharma PFE Remsima®/Mundipharma	Infliximab	Remicade®	2013
Flixabi®/Biogen	Infliximab	Remicade®	2016
Zessly®/Hexal	Infliximab	Remicade®	2018
Ovaleap®/Theramex	Follitropin alfa	GONAL-f®	2013
Bemfola®/Gedeon Richter Pharma	Follitropin alfa	GONAL-f®	2014
Abasaglar®/Lilly Deutschland	Insulin Glargin	Lantus®	2014
Benepali®/Biogen	Etanercept	Enbrel®	2016
Erelzi®/Hexal	Etanercept	Enbrel®	2017
Truxima®/Mundipharma	Rituximab	MabThera®	2017
Rixathon®/Hexal	Rituximab	MabThera®	2017
Insulin lispro Sanof®/Sanofi	Insulin lispro	Humalog®	2017

Handelsname/Hersteller	INN	Referenzprodukt	Jahr der Zulassung
Inhixa®/Techdow Pharma Germany	Enoxaparin-Natrium	Clexane®	2016
Enoxaparin Becat®/ Laboratorios Farmacéuticos ROVI	Enoxaparin-Natrium	Clexane®	2017
Hepaxane®/ITF Pharma	Enoxaparin-Natrium	Clexane®	2018
Herzuma®/Mundipharma	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Kanjinti®/Amgen	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Ontruzant®/MSD	Trastuzumab	Herceptin®	2017
Ogivri®/Mylan	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Trazimera®/Pfizer	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Hyrimoz®/Hexal Imraldi®/Biogen Amgevita®/Amgen	Adalimumab	Humira®	2018 2017 2017
Hulio®/Mylan	Adalimumab	Humira®	2018
Idacio®/Fresenius Kabi	Adalimumab	Humira®	2019
Pelgraz®/Accord	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Pelmeg®/Mundipharma	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Ziextenzo®/Hexal	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018

Sortierung in Reihenfolge der erstmaligen Verfügbarkeit des Wirkstoffes als Biosimilar in Deutschland
Stand: Mai 2019
Alle Angaben ohne Gewähr

Glossar

Austausch (engl. switching)
bezeichnet den vom Arzt durchgeführten Wechsel von einem Arzneimittel auf ein anderes Arzneimittel, z. B. von einem Referenzprodukt auf ein Biosimilar mit demselben Wirkstoff.

(automatische) Substitution
bezeichnet die automatische Abgabe eines anderen Produkts mit gleichem Wirkstoff durch den Apotheker, ohne Einbeziehung des Arztes.

Biopharmazeutika
sind Arzneimittel, die in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden. Zu den Biopharmazeutika zählen u. a. folgende Wirkstoffgruppen: TNF-Hemmer, Insuline, Interferone, Impfstoffe, Enzyme, Wachstumshormone und Immunstimulantien.

Biosimilars
sind Arzneimittel, die von den Zulassungsbehörden wegen ihrer Ähnlichkeit in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit mit einem biologischen Referenzarzneimittel, mit dem sie verglichen worden sind, zugelassen werden.

DDD
defined daily dose, definierte Tagestherapiedosis

EMA
European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur

Erhaltungsdosis
Die Erhaltungsdosis ist die minimale Menge eines Arzneimittels, die regelmäßig eingenommen werden muss, um den erwünschten Therapieeffekt zu erzielen.

Extrapolation

Für jede Indikation, für die das Referenzprodukt zugelassen ist, müssen eigentlich Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars über entsprechende Tests und Studien nachgewiesen werden. Unter bestimmten Bedingungen, basierend auf einer Fall-zu-Fall-Bewertung, erlaubt die EMA jedoch eine Extrapolierung einer Indikation.

Zum Beispiel:

- wenn bereits in einer sehr sensitiven Indikation Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen wurde
- den unterschiedlichen Indikationen der gleiche Wirkmechanismus des Wirkstoffs zugrunde liegt
- wenn es keine wissenschaftlichen Einwände gibt

INN

International Nonproprietary Name, Internationaler Freiname

Die AG Pro Biosimilars ist die Interessenvertretung der Biosimilarunternehmen in Deutschland. Sie steht allen Unternehmen offen, die Biosimilars entwickeln, herstellen und für die Versorgung bereitstellen.

Die Arbeitsgemeinschaft unter dem Dach des Pro Generika e. V. engagiert sich für einen bedarfsgerechten Zugang der Patientinnen und Patienten zu modernen biopharmazeutischen Arzneimitteltherapien, für eine bezahlbare Versorgung und für faire und nachhaltige Wettbewerbsbedingungen.

Unterstützer sind:

Biogen
cinfa Biotech
FRESENIUS KABI caring for life
Gedeon Richter Pharma GmbH
HEXAL
mundipharma
Mylan Better Health for a Better World
ratiopharm
STADAPHARM Menschen. Therapien. Perspektiven.
teva

Arbeitsgemeinschaft
pro biosimilars

www.probiosimilars.de