Arbeitsgemeinschaft
probiosimilars

Versorgungsfokus
RHEUMA

mit einem Beitrag von Prof. Dr. med. Jürgen Braun,
Ärztlicher Direktor, Rheumazentrum Ruhrgebiet

2018

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

Was ist ein Biosimilar?

Versorgungsfokus

RHEUMA

mit einem Beitrag von Prof. Dr. med. Jürgen Braun,
Ärztlicher Direktor, Rheumazentrum Ruhrgebiet

Vorwort

BIOSIMILARS: GLEICHE QUALITÄT ZU EINEM NIEDRIGEREN PREIS POTENZIALE FÜR DIE PATIENTEN NUTZEN!

Biosimilars werden als preisgünstige Alternative zum biopharmazeutischen Referenzprodukt von immer mehr Ärzten bei immer mehr Patienten eingesetzt. Ihr positiver Erfahrungsschatz hinsichtlich der gleichen Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit von Biosimilars und Referenzprodukt wächst tagtäglich. So mehren sich inzwischen die Stimmen aus der Fachwelt, dass eine „ethische Verantwortung" für Ärzte bestehe, die Wirtschaftlichkeit der eingesetzten Therapien im Auge zu behalten und vorhandene Sparpotenziale zu nutzen.

Im August 2017 veröffentlichte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ihren viel beachteten Leitfaden „Biosimilars". In diesem wird die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilars in allen zugelassenen Indikationen im Vergleich zum jeweiligen Referenzarzneimittel betont, sowohl bei einer Neueinstellung als auch beim Wechsel vom Referenzarzneimittel auf sein Biosimilar. Wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von Biosimilars und den therapeutischen Erfolg sei jedoch immer die ausführliche Patienteninformation und die Verordnung durch den Arzt.

Mit den rheumatologischen Therapeutika Etanercept und Infliximab werden nach dem Markteintritt von Biosimilars deutlich mehr Patienten versorgt. Dank Biosimilars profitieren also viele bislang konservativ behandelte Rheuma-Patienten (früher) von einer Biologika-Therapie. Dennoch: Die Potenziale des Biosimilareinsatzes werden bei Weitem noch nicht ausgeschöpft (siehe. S. 24)!

Nach Infliximab und Etanercept wird in Kürze der Patentablauf des dritten Antikörpers aus der Rheumatologie erwartet: Adalimumab – das seit vielen Jahren umsatzstärkste Molekül in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Bereits vier Hersteller verfügen über EU-Zulassungen von Adalimumab-Biosimilars und weitere befinden sich im Zulassungsverfahren. Erstmals könnten damit direkt zum Patentablauf mehrere Anbieter mit ihren Biosimilars für die Versorgung bereitstehen. Angesichts des enormen Ausgabenvolumens für die Gesetzliche Krankenversicherung erscheint es hier umso wichtiger, wo immer möglich, vorhandene Einsparmöglichkeiten ohne Qualitätsverlust zu nutzen.

Über ein paar grundlegende Aspekte von Biosimilars und deren Einsatz in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis soll der vorliegende „Versorgungsfokus Rheuma" informieren. Einen Beitrag hierzu leistet der anerkannte Rheuma-Experte Prof. Dr. med. Jürgen Braun (Ärztlicher Direktor, Rheumazentrum Ruhrgebiet) mit einem Artikel über die Rolle von Biosimilars in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Ergänzt wird dies u. a. durch einen Blick auf die Versorgungssituation (Daten-Analysen INSIGHT Health) sowie ein paar grundlegende Informationen zu Biosimilars.

10 FAKTEN ZU BIOSIMILARS

6
Ein Biosimilar ist in der Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit absolut vergleichbar zum Originalwirkstoff.

9
Biosimilars sind eine Möglichkeit, Wettbewerb zu den teuren Biopharmazeutika zu generieren.

7
Biosimilars gleichen der Referenzarznei in dem Maße, wie sich unterschiedliche Chargen der Referenzarznei untereinander gleichen.

10
Wo immer möglich, sollte aus Kostengründen das Biosimilar eingesetzt werden.

8
Biosimilars können zu einer bedarfsgerechten Versorgung der Patientinnen und Patienten mit modernen Biopharmazeutika beitragen.

Prof. Dr. med. Jürgen Braun, Rheumazentrum Ruhrgebiet

DIE ROLLE VON BIOSIMILARS IN DER THERAPIE ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN

Biologika sind Arzneistoffe, die biotechnologisch hergestellt werden. Das erste in einer rheumatologischen Indikation in Deutschland zugelassene Biologikum war der TNF-α-Blocker Infliximab für die Indikation rheumatoide Arthritis im Jahr 1999. Inzwischen (Stand 1.8.2018) sind in Deutschland 15 Biologika für rheumatologische Indikationen zugelassen (Tabelle 1). Biosimilars sind ebenfalls gentechnologisch hergestellte Arzneimittel, deren Gensequenz und Proteinstruktur nahezu identisch, d. h. ähnlich der des Referenzprodukts, sind.[1]

Tabelle 1: In Deutschland zugelassene Biologika für rheumatologische Indikationen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Biologikum	Target	Dosis	Indikationen
Infliximab (Remicade®)	TNFα	3–5 mg/kg alle 6–8 Wochen i. v. initial Aufsättigung	RA, AS, PsA, Psoriasis, M. Crohn, Colitis ulcerosa
Adalimumab (Humira®)	TNFα	40 mg alle 2 Wochen s. c.	RA, AS, PsA, nr-axSpA, JIA, Psoriasis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, non-infectious Uveitis, Hidradenitis suppurativa
Golimumab (Simponi®)	TNFα	50 mg alle 4 Wochen s. c.	RA, AS, nr-axSpA, PsA, JIA, Colitis ulcerosa
Certolizumab (Cimzia®)	TNFα	200 mg alle 2 Wochen s. c. initial Aufsättigung	RA, AS, nr-axSpA, PsA, Psoriasis
Etanercept (Enbrel®)	TNFα	50 mg 1 x/Woche s. c.	RA, AS, nr-axSpA, PsA, Psoriasis
Anakinra (Kineret®)	IL-1R	100 mg s. c./Tag	RA, CAPS, AOSD

Einige Biologika-Indikationen sind in Kombination mit Methotrexat, einige sind Zulassungen first-line, andere second-line (Rituximab bei RA).

Biologikum	Target	Dosis	Indikationen
Canakinumab (Ilaris®)	IL-1	150 mg s.c. alle 4–8 Wochen, evtl. höhere Dosis erforderlich	CAPS, TRAPS, AOSD, FMF, Gicht
Abatacept (Orencia®)	T-Zellkostimulation	500–1000 mg/kg alle 4 Wochen i. v. (abhängig vom Körpergewicht) oder 125 mg/ Woche s. c. (unabhängig vom Körpergewicht)	RA, PsA, JIA
Rituximab (Mabthera®)	B-Zellen	2 x 1 g im Abstand von 2 Wochen i. v.; Wiederholung alle 6–18 Monate	RA, ANCA-assoziierte Vaskulitis
Tocilizumab (Ro-Actemra®)	IL-6R	4-8 mg/kg alle 4 Wochen i.v. oder 162,5 mg s.c. jede Woche	RA, Großgefäßvaskulitis
Sarilumab (Kevzara®)	IL-6R	200 mg s. c. alle 2 Wochen	RA
Ustekinumab (Stelara®)	IL-12/IL-23	Für PsA und Psoriasis 45–90 mg alle 6–12 Wochen s. c. und für M. Crohn initial 260–520 mg i. v. (abhängig vom Körpergewicht), dann 90 mg s. c. alle 8–12 Wochen	PsA, Psoriasis, M. Crohn
Secukinumab	IL-17A	150–300mg s. c. alle 4 Wochen nach wöchentlichem s. c. loading mit derselben Dosis	AS, PsA, Psoriasis
Ixekizumab	IL-17A	80 mg s. c. alle 4 Wochen nach s. c. loading mit 160mg s. c. in Woche 0 und 1, dann 80 mg s. c. alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen	PsA, Psoriasis
Belimumab (Benlysta®)	BAFF	10 mg/kg alle 4 Wochen i. v.	Lupus

RA
rheumatoide Arthritis

AS
ankylosierende Spondylitis

nr-axSpA
nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis

PsA
Psoriasis-Arthritis

ANCA
antineutrophile cytoplasmatische Antikörper

Darüber hinaus sind noch zwei Janus Kinase-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib) für die RA zugelassen, Tofacitinib auch für PsA und Colitis ulcerosa.

Die Einführung der Biologika hat die Möglichkeiten für die medikamentöse Behandlung chronisch-entzündlich rheumatischer Erkrankungen erheblich erweitert. Einen Überblick über die verfügbaren Substanzen und ihre Indikationen gibt Tabelle 1. In der Rheumatologie werden Biologika heute vor allem eingesetzt, um Patienten, die nicht gut genug auf konventionelle Basistherapeutika wie Methotrexat, Leflunomid und andere angesprochen haben, wirksam antientzündlich zu behandeln – dies stellt heute einen wesentlichen Teil der sogenannten Treat-to-Target-Strategie dar, mit der das Ziel verfolgt wird, das Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern, Folgeschäden zu vermeiden und die Inzidenz und Ausprägung von Komorbiditäten, die durch die chronische Entzündung bedingt oder getriggert sind, zu reduzieren.[2] Als Teil eines solchen Gesamtkonzepts werden Biologika in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen heute zunehmend und oft mit gutem Erfolg eingesetzt. Die Therapie bedarf einer sorgfältigen Überwachung durch den behandelnden Arzt, das ist in der Regel der internistische Rheumatologe.

Der Einsatz von Biologika ist bis heute mit zum Teil sehr hohen Kosten verbunden: Unter den Top-3-ausgabenintensivsten Medikamenten des Jahres 2016 waren dem Arzneiverordnungs-Report 2017 (Springer Verlag) zufolge die TNF-α-Blocker Humira® (Adalimumab) und Enbrel® (Etanercept). Mit knapp 1,4 Milliarden Euro Nettokosten machten sie über 4 % der gesamten Arzneimittelausgaben aus – eine sehr beachtliche Summe.

In Deutschland wird innovativen Neueinführungen in der Regel ein Patentschutz im Bereich von 20 Jahren gewährt. Für die ersten in der Rheumatologie zugelassenen Biologika wie Infliximab und Etanercept ist der Patentschutz bereits ausgelaufen,

für Adalimumab steht das im Oktober 2018 an. Auch für Rituximab, welches schon lange vor der Zulassung für die RA zur Behandlung von Lymphomen zugelassen worden war, ist das Patent abgelaufen. Das erste Patent in einer rheumatologischen Indikation (für Infliximab) ist in Deutschland im Frühjahr 2015 ausgelaufen. In einigen europäischen Staaten sind verschiedene Patente ebenfalls abgelaufen. Die European Medicines Agency (EMA) hat inzwischen mehrere Biosimilars in rheumatologischen und anderen Indikationen zugelassen (Tabelle 2). Mehrere Anträge laufen, weitere Zulassungen sind zu erwarten.

Das erste Patent in einer rheumatologischen Indikation (für Infliximab) ist in Deutschland im Frühjahr 2015 ausgelaufen.

Tabelle 2: In Deutschland zugelassene Biologika für rheumatologische Indikationen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Biologikum (Handelsname)	Biosimilar	Zielstruktur
Infliximab (Remicade®)	Remsima®, Inflectra®, Flixabi®, Zessly®	TNFα
Etanercept (Enbrel®)	Benepali®, Erelzi®	TNF-R
Adalimumab (Humira®)	Amgevita®, Solymbic® Cyltezo®, Imraldi®, Hyrimoz®	TNFα
Rituximab (Mabthera®)	Truxima®, Rixathon®, Riximyo®	B-Zellen (CD20)

Viele Firmen, große und kleinere, entwickeln Biosimilars. Da in der Synthese dieser Proteine in den Mutterzellen wie bei jedem Protein jedoch verschiedene posttranskriptionelle – und damit unabhängig von der Gensequenz – Modifikationen wie Glykosilierungen auftreten können und die exakten Herstellungsmethoden des Erstanbieterpräparates nicht publiziert werden, sind Biosimilars mit dem Erstanbieterpräparat nicht exakt identisch, sondern ähnlich – daher auch die Bezeichnung „Biosimilar". Grundsätzlich sind bei posttranskriptionellen Modifikationen von Proteinen veränderte antigene Eigenschaften des Proteins, die zur Entwicklung von ge-

gen das Protein gerichteten Antikörpern und auch zu allergischen Reaktionen führen können, nicht vollkommen auszuschließen. In diesem Zusammenhang ist aber auch klarzustellen, dass der Herstellungsprozess der Originalpräparate ebenso eine zum Teil nicht unerhebliche Variabilität zwischen den einzelnen Produktionschargen zur Folge hat („batch to batch variability"). Darüber hinaus wurden von Herstellern für verschiedene früher zugelassene Erstanbieterpräparate über die Jahre durch Änderung der Produktionsprozesse Veränderungen an den ursprünglich zugelassenen Wirkstoffen von bis zu 30 % vorgenommen[3] – und zwar ohne dass eine neue komplette Prüfung der Biologika erfolgte. Eine aktuelle Übersicht über die in Deutschland im Verkehr befindlichen Biosimilars und deren Referenzprodukte (Stand Juni 2018) finden Sie auf Seite 30 und auf der Webseite der Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars (www.probiosimilars.de).[4]

Vor diesem Hintergrund hat die EMA strenge Vorgaben zur Zulassung von Biosimilars formuliert: In Artikel 10 Absatz 4 einer geänderten Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Rats, die Ende 2005 in Kraft trat, wurde festgelegt, dass ein Nachweis über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit sowie Verträglichkeit der Präparate in präklinischen Untersuchungen sowie in Phase-I-Studien zu erfolgen hat. Darüber hinaus müssen die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Darreichungsweg identisch zum Originalpräparat sein. In der Regel folgt dann eine „head-to-head"-vergleichende Phase-III-Studie, in der das Biosimilar mit dem Erstanbieterpräparat in einer zugelassenen Indikation verglichen wird. Bei vergleichbarer Effizienz und Sicherheit – eine Conditio sine qua non – kann dann unter zuvor festgelegten Kriterien die Zulassung auch für andere Indikationen erfolgen (Extrapolation). Dies beruht dann aber nicht „nur" auf zwei Studien – wie im Fall von

CT-P13[5–10], sondern auf dem gesammelten Datensatz zum exakten Wirkmechanismus sowie präklinischen In-vitro-Studien inklusive Toxikologie und Immunogenität. Inzwischen sind weitere Biosimilars getestet und zugelassen worden.[11–14]

Da bei der EMA die Bearbeiter der Zulassung von Biosimilars und neuer Biopharmazeutika identisch sind, liegt hier ein gewaltiger Schatz an Informationen vor, die auch bei so wichtigen Entscheidungen wie der Extrapolation berücksichtigt werden.[15–18] Extrapolation ist letztlich nur möglich, wenn für ein Biosimilar bereits eine zur Referenzarznei vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit in einer sehr sensitiven Indikation nachgewiesen wurde. Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Biosimilars wurden vor Kurzem publiziert.[18]

Die derzeit verfügbaren analytischen Techniken können die drei- bzw. vierdimensionalen Strukturen von komplexen Proteinen wie die der Originalprodukte bzw. der Biosimilars nicht genau genug untersuchen, um alle biologischen potenziell klinisch relevanten Eigenschaften, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels letztlich ausmachen, sicher vorhersagen zu können. Daher sind, wenn auch in begrenztem Umfang, klinische Studien grundsätzlich erforderlich. Aus Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sind daher „… aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung die für notwendig gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (der Biosimilars/Erstanbieterpräparate) vorhanden", so, „dass biosimilare Arzneimittel zu Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden können wie die Referenzprodukte".[19,20] Letztlich sollte die Entscheidung über einen Austausch immer beim behandelnden Arzt liegen. Die aktuellen Empfehlungen der AkdÄ finden sich in Tabelle 3.

Biosimilararzneimittel können zu Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie die Referenzprodukte. Letztlich muss die Entscheidung über einen Austausch immer beim behandelnden Arzt liegen.

Tabelle 3: Leitfaden der AKdÄ „Biosimilars" (August 2017)

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. 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 nachgewiesen 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 eines Biosimilars – 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 Kosteneinsparungen und besseren Zugang zu biologischer Therapie bewirken kann.

Grundsätzlich sind für die Zulassung von Medikamenten in absteigender Reihenfolge Sicherheit[21], Verträglichkeit und Effizienz entscheidend. Daher müssen alle Biopharmazeutika inkl. der Biosimilars nach der Marktzulassung ein langfristig angelegtes Sicherheitsprogramm durchlaufen, um eventuell gravierende Unterschiede zum Erstanbieterpräparat auch in Form nicht er-

— Nach Auswertung der vorhandenen und im Leitfaden der AkdÄ zusammengefassten Evidenz stellt die AkdÄ fest: Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.
— Die AkdÄ empfiehlt daher sowohl bei der Erstverordnung von Biologika als auch bei der Folgeverordnung zur Fortsetzung der Therapie jeweils die wirtschaftlichere Verordnungsalternative unter der Voraussetzung auszusuchen, dass eine praxistaugliche Einzeldosisstärke (zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf) und eine für die Behandlung 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 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.

Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars

warteter immunologischer Nebenwirkungen, wie z. B. Allergien und Anaphylaxien oder eine vermehrte Bildung von Anti-Drug-Antikörpern, feststellen zu können. So war es in der Vergangenheit im Fall eines Erythropoetin-alpha-Biosimilars durch den Wechsel des Lösungsvermittlers zu einer Allergisierung gegen Erythropoetin gekommen. Das führte zur Entwicklung von Antikörpern gegen körpereigenes Erythropoetin und damit zu einer Anämie (pure red cell anaemia). Die Zulassungsstandards für Biosimilars/Biologicals müssen daher sehr hoch sein und bleiben. Auf der anderen Seite heißt das aber keineswegs, dass das Erstanbieterpräparat immer weniger Nebenwirkungen verursacht als sein Biosimilar – im Gegenteil kann es angesichts des komplexen und zum Teil

variablen Herstellungsprozesses auch durchaus umgekehrt sein. Daher gilt es sicherzustellen, dass Wirkung und Nebenwirkung tatsächlich dem Erstanbieterprodukt bzw. dem Biosimilar direkt und exakt zugeordnet werden können. Für das erste Infliximab-Biosimilar CT-P13 wurde nachgewiesen, dass die immundominanten Epitope für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern identisch sind. [22]

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat sich kürzlich der Meinung der AkdÄ angeschlossen [23] und die Einführung und Verwendung von Biosimilars gerade angesichts der enormen Kosten, die mit biologisch hergestellten Arzneimitteln verbunden sind, ausdrücklich unterstützt. Allerdings hat die DGRh hierbei auch erneut für notwendig erklärt, dass auch seltene und unerwartete Nebenwirkungen aller biopharmazeutischen Arzneimittel, wie Biologika und Biosimilars, registriert und dokumentiert werden. Das bedeutet, dass bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen diese dem Produkt, also dem Erstanbieterprodukt oder dem Biosimilar, wirklich genau zugeordnet werden können. Das ist essenziell, um rechtzeitig Schutzmaßnahmen einleiten zu können. Gemäß Artikel 102e der Richtlinie 2001/83/EG (inkl. Zusatzbestimmung 2010/84/EU) des Europäischen Parlaments wird dies auch entsprechend gefordert. Nach aktuellem Stand ist dafür die Angabe der Chargenbezeichnung und die Nennung des Handelsnamens des Arzneimittels erforderlich, da unterschiedliche biologische Wirkstoffe mit identischen Wirkstoffnamen ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil haben können, wie bereits erläutert. Dieser Vorgabe wurde bei der Umsetzung in deutsches Recht lediglich als Auflagenbefugnis der Bundesoberbehörde im Sinne einer „Kann-Bestimmung" gefolgt, sodass bei ungenügender Dokumentation die Rückverfolgung und Identifikation des biologischen Arzneimittels nicht wirklich möglich ist.

Eine grundsätzlich erforderliche Meldung einer möglichen Nebenwirkung in Kombination mit dem Handelsnamen des Präparates könnte dieses Problem lösen. Die für die „International Non-proprietary Names (INN)" zuständige Expertengruppe der WHO schlägt vor, die Identifikation hinsichtlich eines alphabetischen Codes sogenannter Biological Qualifiers (BQ) zu optimieren, mit der jedes Biosimilar identifiziert werden kann. Die EMA sieht allerdings im Gegensatz dazu keine Notwendigkeit, einen solchen BQ in der EU einzuführen, weil in der EU (und in Deutschland) eindeutige Vorgaben für die Produktbezeichnung von Biosimilars existieren, durch die eine klare Zuordnung der Produkte möglich ist.[24] Bei der ärztlichen Verordnung ist somit zu beachten, dass der Arzneimittelname und die Chargennummer des verordneten Biosimilars / Biologikums nachvollziehbar dokumentiert werden. Grundsätzlich sollten die gemeldeten möglichen Nebenwirkungen in zentralen Registern exakt erfasst und dem Erstanbieterpräparat bzw. dem Biosimilar genau zugeordnet werden können.

Bei der ärztlichen Verordnung ist somit zu beachten, dass der Arzneimittelname und die Chargennummer des verordneten Biosimilars / Biologikums nachvollziehbar dokumentiert werden.

Dieses Thema ist natürlich insbesondere hinsichtlich der Problematik „Switching", „Interchangeability" und automatische Substitution durch den Apotheker von Bedeutung. Aktuell ist es in Deutschland wie in den meisten anderen Ländern auch nicht erlaubt, dass der Apotheker ohne ärztliche Anordnung vom Erstanbieterpräparat auf ein Biosimilar oder umgekehrt umstellen kann. „Interchangeability" bedeutet Austauschbarkeit und damit die medizinische Praxis, auf Initiative oder mit Zustimmung des verschreibenden Arztes ein Arzneimittel durch ein anderes zu ersetzen, von dem erwartet wird, dass es in einem gegebenen klinischen Umfeld bei den Patienten die gleiche klinische Wirkung erzielt. „Switching" bedeutet einfach Wechsel und bezieht sich darauf, dass der behandelnde Arzt bei einem Patienten ein

Arzneimittel mit der gleichen therapeutischen Absicht durch ein anderes ersetzt. „Substitution" ist die Praxis der Abgabe eines Arzneimittels anstelle eines anderen äquivalenten austauschbaren Arzneimittels auf Ebene des Apothekers ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt, z. B. durch staatliche Verfügung oder eine dazu autorisierte Krankenkasse. Vor einiger Zeit galt, dass ein unkontrollierter beliebiger Wechsel zwischen Erstanbieterprodukt und Biosimilar wegen befürchteter vermehrter Immunogenität vermieden werden sollte – ein Aspekt, der bei einer Neueinstellung von Patienten auf Biosimilars aber natürlich keine Rolle spielt. Inzwischen liegen ausreichend vorhandene Studien vor, die belegen, dass diesbezüglich kein wirkliches Problem existiert.[25–28] In mehreren Studien, die unerwünschte Wirkungen durch einen Wechsel vom Original zum Biosimilar einschließlich des Auftretens von Immunogenität[29] untersucht haben, konnten keine wesentlichen Probleme festgestellt werden. In Norwegen und Dänemark wurden diesbezüglich aus Kostengründen staatliche Entscheidungen für den Wechsel zum Biosimilar getroffen. Nichtsdestoweniger sollte die Entscheidung, mit welchem Arzneimittel der Patient therapiert wird, grundsätzlich weiterhin beim behandelnden Arzt liegen.[19,20,23]

Aus eigener Erfahrung kann ich dazu allerdings sagen, dass dies, wenn man sehr viele Patienten behandelt, schwierig werden kann, weil bei vorliegend guter Sicherheits- und Wirksamkeitslage hinsichtlich eines Wechsels zum Biosimilar zwei Probleme in den Vordergrund rücken: 1. Wie kann ich begründen, ein teureres Präparat zu verordnen, obwohl es dafür keinen Grund gibt? 2. Wie kann ich zu jedem Zeitpunkt sicher wissen, welches Präparat gerade am günstigsten ist?

Zusammengefasst ist die Einführung von Biosimilars aus vielerlei Hinsicht nur zu begrüßen, da dies auf wirtschaftliche Preise und Therapievielfalt hoffen lässt, wodurch letztlich mehr Patienten mit den sehr wirksamen biologisch hergestellten Medikamenten behandelt werden können. Als ein Beispiel kann das englische Gesundheitswesen bereits substanzielle Einsparungen durch Biosimilars nachweisen.[30]

Zusammengefasst ist die Einführung von Biosimilars aus vielerlei Hinsicht nur zu begrüßen.

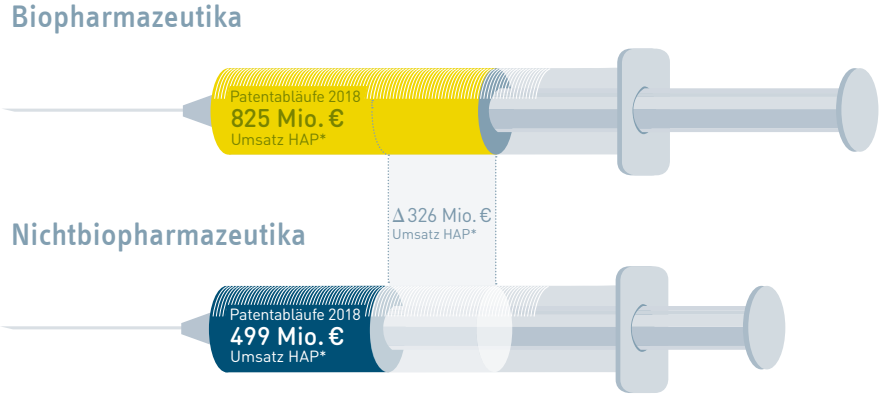
Referenzen

1. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Scholte-Voshaar M, van Vollenhoven R, Landewé R. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017 Jun; 76(6): 1113–1136. Epub 2017 Mar 10.
2. Doerner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013; 72(3): 322–8.
3. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis 2013 Mar; 72(3): 315–8.
4. https://probiosimilars.de/tag/im-verkehr-befindliche-biosimilars/
5. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013; 72(10): 1605–12.
6. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013; 72(10): 1613–20.
7. 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 Jan 20; 18:25.
8. 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 PLANETRA study. Arthritis Res Ther 2016 Apr 2; 18:82.

9. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, Baranauskaite A, Wiland P, Abud-Mendoza C, Oparanov B, Smiyan S, Kim H, Lee SJ, Kim S, Park W. 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 Feb; 76(2): 355–363. Epub 2016 Apr 29.
10. 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 Feb; 76(2): 346–354. Epub 2016 Apr 26.
11. Park W, Suh CH, Shim SC et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. BioDrugs 2017 Aug; 31(4): 369–377.
12. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, Yatsyshyn R, Mekic M, Porawska W, Ciferska H, Jedrychowicz-Rosiak K, Zielinska A, Choi J, Rho YH. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. Rheumatology (Oxford) 2017 Oct 1; 56(10): 1771–1779.
13. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, Pablos JL, Rizzo W, Hrycaj P, Zhang N, Shergy W, Kaur P. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. Ann Rheum Dis 2017 Oct; 76(10): 1679–1687.
14. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasiene R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2017 Dec 1; 56(12): 2093–2101.
15. European Medicines Agency. 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. Draft 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf. Accessed 17 Feb 2014.
16. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. Drug Des Devel Ther 2017 May 16;11: 1509–1515. eCollection 2017.
17. Cilia M, Ruiz S, Richardson P, Salmonson T, Serracino-Inglott A, Wirth F, Borg JJ. Quality Issues Identified During the Evaluation of Biosimilars by the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. AAPS PharmSciTech 2018 Feb; 19(2): 489–511. Epub 2017 Oct 12.
18. Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis 2018 Feb; 77(2): 165–174. Epub 2017 Sep 2.

19. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee S, Kim S, Eliakim R, Chowers Y. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. Gut 2016 Jul; 65(7): 1132–8. Epub 2015 Apr 20.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. August 2017. https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf
21. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden „Biosimilars", 1. Auflage (August 2017). https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html
22. Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar; 16(3): 289–302. Epub 2017 Jan 10.
23. Braun J, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Schneider M, Schulze-Koops H, Specker C, Strangfeld A, Wagner U, Dörner T. Revised version of the statement by the DGRh on biosimilars-update 2017. Z Rheumatol 2018 Feb; 77(1): 81–90.
24. EMA zum Biological Qualifier (BQ): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2014/10/WC500175252.pdf
25. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. 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 Jun 10; 389(10086): 2304–2316. Epub 2017 May 11.
26. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, Hansen IMJ, Jensen DV, Manilo N, Espesen J, Klarlund M, Grydehøj J, Dieperink SS, Kristensen S, Olsen JS, Nordin H, Chrysidis S, Dalsgaard Pedersen D, Sørensen MV, Andersen LS, Grøn KL, Krogh NS, Pedersen L, Hetland ML; all departments of rheumatology in Denmark. 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 Aug; 76(8): 1426–1431. Epub 2017 May 4.
27. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, Prins JB. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. BioDrugs 2018 Feb; 32(1): 27–52.
28. Fiorino G, Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Nagore D, Correale C, Radice S, Gilardi D, Allocca M, Furfaro F, Martínez A, Danese S. Full Interchangeability in Regard to Immunogenicity Between the Infliximab Reference Biologic and Biosimilars CT-P13 and SB2 in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2018 Feb 15; 24(3): 601–606.
29. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. BioDrugs 2017 Apr; 31(2): 83–91.
30. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of Infliximab and Etanercept Biosimilars on Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Utilisation and NHS Budget in the UK. BioDrugs 2017 Dec; 31(6): 533–544.

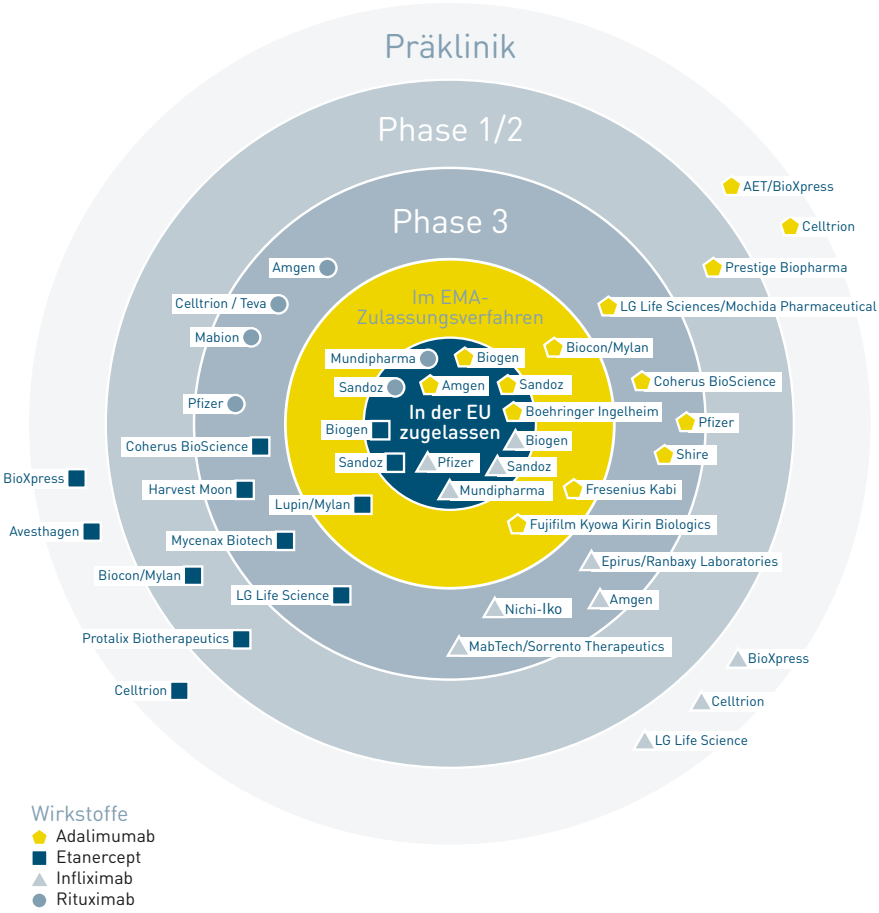
Das Volumen der Patentabläufe von Biopharmazeutika wird 2018 das von Nichtbiopharmazeutika um mehr als 300 Millionen Euro übersteigen – ein klares Signal, die Potenziale der Biosimilars für das deutsche Gesundheitssystem zu nutzen



* Herstellerabgabepreis

Quelle: SHARK (INSIGHT Health); NVI (INSIGHT Health); Umsatz (ApU) für Patentabläufe 2018 MAT 10/2017

In der Rheumatologie-Pipeline liegt 2018 der Fokus auf den Adalimumab-Biosimilars

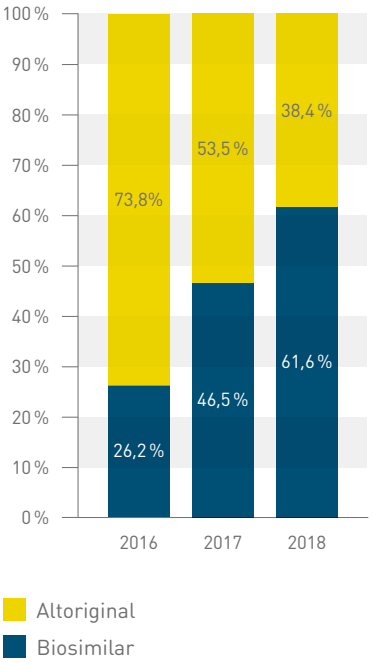


Quelle: Recherche AG Pro Biosimilars für die Wirkstoffe: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab; Stand Juli 2018. Projekte können mittlerweile eingestellt sein oder andere Studienphasen erreicht haben. Bei zugelassenen Präparaten ist das Unternehmen aufgeführt, das dieses in Deutschland vermarktet.

Biosimilars für Rheuma-Patienten kommen immer mehr in der Versorgung an, doch es gibt noch viel Luft nach oben

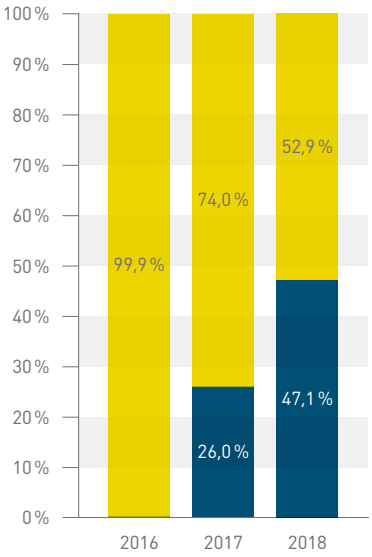
Infliximab

Versorgungsanteile im jeweils 1. Quartal (DDD)



Etanercept

Versorgungsanteile im jeweils 1. Quartal (DDD)

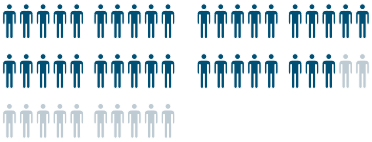


Quelle: INSIGHT Health, Analyse: Versorgungsanteile in DDD I. Quartal 2016/2017/2018

Biosimilars bieten den Vorteil, dass aufgrund sinkender Behandlungskosten mehr Patienten zu gleichen Kosten behandelt werden können

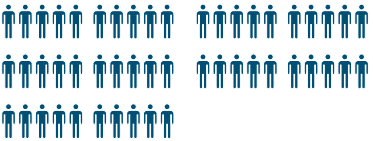
Infliximab

VOR MARKTEINRTITT BIOSIMILARS



38 Patienten

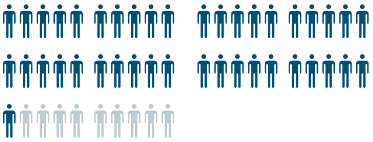
NACH MARKTEINRTITT BIOSIMILARS



50 Patienten

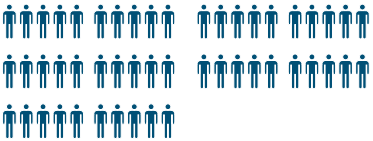
Etanercept

VOR MARKTEINRTITT BIOSIMILARS



41 Patienten

NACH MARKTEINRTITT BIOSIMILARS



50 Patienten

Quelle: INSIGHT Health, Analyse: Kosten je DDD (AVP) I. Quartal 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.

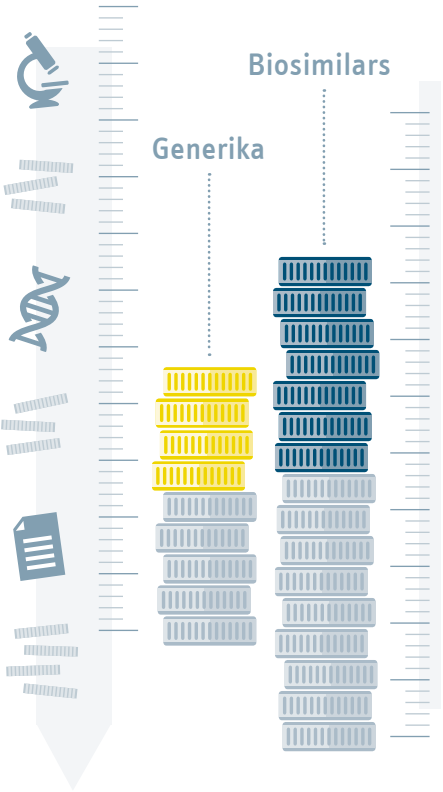
Warum sinkt das Preisniveau durch Biosimilars nicht so stark wie bei Generika?

Die Entwicklungskosten von Biosimilars sind mit denen von Generika nicht vergleichbar, da die Entwicklung ungleich komplexer, teurer und langwieriger ist.

Allein schon deswegen wird eine Preiserosion wie bei den Generika nicht möglich sein.

De facto hat aber schon eine ganz enorme Preisentwicklung stattgefunden. So bieten z. B. Infliximab-Biosimilars einen Kostenvorteil gegenüber dem Referenzprodukt von -40 Prozent. Und das ist nur der Listenpreisvorteil.

Weitere Einsparungen werden dem Gesundheitssystem im Rahmen von sogenannten Open-House-Verträgen zur Verfügung gestellt. Biosimilars leisten also bereits einen bemerkenswerten Beitrag zur Entlastung des Gesundheitssystems.



Quelle: AG Pro Biosimilars

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 Nonproprietory Name, Internationaler Freiname

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	Eprex®	2007
Retacrit® / Pfizer Pharma PFE Silapo® / STADApharm	Epoetin zeta	Eprex®	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
Ovaleap® / Teva	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 Sanofi® / Sanofi	Insulin lispro	Humalog®	2017
Inhixa®/Techdow Pharma Germany	Enoxaparin-Natrium	Clexane®	2016
Enoxaparin Becat® / Laboratorios Farmacéuticos ROVI	Enoxaparin-Natrium	Clexane®	2017
Herzuma® / Mundipharma	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Kanjinti® / Amgen	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Ontruzant® / MSD	Trastuzumab	Herceptin®	2017

Stand: Juni 2018
alle Angaben ohne Gewähr

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

probiosimilars

www.probiosimilars.de