



Mittwoch, den 07.03.2018
in Dortmund
15.00–18.00 Uhr

Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ

Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Poliklinik am HELIOS Klinikum Berlin-Buch

The challenge of biosimilars

H. Mellstedt^{1*}, D. Niederwieser² & H. Ludwig³

We thank Michael Raffin and Béatrice Benoit for their assistance in the preparation of this manuscript. Håkan Mellstedt, Dietger Niederwieser and Heinz Ludwig have served as ad hoc scientific advisors to Amgen.

and Oncology,

and guidelines from the European Medicines Agency.

Results: When biosimilars are approved in EU, they will be considered 'comparable' to the reference product, but this does not ensure therapeutic equivalence. Inherent differences between biosimilars may produce dissimilarities in clinical efficacy, safety, and immunogenicity. Switching biosimilars should be considered a change in clinical management. Regulatory guidelines have been established for some biosimilar categories but, because of the limited clinical experience with biosimilars at approval, pharmacovigilance programs will be important to establish clinical databases. Guidelines also provide a mechanism for the extrapolation of clinical indications (approved indications for which the biosimilar has not been studied). This may be of concern where differences in biological activity can result in adverse outcomes or when safety is paramount (e.g. stem cell mobilization in healthy donors). These issues should be addressed in biosimilar labeling.

Conclusions: Biosimilars should provide cost savings and greater accessibility to biopharmaceuticals. A thorough knowledge surrounding biosimilars will ensure the appropriate use of biopharmaceuticals.

Key words: biosimilars, substitution, extrapolation, pharmacovigilance, labeling



Aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ) wird der therapeutische Einsatz von biosimilaren Arzneimitteln so beurteilt, dass aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung die für notwendig gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit vorhanden sind. Daher können biosimilare Arzneimittel bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie das Arzneimittel des Originalherstellers. Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Arzneimittel des Originalherstellers auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse, bei dem das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bekannt ist.



Biosimilars: Wissensdefizite

Adv Ther (2016) 33:2160–2172
DOI 10.1007/s12325-016-0431-5



ORIGINAL RESEARCH

Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians

Hillel Cohen · Donna Beydoun · David Chien · Tracy Lessor ·
Dorothy McCabe · Michael Muenzberg · Robert Popovian ·
Jonathan Uy

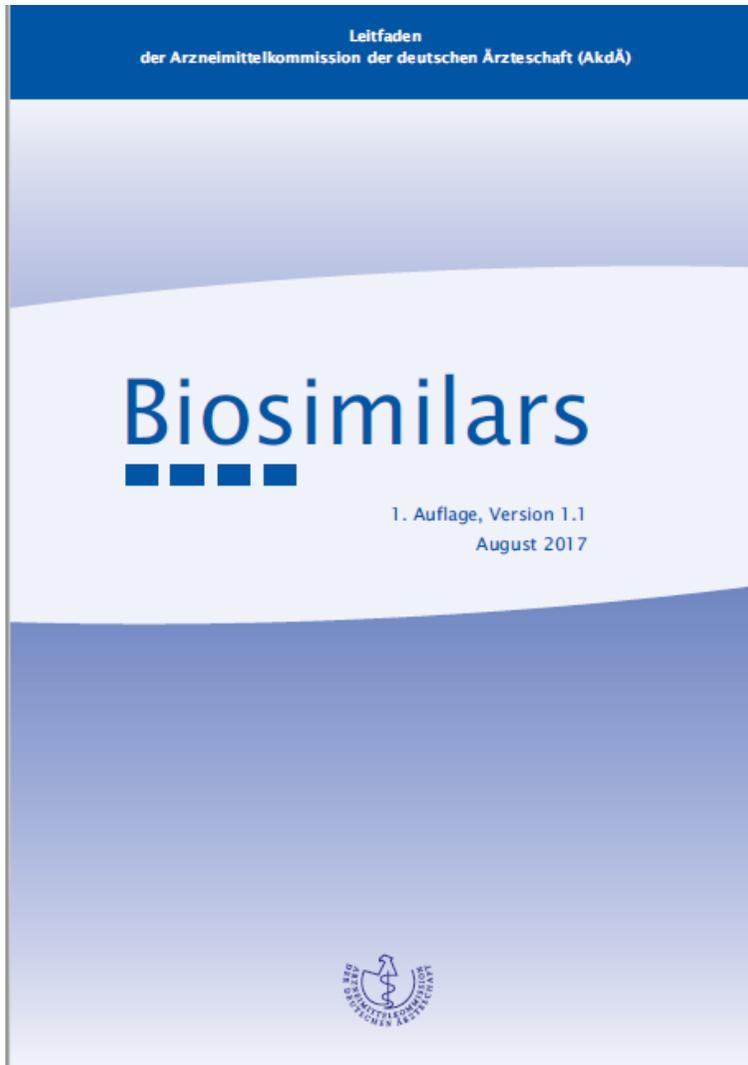
**Umfrage mit 19 Fragen
Antworten von 1201 Ärzten (USA)**

“Five major knowledge gaps”

- Definition von Biologika, Biosimilars und Biosimilarität
- Verständnis des Zulassungsprozesses und des “Totality of evidence”-Konzeptes
- Verständnis für die vergleichbare Sicherheit und Immunogenität von Referenzarzneimitteln und Biosimilars
- Extrapolation von Indikationen
- Definition der Austauschbarkeit (“Interchangeability”) und der automatischen Substitution



Leitfaden „Biosimilars“: Ziel

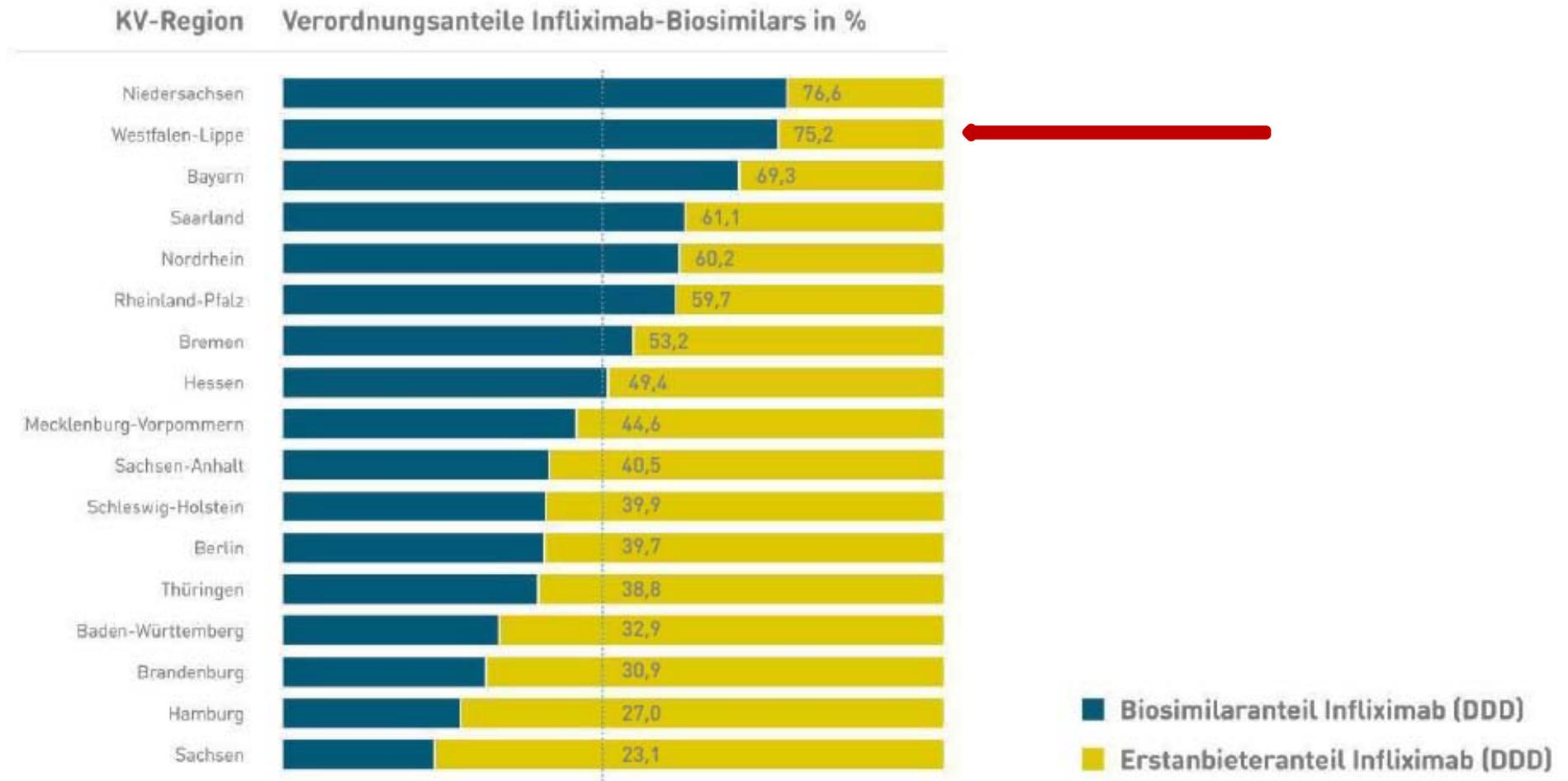


- Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel
- Merkmale von Biosimilars
- zugelassene Biosimilars in Europa
- therapeutische Anwendung von Biosimilars (Substitution und Switching)
- Empfehlungen der AkdÄ für den Einsatz von Biosimilars

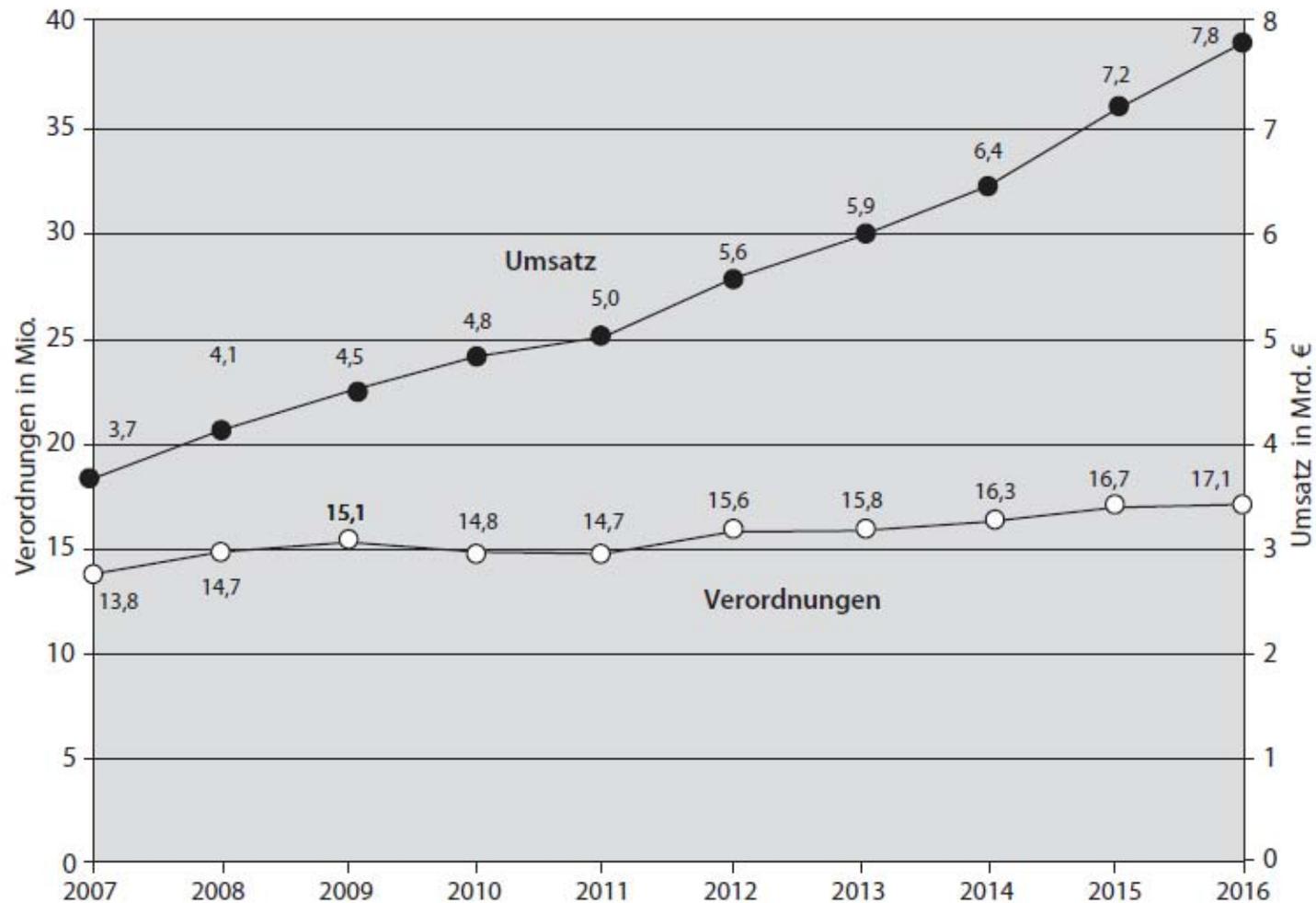
→ mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu Biosimilars evidenzbasierte, zweckmäßige Therapieentscheidungen der Ärzte unterstützen



Regionale Varianz der Verordnungsanteile: Infliximab (3. Quartal 2017)



Verordnungen/Umsatz gentechnologisch hergestellter Arzneimittel 2007-2016





Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

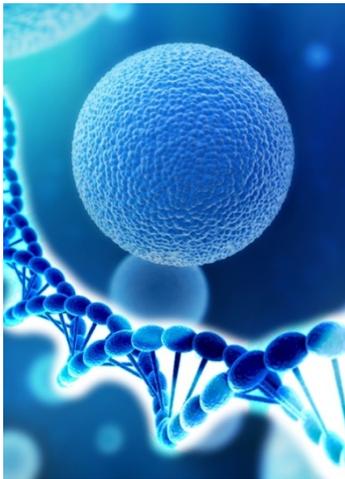
- **Definition**
- **Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?**
- **klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?**
- **Austauschbarkeit, Extrapolation, Substitution**
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



Biologika und Biosimilars: Definitionen

<p>Biologika (Biopharmazeutika)</p>	<p>Arzneimittel, deren Wirkstoffe biologische Stoffe sind, die biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Proteine, RNA, DNA, Zellen</i> - <i>Impfstoffe, moAk, Blutprodukte, ATMP</i>
<p>Biosimilars (biosimilare Arzneimittel)</p>	<p>Arzneimittel, deren arzneilich wirksamer Bestandteil strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem bereits in der EU zugelassenen Biologikum (Referenzarzneimittel) besitzt und eine identische pharmakologische Wirkung ausübt.</p>
<p>Referenzarzneimittel (Originatoren, Originalbiologika)</p>	<p>Bereits in der EU zugelassene biologische Arzneimittel, auf die Biosimilars bei ihrer Zulassung referenzieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>z. B. Infliximab</i> - <i>Referenzarzneimittel: Remicade®</i> - <i>Biosimilars: Inflectra®, Remsima®, Flixabi®</i>
<p>Bioidenticals (bioidentische Arzneimittel)</p>	<p>Arzneimittel, die in derselben Produktionsstätte im selben Herstellungsverfahren produziert werden und unter unterschiedlichen Fertigarzneimittelnamen durch unterschiedliche pU vertrieben werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>z. B. Infliximab</i> - <i>Referenzarzneimittel: Remicade® (MSD Sharp & Dohme GmbH)</i> - <i>Bioidenticals: Inflectra® (Pfizer) und Remsima® (Mundipharma)</i> <i>z. B. Interferon beta-1b</i> - <i>Bioidenticals: Extavia® (Novartis) und Betaferon® (Bayer)</i>

Produktion von Biologika/Biosimilars mit Hilfe lebender Organismen



Modifizierte Zelllinie

Produktionszelllinie (z.B. E. coli, CHO) wird modifiziert, um das gewünschte Protein herstellen zu können



Zellkultur

In Bioreaktoren (Fermentation, Downstream Prozess)



Proteinreinigung

Isolierung und mehrstufige Reinigung (Downstream Prozess)



Formulierung und sterile Abfüllung

Fertigprodukt z.B. Ampulle, Spritze, Cartridge

Adapted from EGA Handbook on biosimilar medicines; available from <http://www.egagenerics.com/index.php/publications/>

Die Komplexität von Biologika/Biosimilars im Vergleich zu chemischen Wirkstoffen

Paracetamol



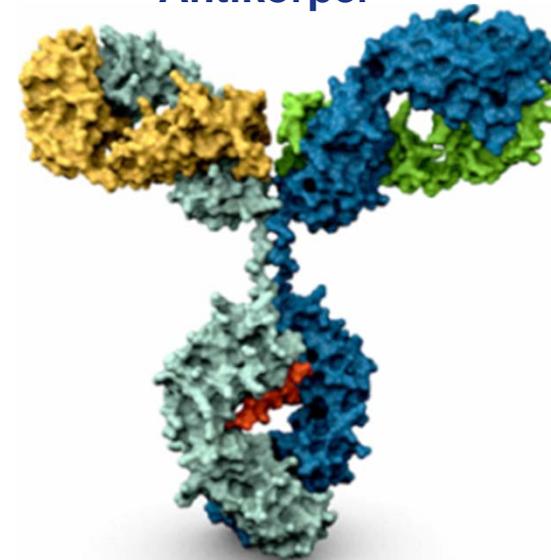
- kleines Molekül
- synthetisch hergestelltes Molekül
- einheitliche Substanz
- **151 Dalton**
- vielfältige Wirkmechanismen

Filgrastim (ein Wachstumsfaktor)



- Protein (nicht glykosyliert)
- hergestellt mit Bakterien
- einheitliche Substanz
- 175 Aminosäuren
- **18 803 Dalton**
- wirkt ausschließlich durch Rezeptorbindung

Antikörper



- Glykoprotein (glykosyliert)
- hergestellt mit Säugetierzellen
- einheitliche Aminosäuresequenz, variable Glykosylierung
- 1 330 Aminosäuren
- **144 000 Da**
- Rezeptorbindung, Effektor Funktionen

Generika versus Biosimilars

	Generika	Biosimilars
Eigenschaften		
Größe	kleine Moleküle	sehr große Moleküle
Struktur	einfach	komplex
Variabilität	eine definierte Struktur	heterogene Struktur
Entwicklung	Demonstration der Bioäquivalenz	Demonstration der Vergleichbarkeit (Biosimilarität)
Herstellung	chemische Synthese	in lebenden Organismen/Zellen
Charakterisierung	vollständig möglich	vollständig schwer/unmöglich
Reproduktion	exakte Reproduktion der Struktur möglich	aufgrund biotechnologischer Herstellung und inhärenter Variabilität keine exakten Kopien
Stabilität	wenig empfindlich und stabil bei Lagerung	Empfindlicher und instabiler bei Lagerung
Immunogenität	niedriges Potenzial	hohes Potenzial
Marktzulassung in der EU		
Qualität	Vollständiges Dossier	Vollständiges Dossier
Präklinische Studien	Keine Daten erforderlich	Umfassender Vergleich mit einem Referenzarzneimittel bezgl. Struktur, biologischer Aktivität, (Verträglichkeit, PK, PD)
Klinische Studien	Bioäquivalenz-Studie (PK)	Phase-I-Studie: PK, PD Phase-III-Studie in sensitiver Indikation und Population; RMP



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 October 2014
CHMP/437/04 Rev 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

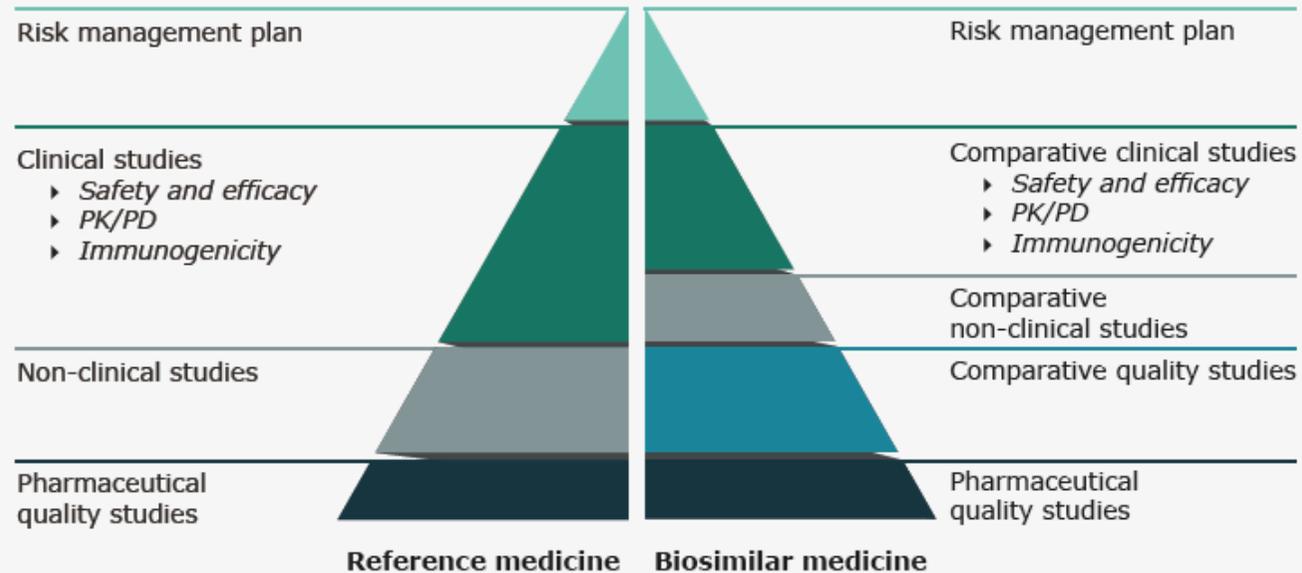
erste „Guideline“ 2006 erstellt

Guideline on similar biological medicinal products

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party and Biologics Working Party	March 2013
Adopted by CHMP for release for consultation	25 April 2013
Start of public consultation	30 April 2013
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2013
Revised draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party and Biologics Working Party	July 2014
Adoption by CHMP	23 October 2014
Date for coming into effect	30 April 2015*

Biosimilars: Zulassung

Figure 4. Comparison of data requirements for approval of a biosimilar versus the reference medicine



- **Biosimilars in Europa:** zentrale Zulassung und ein maßgeschneidertes Entwicklungs- und Zulassungsprogramm
- umfassendes Dossier (im Vergleich zu Generika)
- Nachweis der **gleichen pharmazeutischen Qualität, der gleichen PK/PD, der gleichen klinischen Sicherheit** inkl. der Immunogenität und **der gleichen klinischen Wirksamkeit** in Vergleichsstudien mit dem Referenzarzneimittel
- **Sicherheitsstudien nach der Zulassung** („Post-Authorisation Safety Study“, PASS) und „Risk Management Plan“ (RMP)



Bestätigung der Biosimilarität und nicht die *de novo* Etablierung von Wirksamkeit und Sicherheit

Zeit

9 – 12 Monate

2 – 4 Jahre



Äquivalenz in **Pharmakokinetik** und **Pharmakodynamik** in Patienten oder gesunden Probanden

bestmögliches Design zur Demonstration der Biosimilarität, ***jedoch nicht um de novo Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen***

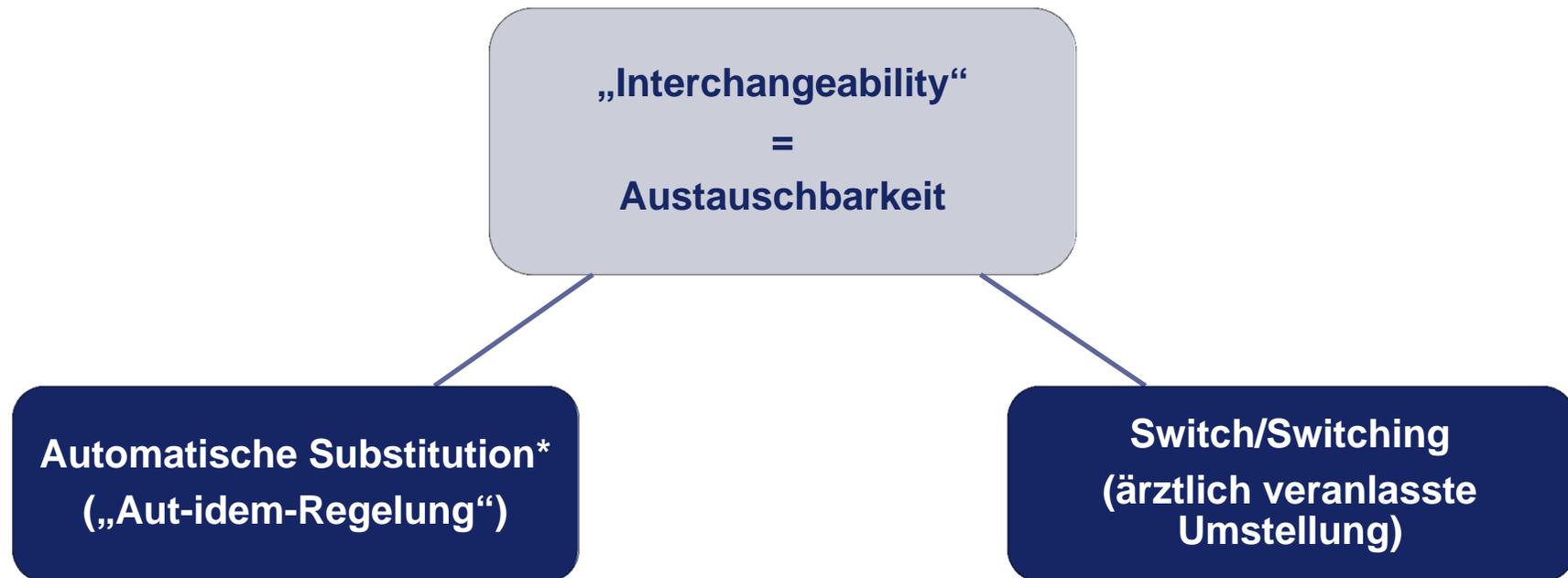
- sensitive Indikation
- kann andere Endpunkte haben als Erstanbieter-Studien

typischerweise vergleichende **Phase-III-Studien**

Pharmakovigilanz und zusätzliche Studien gemäß Anforderungen der regulatorischen Behörden

Austauschbarkeit („Interchangeability“):

Die medizinische Praxis, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt in jedem beliebigen Patienten erzielt.



*In Deutschland momentan nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V nur für **bioidentische Biologika** der gleichen Produktionsstätte erlaubt; betrifft Epoetin alfa, Epoetin theta, Epoetin zeta, Filgrastim, Infliximab und Interferon beta-1b.



Biosimilars: Austauschbarkeit

Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars

(Stichwörter: Interchangeability, Substitution)

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines biologischen Arzneimittels enthält, welches bereits in der EU zugelassen wurde, das sogenannte "Referenzarzneimittel" (Originatorprodukt).

Der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur ("European Medicines Agency", EMA) bewertet als Teil des Zulassungsverfahrens, bei dem Nutzen und Risiko eines Arzneimittels gegenübergestellt werden, primär die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und auch Sicherheit von Biosimilarkandidat und Originatormolekül im direkten Vergleich und nicht die Austauschbarkeit.

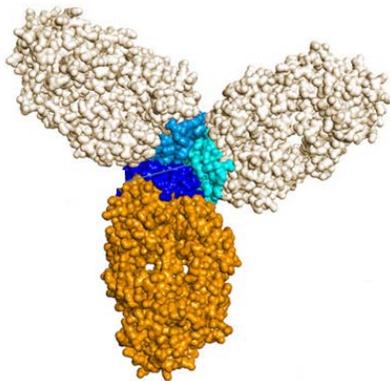
Nach derzeitigem Diskussionsstand im CHMP und seinen Arbeitsgruppen können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch. Dies beinhaltet implizit daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten, als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben. Das Paul-Ehrlich-Institut vertritt den Standpunkt, dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.

Biosimilars: Extrapolation

CAVE: Die Extrapolation erfolgt zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel und nicht zwischen einzelnen Indikationen des Biosimilars

→ von **Molekül zu Molekül**, nicht von *Indikation zu Indikation*

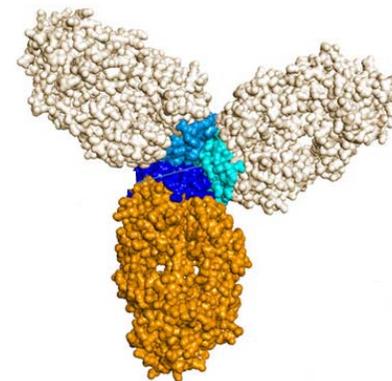
Adalimumab-Biosimilar
(Amgevita®, Solymbic®)



Nachweis der vergleichbaren
Wirksamkeit und Sicherheit in
Phase-III-Studien bei RA und
Plaque-Psoriasis



Adalimumab-Referenzarzneimittel
(Humira®)



Zulassung bei rheumatoider Arthritis,
axialer Spondyloarthritis,
Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Plaque-
Psoriasis bei Erwachsenen und bei
Kindern und Jugendlichen,
Hidradenitis suppurativa,
M. Crohn bei Erwachsenen und bei
Kindern und Jugendlichen,
Colitis ulcerosa, Uveitis



Biosimilars: the science of extrapolation

Martina Weise,¹ Pekka Kurki,² Elena Wolff-Holz,³ Marie-Christine Bielsky,⁴ and Christian K. Schneider^{5,6}

¹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Germany; ²Finnish Medicines Agency, Helsinki, Finland; ³Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany; ⁴ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, London, United Kingdom; ⁵Danish Health and Medicines Authority, Copenhagen, Denmark; and ⁶Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Germany

Biosimilar filgrastim

Filgrastim is approved for treatment of neutropenia of various etiologies and for the mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients and healthy donors. Several biosimilar filgrastims have been licensed in the EU and, in all cases, all indications of the originator product were approved.¹

Learned societies have specifically criticized the extrapolation of data to stem cell mobilization and collection in healthy donors and have warned against the use of biosimilar filgrastim in this indication before the availability of data specifically confirming efficacy and safety in this population.¹³⁻¹⁵ However, the following scientific

Unsurprisingly, postmarketing studies confirmed efficacy and safety of biosimilar filgrastim products in the approved indications, including the mobilization of stem cells in healthy donors.²⁹⁻³⁴



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Austauschbarkeit, Extrapolation, Substitution
- **(häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?**
- **Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?**
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- Tricks der Pharmaindustrie/pharmakoökonomische Aspekte
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



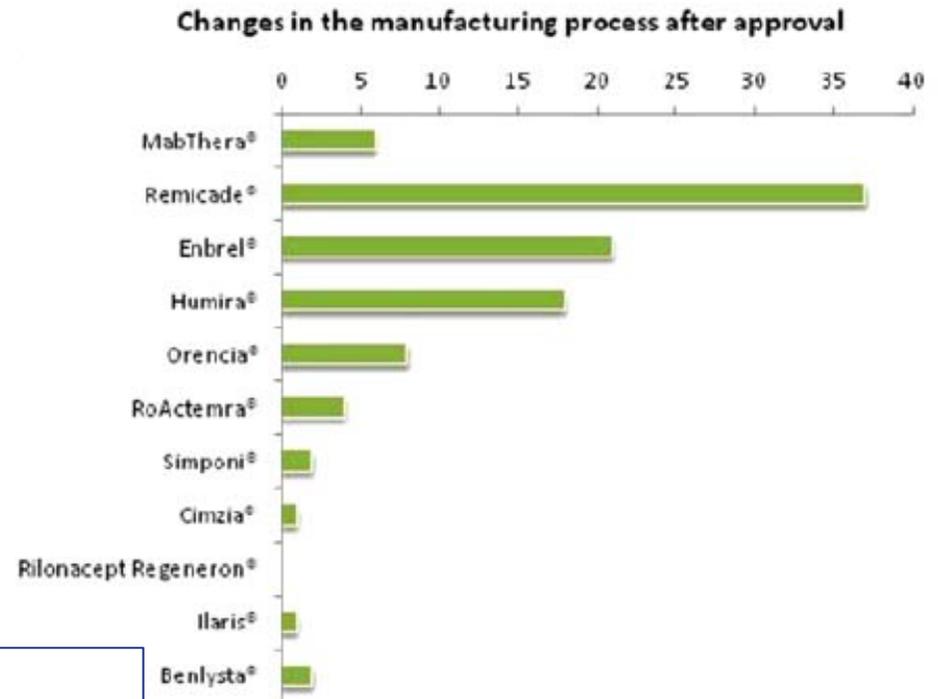
Biosimilars: aktuelle Diskussion & Bedenken

- **kontroverse öffentliche Diskussion:**
- Bedenken bezgl. der pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Austauschbarkeit
- Desinformation bei Ärzten, Apothekern und Patienten



Änderungen des Herstellungsverfahrens bei Biologika

- **sehr häufig**
- **kleine Änderungen:**
z. B. neuer Lieferant des Zellkulturmediums
- **moderate Änderungen:**
z. B. neue Produktionsanlage
- **große Änderungen:**
z. B. Änderung im Reinigungsverfahren,
neue Zelllinie
- Nachweis der Vergleichbarkeit anhand
der gleichen wissenschaftlichen Prinzipien
wie bei Biosimilars-Entwicklung

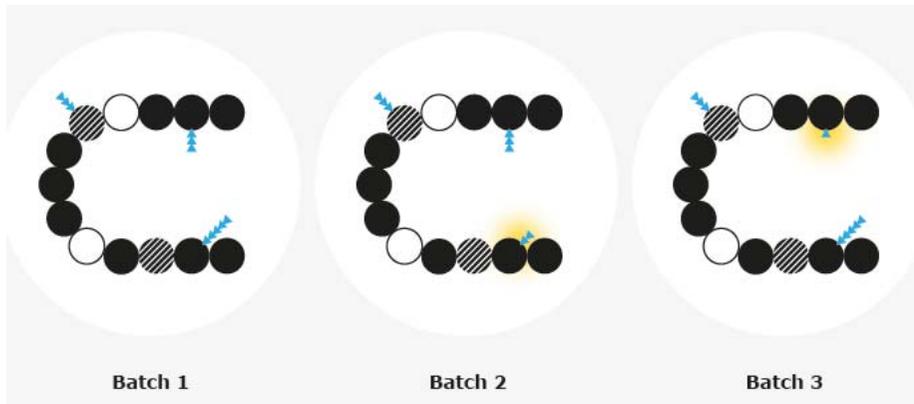


ICH Q5E-Guideline

(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

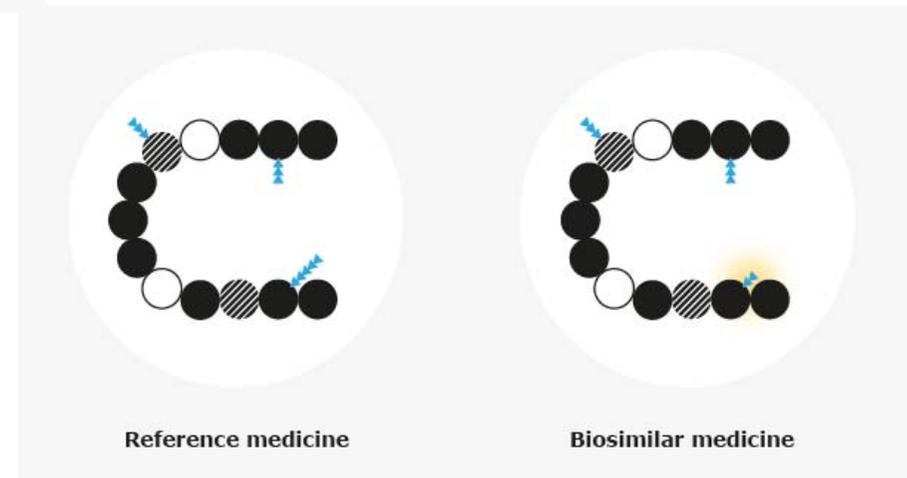
“The demonstration of comparability does not necessarily mean that the quality attributes of the prechange and post-change product are identical, but that they are highly similar and that the existing knowledge is sufficiently predictive to ensure that any differences in quality attributes have no adverse impact upon safety or efficacy of the drug product”.

Mikrovariabilität: ein bei der posttranslationalen Proteinglykosylierung auftretendes Phänomen, wonach Glykoproteine einer durch die genetische Information vorgegebenen Aminosäuresequenz sich in der Anzahl, Lokalisation und Sequenz der gebundenen Zuckerketten unterscheiden.



- **Chargenspezifische Variabilität innerhalb einer Produktlinie bei Biologika und Biosimilars**

- **Produktspezifische Variabilität zwischen Biosimilars und Referenzarzneimitteln**





Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

- Austauschbarkeit („Interchangeability“): Die medizinische Praxis, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt in jedem beliebigen Patienten erzielt.

Umstellung („Switch“)

Die Umstellung eines bestimmten Patienten durch den behandelnden Arzt von einem Arzneimittel auf ein anderes, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt.

Substitution (automatische)*

Der (automatische) Austausch eines Arzneimittels gegen ein anderes durch den Apotheker bei der Abgabe in der Apotheke, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt, ohne das Wissen bzw. die Zustimmung des Arztes.

→ **Austauschbarkeit ist nicht in der Zuständigkeit der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden, sondern ist eine Frage des nationalen Gesundheitssystems.**



Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

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

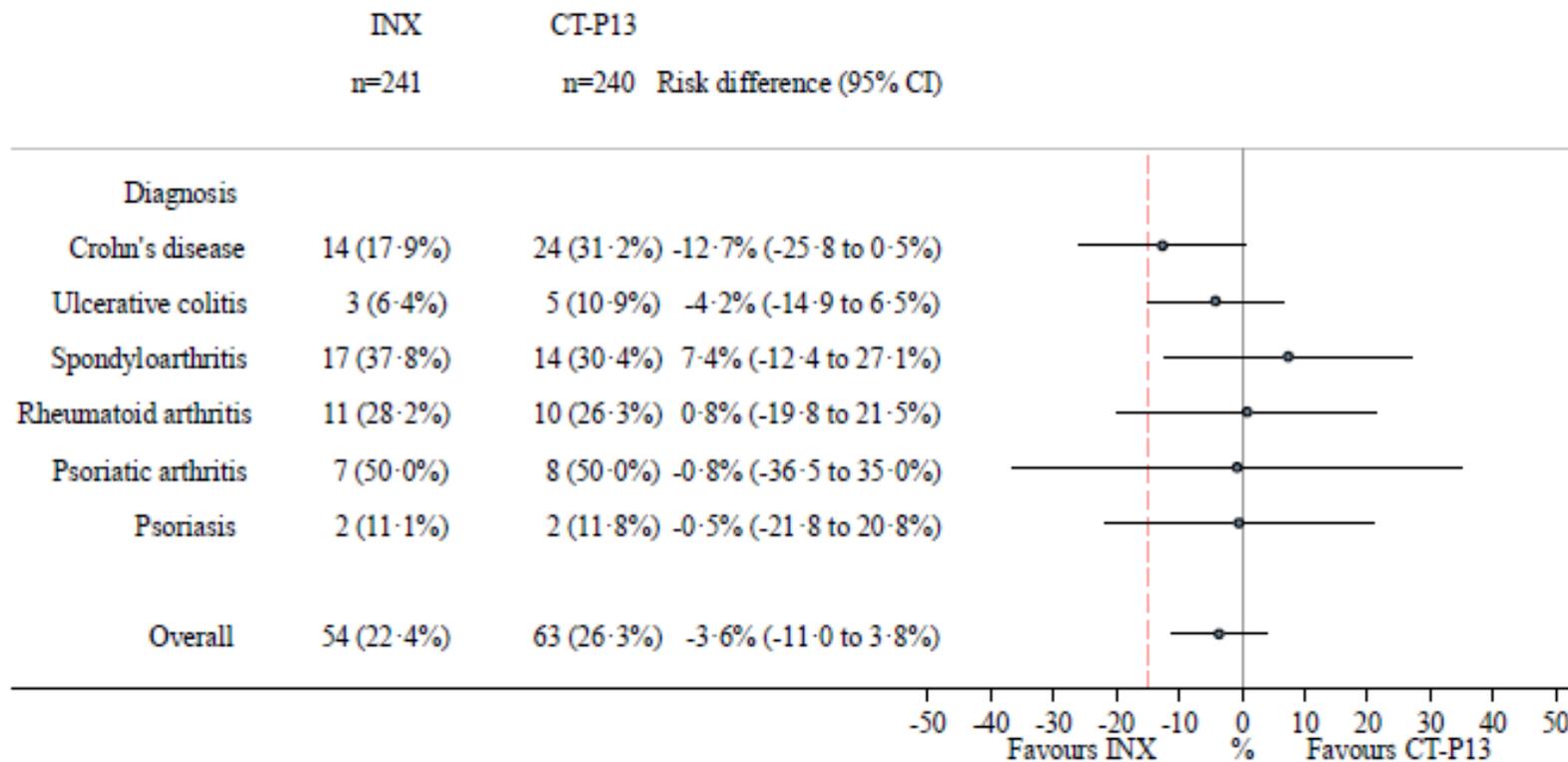
Kristin K Jørgensen, Inge C Olsen*, Guro L Goll*, Merete Lorentzen*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mørkt, Jørgen Jahnsen†, Tore K Kvient†, on behalf of the NOR-SWITCH study group*

- Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Switch-Studie (NOR-SWITCH) finanziert durch die norwegische Regierung
- 155 Patienten mit M. Crohn, 93 mit Colitis ulcerosa, 77 mit rheumatoider Arthritis, 91 mit ankylosierender Spondylitis, 30 mit Psoriasis-Arthritis und 35 mit Psoriasis an 40 Zentren in Norwegen
- Beobachtungsdauer: 1 Jahr
- 241 Patienten bekamen Remicade® weiter, 240 Patienten wurden auf Remsima® umgestellt.

Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

Primärer Endpunkt:

Verschlechterung der Krankheitsaktivität (Full Analysis Set)





Bedenken gegen Biosimilars: Austauschbarkeit

unerwünschte Ereignisse

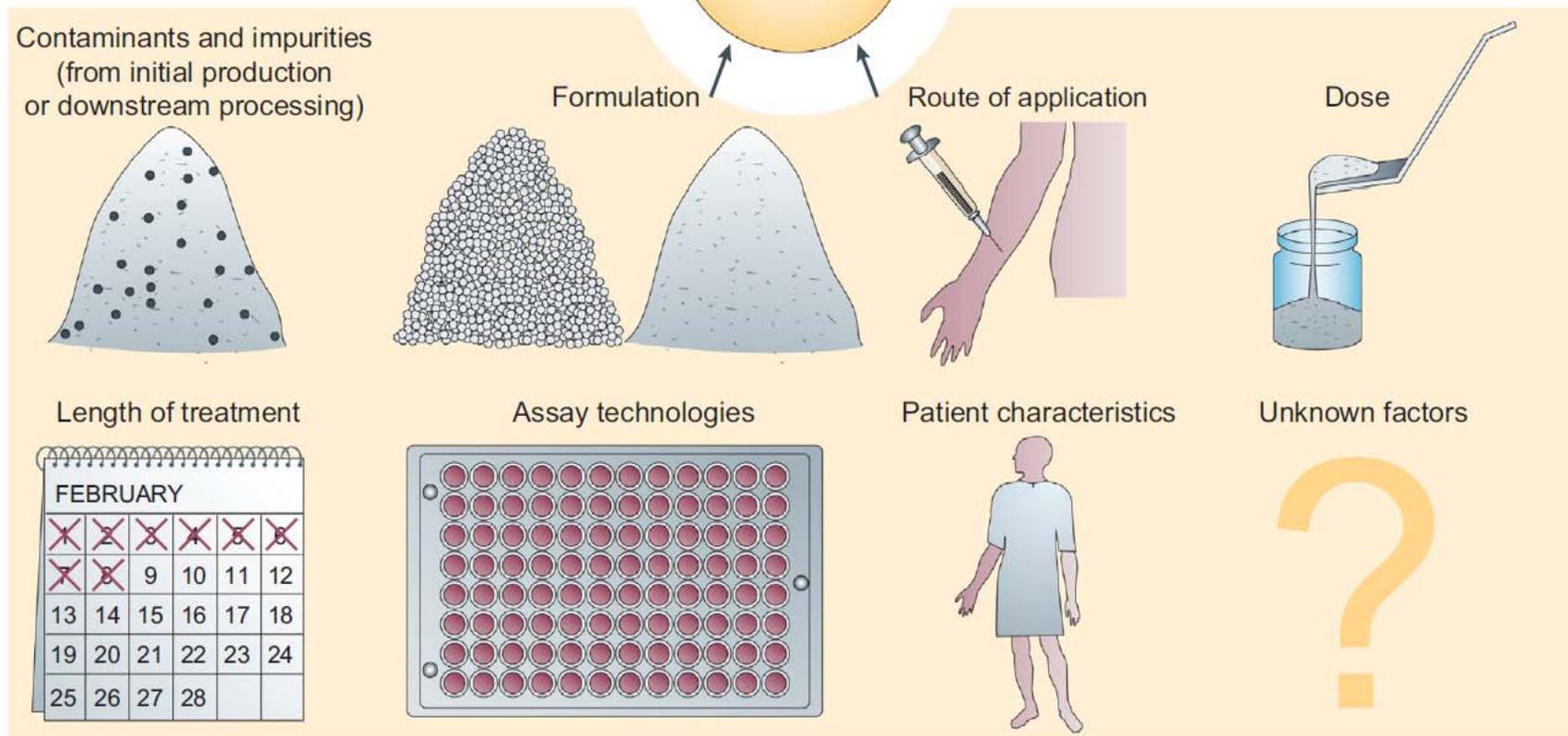
	Infliximab originator (n=241)	CT-P13 (n=240)
Overview		
SUSAR	0	0
Serious adverse events	32/24 (10%)	27/21 (9%)
Adverse events	422/168 (70%)	401/164 (68%)
Adverse events leading to study drug discontinuation*	18/9 (4%)	9/8 (3%)
Most frequent treatment-emergent adverse events		
Nasopharyngitis	29/23 (10%)	28/25 (10%)
Urinary tract infection	19/14 (6%)	9/7 (3%)
Skin rash	7/7 (3%)	14/13 (5%)
Headache	10/10 (4%)	8/7 (3%)
Arthralgia	12/11 (5%)	6/6 (3%)
Sinusitis	13/13 (5%)	4/3 (1%)
Infusion-related reaction	10/10 (4%)	5/4 (2%)
Influenza-like illness	7/7 (3%)	7/7 (3%)
Respiratory tract infection	4/4 (2%)	11/10 (4%)
Gastroenteritis	7/7 (3%)	6/6 (3%)

SUSAR=suspected unexpected serious adverse reaction

Structural properties



Faktoren, die die Immunogenität von Biopharmazeutika beeinflussen



Other factors



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

NUMBER 7



PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BÉATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D.,
JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D.,
VALÉRIE UGO, M.D., IRÈNE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

„Pure red cell aplasia“

- 1998** Antikörper-vermittelte „pure red cell aplasia“ (PRCA) nach s.c. von Eprex[®] / Erypro[®] (Epoetin alfa); Ursachen (vermutet): (1) Formulierungen des Arzneimittels ohne humanes Serumalbumin (HAS), (2) subkutane Gabe, (3) unbeschichtete Gummistopfen der das Arzneimittel enthaltenden Injektionsspritzen.
- 2002** Eprex[®] / Erypro[®] Gabe an Hämodialysepatienten nur i.v.; Teflon beschichtete Stopfen für die vorgefüllten Spritzen.
- ab **2002** 90 % weniger Fälle mit PRCA; FDA safety database: Informationen zu 59 neuen Fällen mit Antikörper-assoziierten PRCA, meist nach s.c. Epoetin alfa (nicht biosimilare Arzneimittel) sowie Gabe von Darbepoetin (kein HAS). Auch in Deutschland sind solche Fälle aufgetreten. Die Datenbank der AkdÄ enthält spontan berichtete Fälle mit PRCA bzw. der Angabe Antikörper/Anämie (ohne Diagnose PRCA) unter allen zugelassenen Erythropoese-stimulierenden Arzneimitteln **mit Ausnahme der Biosimilars.**



Biosimilars: Pharmakovigilanz

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden

- Nachverfolgbarkeit aufgrund der **inhärenten Chargenvariabilität** für alle biologische Arzneimittel essenziell
- Meldungen von Nebenwirkungen mit der **Wirkstoffbezeichnung (INN)** und der **Handelsbezeichnung** (Fertigarzneimittelname) und – wenn möglich – der **Chargennummer**

Zusammenfassung

Biologische Arzneimittel enthalten Wirkstoffe, die mit Hilfe lebender Zellen oder Organismen hergestellt werden. Die Wirkstoffmoleküle sind größer und komplexer als die nicht biologischer Arzneimittel. Die Komplexität und Herstellungsweise kann bei biologischen Arzneimitteln zu einer Variabilität in Molekülen desselben Wirkstoffs führen. Dies gilt sowohl für unterschiedliche Arzneimittelchargen eines Herstellers als auch für biosimilare Arzneimittel verschiedener Hersteller. Aufgrund dieser Besonderheiten ist es bei Meldungen von Nebenwirkungen biologischer Arzneimittel erforderlich, dass neben der Wirkstoffbezeichnung (International Nonproprietary Name, INN) auch die Handelsbezeichnung und – wenn möglich – die Chargennummer angegeben werden. Nur so ist im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen möglich.

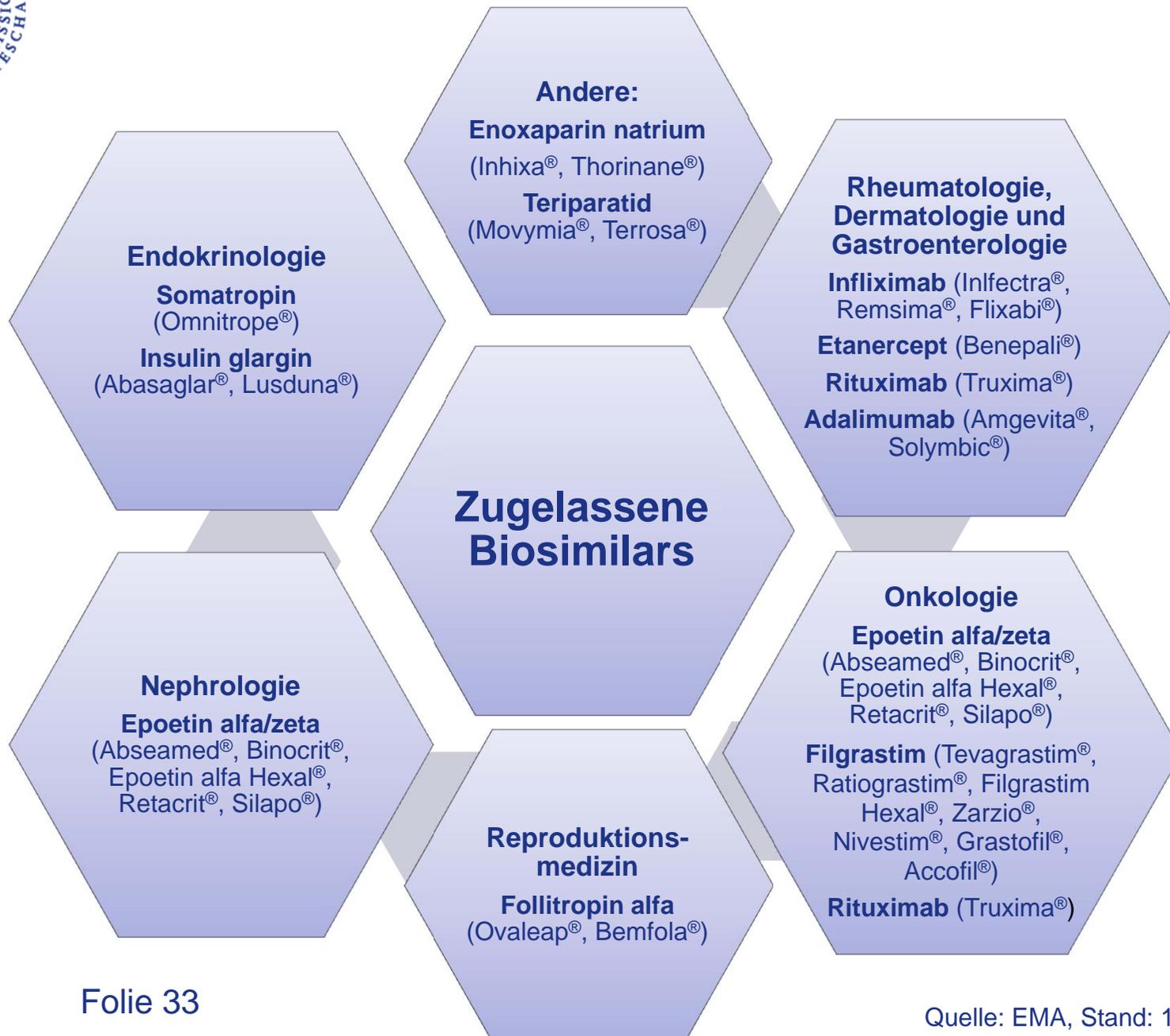


Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Austauschbarkeit, Extrapolation, Substitution
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- **Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars**
- **pharmakoökonomische Aspekte / Tricks der Pharmaindustrie**
- unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?



28 zugelassene Biosimilars zum 31.05.2017





Biosimilars in der Pipeline weltweit

Biosimilars under development	
Epoetin alfa	81
Interferons (alpha)	63
Insulin & analogs	61
Neupogen (filgrastim)	58
Rituxan (rituximab)	54
Herceptin (trastuzumab)	38
Humira (adalimumab)	35
Somatotropins	35
Avastin (bevacizumab)	33
Enbrel (etanercept)	31
Interferons (beta)	29
Neulasta (pegfilgrastim)	28
Remicade (infliximab)	17
Lantus (insulin glargine)	13

Stand März 2017, Quelle: Reinke T. **The Biosimilar Pipeline Seams Seem To Be Bursting.** Manag Care. 2017, 26(3): 24-25.



Zehn Arzneimittel 2016 mit höchsten Nettokosten

■ Tabelle 1.4 Die 30 Arzneimittel 2016 mit den höchsten Nettokosten. Angegeben sind die Nettokosten im Jahr 2016 mit der prozentualen Änderung und der Änderung in Mio. € im Vergleich zu 2015.

Rang	Präparat	Wirkstoff	Nettokosten in Mio. €	Ände- rung %	Änderung in Mio. €
1	Humira	Adalimumab	907,8	5,7	49,1
2	Xarelto	Rivaroxaban	646,5	11,9	68,9
3	Enbrel	Etanercept	474,9	-3,9	-19,0
4	Harvoni	Sofosbuvir und Ledipasvir	338,5	-53,3	-386,9
5	Eliquis	Apixaban	335,8	78,1	147,3
6	Lucentis	Ranibizumab	308,8	11,5	31,8
7	Revlimid	Lenalidomid	285,3	28,7	63,7
8	Copaxone	Glatirameracetat	260,4	4,2	10,6
9	Eylea	Aflibercept	259,5	28,0	56,7
10	Clexane	Enoxaparin	252,6	-5,2	-13,9



Biosimilars in der Pipeline: März 2018

→ *Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use EMA/72847/2018 ;
Stand: 7. Februar 2018*

→ *Aktuelle klinische Studien (Phase I-III) mit potenziellen Biosimilars zu:*

- Trastuzumab
- Bevacizumab
- Pegfilgrastim
- Ranibizumab
- Eculizumab
- Eptacog alfa
- Denosumab
- Humaninsulin
- Abatacept
- Ustekinumab

Folie 36

Non-orphan generic and biosimilar medicinal products

International non-proprietary name / Common Name	Therapeutic area ¹	Total number of applications
Adalimumab ←	Immunosuppressants	5
Buprenorphine	Other nervous system medicines	1
Carmustine	Antineoplastic medicines	1
Deferiprone	Other therapeutic medicines	1
Doxorubicin	Antineoplastic medicines	1
Gefitinib	Antineoplastic medicines	1
Infliximab ←	Immunosuppressants	1
Lenalidomide	Immunosuppressants	1
Nitisinone	Other alimentary tract and metabolism products	1
Paclitaxel	Antineoplastic medicines	1
Pegfilgrastim ←	Immunostimulants	6
Pemetrexed	Antineoplastic medicines	1
Prasugrel	Antithrombotic medicines	1
Sufentanil	Anesthetics	1
Trastuzumab ←	Antineoplastic medicines	3
Vigabatrin	Antiepileptics	1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/02/WC500243465.pdf
<https://clinicaltrials.gov/>
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Introduction

This document sets out to describe the effects on price, volume and market share following the arrival and presence of biosimilar competition in the European Economic Area (EEA). The report consists of a set of Key Performance Indicators (KPI's) to monitor the impact of biosimilars in European markets, using full year 2016 data.

This report has been prepared by QuintilesIMS at the request of the European Commission services with initial contributions from EFPIA, Medicines for Europe, and EuropaBio.

The European Medicines Agency (EMA) has a central role in setting the rules for biosimilar submissions, approving applications, establishing approved indications and monitoring adverse events, and if necessary issue safety warnings. We have, when appropriate, quoted their information and statements.

1. The entrance of biosimilars increases price competition

1a. Competition drives down price

2. In some therapeutic classes, lowering the price of the referenced product can limit the market penetration of the biosimilar

3. There is a first to market advantage in biosimilar markets

4. Biosimilars have the potential to improve patient access of the total market

4a. Lower prices increase patient access

Pharmakonzerne bangen um Blockbuster

17. Juni 2017

von Dominik Feldges / 17.6.2017, 13:00 Uhr

Medikamente vor allem aus biotechnologischer Produktion haben Pharmaanbietern wie Roche jahrelang zu stark steigenden Umsätzen und hohen Margen verholfen. Doch es kündigen sich schwierigere Zeiten an.

Die Anbieter der meisten Biotech-Präparate mussten sich bis anhin noch nicht dem Wettbewerb von Nachahmerprodukten stellen. Dies wird sich in den kommenden Jahren jedoch sukzessive ändern, weil eine Reihe von umsatzstarken Medikamenten im Begriff ist, den Patentschutz zu verlieren. Dazu zählen auch die beiden Roche-Erfolgsprodukte Herceptin und Rituxan. Bereits jetzt sehen einige Investoren der Zukunft des Pharmakonzerns sorgenvoll entgegen. Als vor zwei Wochen bekannt wurde, dass das als Nachfolger von Herceptin entwickelte Medikament Perjeta in Kombination mit Herceptin und einer Chemotherapie in einer klinischen Studie unter den Erwartungen der meisten Analytiker abgeschnitten hatte, führte dies an der Börse zu einem Kursverlust von 5,5%. Die Genussscheine des Unternehmens haben sich bis heute nicht von diesem Schlag erholt.

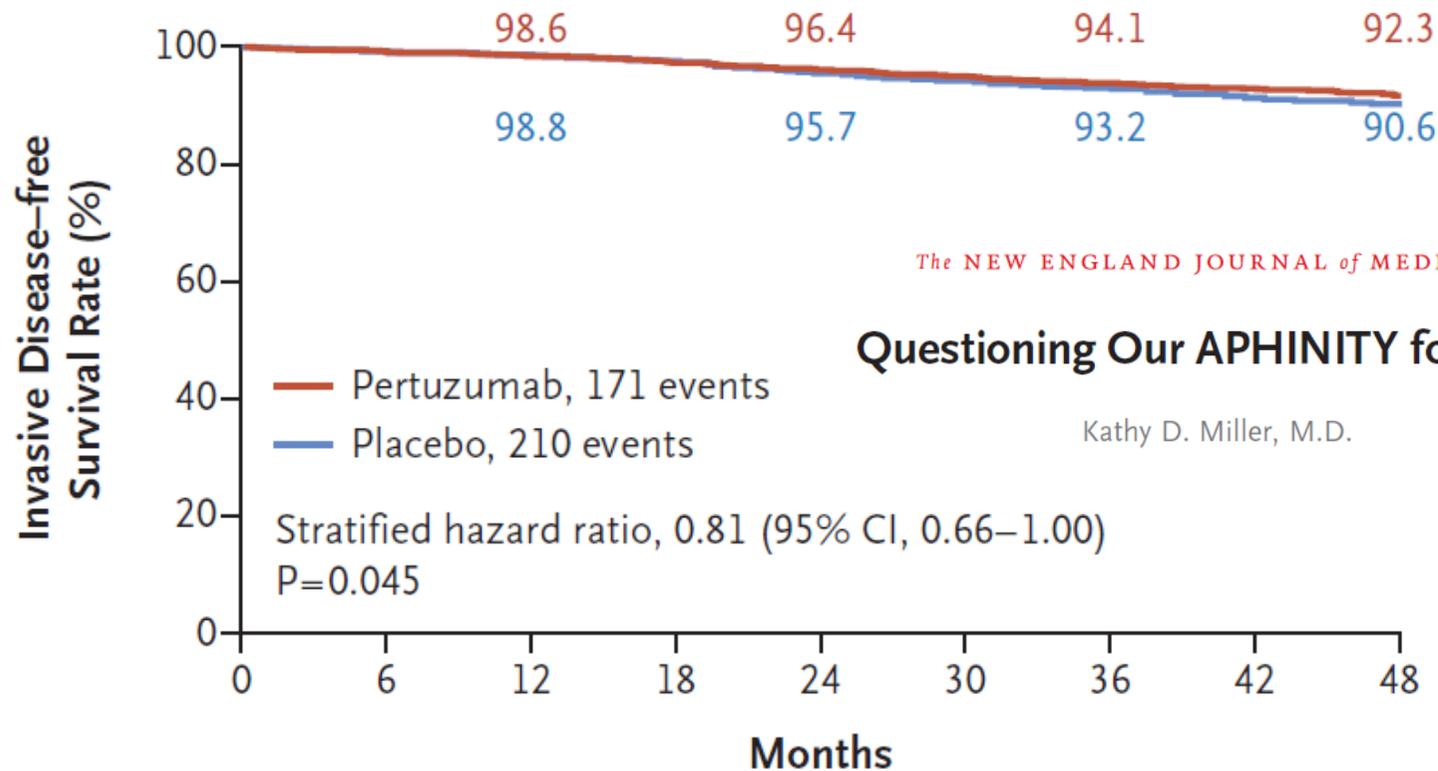
Rituximab
Trastuzumab
Bevacizumab

Neue Zürcher Zeitung



Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer

A Intention-to-Treat Population



No. at Risk

Pertuzumab	2400	2309	2275	2236	2199	2153	2101	1687	879
Placebo	2404	2335	2312	2274	2215	2168	2108	1674	866

ARD-SENDUNG

Kontraste stellt Roche wegen Ocrevus an den Pranger

STUTTGART - 08.02.2018, 17:50 UHR

08.02.2018

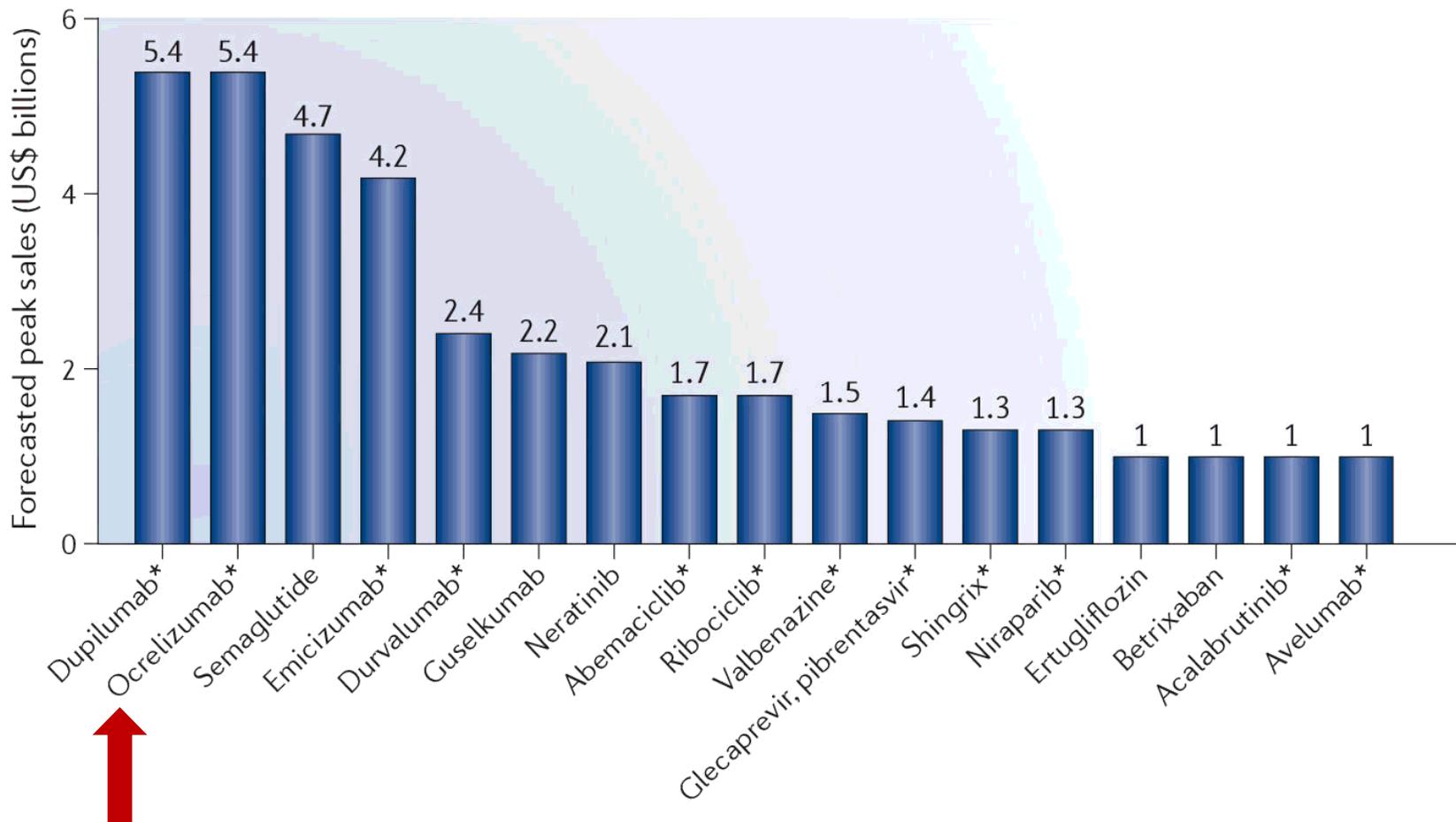
Ocrelizumab: Das gibt es auch in günstiger - sagt Kontraste. (Foto: picture alliance)

„Fragwürdige Geschäfte: Wie Pharmakonzerne mit 'Kopien' Milliarden verdienen“ – darum geht es am heutigen Donnerstag in der ARD-Sendung Kontraste. Konkret werden Vorwürfe gegen den Pharmakonzern Roche erhoben: Roche verlange für sein neues Arzneimittel gegen Multiple Sklerose, Ocrevus®, 33.000 Euro. Dabei sei doch Ocrelizumab nichts anderes als Rituximab – und das koste nur 3000 Euro. Doch humanisiert ist nun mal nicht chimär.

Kaum ist Ocrelizumab auf dem Markt – Roche erhielt Anfang Januar 2018 die EU-weite Zulassung für Ocrevus – sorgt es für TV-mediale Präsenz. Am heutigen Donnerstag berichtet das ARD-Politikmagazin Kontraste über das neue Arzneimittel bei Multipler Sklerose. Dem Teaser der Sendung zufolge geht es weniger um die eigentliche Therapie, die Wirksamkeit des neuen Arzneimittels, sondern vielmehr um den Preis.

Blockbuster-Status (Prognose für 2023)

Ocrelizumab an Position 2



Of patents and patent disputes: The TNF α patent files. Part 1: Humira

AbbVie's CEO, Richard Gonzalez said in a Q3 2015 Results Earnings Conference Call that AbbVie would have a total of 70 patents protecting Humira, with 24 patents related to Humira's method of manufacture, which expire no earlier than 2027, and further 14 patents related to the formulation of the product which expire no earlier than 2022. He also announced to "vigorously" enforce various patents and warned potential infringers of "extremely large" potential damages for infringement.

Reportedly, AbbVie is generating about 2/3 of its revenues with Humira [2].



Einsatz von Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ - Agenda

- Definition
- Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?
- klinische Prüfung(en) und Zulassung von Biosimilars: Anforderungen?
- Austauschbarkeit, Extrapolation, Substitution
- (häufige) Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt?
- Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?
- Übersicht der verfügbaren/in der Pipeline befindlichen Biosimilars
- pharmakoökonomische Aspekte / Tricks der Pharmaindustrie
- **unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?**



Unabhängige Informationen zu Biosimilars



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

Follow us: [Twitter](#) [RSS](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Regulatory](#) [Special topics](#) [Document search](#) [News & events](#)

Quick links

[Partners & networks](#) [About us](#)

Human medicines

European public assessment reports

Patient safety

Pending EC decisions

Withdrawn applications

Paediatrics

Rare disease designations

Medicines under evaluation

Medicines for use outside the EU

Referrals

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home > Find medicine > Human medicines > European public assessment reports

European public assessment reports

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

This search allows you to find European public assessment reports (EPAR) for human medicines.

The European Medicines Agency publishes an EPAR for every medicine granted a central marketing authorisation by the European Commission. EPARs are full scientific assessment reports of medicines authorised at a European Union level.

Use this search to find information including a public-friendly summary in question-and-answer format and the package leaflet. You can also find information on medicines that have been refused a marketing authorisation or that have been suspended or withdrawn after being approved.

The Agency does not evaluate all medicines currently in use in Europe. If you cannot find the medicine you need through this search, please visit the website of your [national health authority](#).

More information is available on the [central authorisation procedure](#) and on [EPARs](#).

[Browse A-Z](#)

[Keyword search](#)

[Browse by therapeutic area](#)

[Browse by type](#)

Browse by letter for medicines that have a European Public Assessment Report:

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#)
[U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#) [View all](#)

Or for other types of content pick from the navigation on the left.

Include:

- Authorised medicine
- Withdrawn post-approval
- Suspended
- Refused



Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective

Authors

[Authors and affiliations](#)

Pekka Kurki , Leon van Aerts, Elena Wolff-Holz, Thijs Giezen, Venke Skibeli, Martina Weise

Current Opinion

First Online: 24 January 2017

DOI: 10.1007/s40259-017-0210-0

Cite this article as:

Kurki, P., van Aerts, L., Wolff-Holz, E. et al. BioDrugs (2017) 31: 83.

doi:10.1007/s40259-017-0210-0

2

Citations

26

Shares

963

Downloads

Abstract

Many of the best-selling ‘blockbuster’ biological medicinal products are, or will soon be, facing competition from similar biological medicinal products (biosimilars) in the EU. Biosimilarity is based on the comparability concept, which has been used successfully for several decades to ensure close similarity of a biological product before and after a manufacturing change. Over the last 10 years, experience with biosimilars has shown that even complex biotechnology-derived proteins can be copied successfully. Most best-selling biologicals are used for chronic treatment. This has triggered intensive discussion on the interchangeability of a biosimilar with its reference product, with the main concern being immunogenicity. We explore the theoretical basis of the presumed risks of switching between a biosimilar and its reference product and the available data on switches. Our conclusion is that a switch between comparable versions of the same active substance approved in accordance with EU legislation is not expected to trigger or



- ▶ Allergene
- ▼ **Antikörper / Immunglobuline**
 - ▶ Immunglobulinpräparate
 - ▼ **monoklonale Antikörper**
- ▶ ATMP
- ▶ Blutprodukte
- ▶ Gewebezubereitungen
- ▶ Impfstoffe
- ▶ Sera von Spendertieren
- ▶ Stammzellzubereitungen
- ▶ Tierimpfstoffe
- ▶ weitere Arzneimittel
- ▶ weitere Tierarzneimittel

Stellenangebote

Sitemap

Qualitätskriterien

Datenschutzerklärung

Haftungsausschluss

Impressum

Informationen in

Leichte Sprache

Gebärdensprache



- ▶ [HOME](#) ▶ [Arzneimittel](#) ▶ [Antikörper / Immunglobuline](#) ▶ [monoklonale Antikörper](#)
- ▶ [Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars](#)

Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars

(Stichwörter: **Interchangeability, Substitution**)

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines biologischen Arzneimittels enthält, welches bereits in der EU zugelassen wurde, das sogenannte "Referenzarzneimittel" (Originatorprodukt).

Der [Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP](#) bei der Europäischen Arzneimittelagentur ("European Medicines Agency", [EMA](#)) bewertet als Teil des Zulassungsverfahrens, bei dem Nutzen und Risiko eines Arzneimittels gegenübergestellt werden, primär die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und auch Sicherheit von Biosimilarkandidat und Originatormolekül im direkten Vergleich und nicht die Austauschbarkeit.

Nach derzeitigem Diskussionsstand im [CHMP](#) und seinen Arbeitsgruppen können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch. Dies beinhaltet implizit daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten, als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben. Das Paul-Ehrlich-Institut vertritt den Standpunkt, dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.

In wie weit der Arzt in die Entscheidung, welches der Medikamente mit vergleichbarem therapeutischem Nutzen/Risiko-Verhältnis verabreicht wird (Originator oder Biosimilarprodukt), einbezogen wird (das heißt, ob automatisch eine Substitution erfolgen darf oder nicht), liegt nicht in der Zuständigkeit der nationalen oder europäischen Behörde, sondern ist eine Frage des nationalen Gesundheitssystems.

Im September 2013 wurden die ersten Biosimilarprodukte (Infliximab und Remicade) eines monoklonalen Antikörperpräparates (Remicade) zugelassen. Es liegen dem Paul-Ehrlich-Institut bis dato keine Meldungen oder Hinweise vor, dass die Umstellung von Patienten von einer Therapie mit dem Infliximab-Referenzprodukt auf eine Therapie mit einem Biosimilarprodukt zu Problemen geführt hätte. Zwar ist die Zeit seit Zulassung kurz; jedoch findet sich eine stetig steigende Anzahl von Publikationen in der wissenschaftlichen Literatur zu anderen Biosimilars, die in die Richtung deuten, dass keine Sicherheitsprobleme bei der Umstellung auftreten.



What is a Biosimilar Medicine?



Contents

Contents	4
1 Executive Summary.....	5
2 Background	6
3 Key facts.....	6
3.1 What is a biological medicine?	6
3.2 What is a biosimilar medicine?	6
3.3 How are biosimilar medicines authorised for use?	7
3.3.1 European licensing	7
3.3.2 Do biosimilars require a health technology assessment?	8
4 Key considerations for the NHS	9
4.1 Why should biosimilar medicines be used in the NHS?.....	9
4.2 What considerations should inform a purchasing decision?	9
4.3 How should treatment decisions be made?	10
4.4 Can a patient already established on an originator biological medicine be switched to a biosimilar medicine?.....	10
4.5 Is automatic substitution permitted?	10
4.6 What is important about monitoring biological medicines, including biosimilar medicines?	11
4.6.1 Pharmacovigilance	11
4.6.2 Additional monitoring by brand and batch number	11
5 Appendices.....	12
5.1 Glossary	12
5.2 Where can additional information and support be found?	14
5.2.1 Key reading	14
5.2.2 Additional information	14
5.3 References and footnotes	15

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission

Table of contents

Foreword	2
Summary	3
Biological medicines: overview	5
Key features of biological medicines	5
Biosimilar medicines: definition and features	8
Why biosimilars are not considered generic medicines	10
Development and approval of biosimilars in the EU	12
A robust regulatory framework for biosimilars	12
Process for approval of biosimilars in the EU	12
Data requirements for approval: a scientifically tailored package	12
Immunogenicity	20
Extrapolation	22
Safety of biosimilars	24
General considerations on safety for biosimilars	24
Safety monitoring for all biological medicines, including biosimilars	24
Traceability: importance of identifying biological medicines by tradename and batch number	25
How healthcare professionals can help improve pharmacovigilance for biological medicines	26
Data included in the prescribing information and EMA assessment reports for biosimilars	27
Data for prescribing: summary of product characteristics (SmPC)	27
Data on biosimilarity: published in the assessment report	27
Implications of the availability of biosimilars	28
Interchangeability, switching and substitution: EMA and Member States' responsibilities	29
Definitions	29
EMA and Member States' responsibilities	29
Communicating with patients on biosimilars	30
EU contribution to the regulation of biosimilars worldwide	31
References	32
Abbreviations	33
Glossary	34



Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ

- 1. Unterscheiden sich Biosimilars in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln?**
- 2. Sollten Patienten bei Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten, sofern dieses verfügbar ist?**
- 3. Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?**

- ✓ **Nein.** Biosimilars können wie die Referenzarzneimittel eingesetzt werden.
- ✓ **Ja.** Zu beachten sind: die Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung, die Verfügbarkeit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke und einer geeigneten Darreichungsform.
- ✓ **Ja.** Der Patient muss in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig überwacht werden.



Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ

4. *Sollten Biosimilars auch in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, für die es für das Biosimilar keine klinischen Studien gibt?*
5. *Was ist bei der Überwachung der Therapie mit einem Biosimilar zu beachten?*
6. *Was sollte der Vertragsarzt bei der Verordnung von Biosimilars berücksichtigen?*
7. *Wie kann der Patient bei der Verordnung von Biosimilars einbezogen werden?*

- ✓ **Ja.** Die therapeutische Gleichwertigkeit besteht auch in extrapolierten Indikationen.
- ✓ Die Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Nebenwirkungen von biologischen Arzneimitteln durch Angabe von **Wirkstoff** und **Handelsname** und **Chargenbezeichnung**.
- ✓ U.a. auch das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V
- ✓ Durch ausführliche **Patienteninformation und –beratung** bei Biosimilars ebenso wie bei ihren Referenzarzneimitteln.