

// Sicherheit, Immunogenität und Austauschbarkeit von Biosimilars – monoklonale Antikörper und Fusionsproteine mit Antikörperanteil im Fokus //

E. WOLFF-HOLZ*

(PEI)

Biosimilars werden seit 15 Jahren in der Europäischen Union (EU) eingesetzt und haben zur Kostensenkung beigetragen und den Zugang zu wichtigen biologischen Arzneimitteln verbessert. Trotz ihrer inzwischen großen Verbreitung und ihrer nachgewiesenen positiven Sicherheitsbilanz haben viele Verordner noch immer Zweifel an der Sicherheit und Austauschbarkeit von Biosimilars, insbesondere von monoklonalen Antikörpern und Fusionsproteinen. In einer kürzlich in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Drugs“ publizierten Studie¹ wurden die kurz- und langfristigen Daten zur Sicherheit und Austauschbarkeit von Biosimilars aus dem Bereich monoklonale Antikörper und Fusionsproteine analysiert. Der Volltext ist online verfügbar. Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchung vorgestellt.

HINTERGRUND – BIOSIMILARS

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das einem anderen bereits zugelassenen biologischen Arzneimittel (dem „Referenzarzneimittel“) sehr ähnlich ist.² Ein Biosimilar wird nicht als Generikum eines biologischen Arzneimittels betrachtet. Dies liegt vor allem daran, dass die natürliche Variabilität und die komplexere Herstellung von biologischen Arzneimitteln keine exakte Nachbildung der molekularen Mikroheterogenität zulassen. Biologische Arzneimittel enthalten Wirkstoffe aus einer biologischen Quelle, z. B. aus lebenden Zellen oder Organismen (Menschen, Tiere und Mikroorganismen wie Bakterien oder Hefen) und werden häufig mit Hilfe modernster Technologien hergestellt. Die meisten biologischen Arzneimittel, die derzeit klinisch eingesetzt werden, enthalten Proteine als Wirkstoffe. Diese können sich in Größe und struktureller Komplexität unterscheiden, von einfachen Proteinen wie Insulin oder Wachstumshormon bis hin zu komplexeren Proteinen wie Gerinnungsfaktoren oder monoklonalen Antikörpern (mAK).

Biosimilars werden nach denselben Standards für pharmazeutische Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen, die für alle biologischen Arzneimittel gelten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) ist grundsätzlich für die Beurteilung der Anträge auf Zulassung von Biosimilars in der Europäischen Union (EU) zuständig.³ Die Zulassung wird auf Empfehlung des CHMP von der Europäischen Kommission erteilt.

Monoklonale Antikörper und Fusionsproteine mit Antikörperanteil haben sich zu wichtigen Therapeutika für die Behandlung vieler Krankheiten entwickelt und ihr Einsatz hat in den letzten 20 Jahren rasch zugenommen.⁴⁻⁶ Die Kosten für therapeutische mAK und Fusionsproteine sind allerdings sehr hoch, was den Zugang von Patienten zu einer optimalen Therapie für viele schwere Krankheiten einschränken kann. Einer der Hauptgründe für die hohen Kosten ist das Fehlen eines ausreichenden Wettbewerbs auf dem Markt für Biologika, insbesondere bei Produkten, deren Patent- und Datenschutz abgelaufen ist.^{4, 7-11} Nachahmerprodukte von Original-Biologika, d. h. Biosimilars, haben bereits zu Kostenreduktionen geführt und damit den Zugang zu Biologika in der gesamten EU verbessert.¹¹

Der erste biosimilare monoklonale Antikörper Infliximab (Remsima®/Inflectra®) wurde 2013 von der Europäischen Kommission für den EU-Markt zugelassen. Seitdem wurden im Europäischen Wirtschafts-

* Dr. Elena Wolff-Holz ist eine der beiden Hauptautoren der Publikation Kurki P et al.¹ und steht stellvertretend für die Autoren der Originalpublikation.

raum mehr als 20 biosimilare mAK (Stand Juli 2020) zugelassen. Der Erfolg von Biosimilar-mAK hängt jedoch auch von der Bereitschaft der Ärzte ab, ihren Patienten Biosimilars zu verschreiben. Der wichtigste Aspekt einer solchen Verschreibungspraxis ist die Umstellung (switch) von Originalpräparaten (Referenzprodukten) auf ihre jeweiligen Biosimilars.¹⁰ Die Tatsache, dass es sich bei Biosimilars um Arzneimittel handelt, die dem Referenzarzneimittel zwar nachgewiesenermaßen sehr ähnlich, jedoch nicht identisch mit ihm sind, hat von Beginn an Diskussionen beflügelt, inwiefern sie tatsächlich austauschbare gleichwertige Arzneimittel sind.

EU-Biosimilars haben in den vergangenen 15 Jahren eine ausgezeichnete Sicherheitsbilanz vorzuweisen.¹² Immer wieder wird jedoch behauptet, dass Biosimilars der zweiten Generation (d. h. komplexe Glykoproteine wie mAK und Fusionsproteine mit Antikörperanteil) zusätzliche Risiken bergen könnten.^{13–15} Umfragen bei Verschreibern lassen darauf schließen, dass Kliniker Biosimilars im Allgemeinen gerne zuvor unbehandelten Patienten verschreiben, aber bei der Umstellung von Patienten von Referenzprodukten auf Biosimilars zögerlicher sind.^{16–18} Infolgedessen ist die Akzeptanz von Biosimilars in vielen europäischen Ländern eingeschränkt.¹¹

Ziel der Datenanalyse war es, die verfügbaren regulatorischen Dokumente der EMA hinsichtlich der Sicherheit, Immunogenität, Verabreichungsvorrichtungen und Austauschbarkeit von Biosimilar-mAK und verwandten Fusionsproteinen zu überprüfen, um die Bedenken der verschreibenden Ärzte aufzugreifen.

METHODEN

Stichtag für die Analyse der Biosimilars war der 31. Juli 2020.

Die Sicherheits-, Immunogenitäts- und Austauschbarkeitsdaten der klinischen Studien wurden auf der Grundlage der Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichte (European Public Assessment Reports, EPARs) analysiert. Diese EPARs basieren auf den Beurteilungsberichten über die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilar-Arzneimitteln auf der Grundlage der vom Hersteller bei der EMA-Geschäftsstelle eingereichten Unterlagen. Die Beurteilungsberichte werden von zwei unabhängigen Bewertungsteams von verschiedenen Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten erstellt, die sich aus Experten für Biotechnologie, Pharmazie, nicht klinische Prüfungen, klinische Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien zusammensetzen. Die EPARs werden regelmäßig aktualisiert, um die neuesten regulatorischen Informationen über Arzneimittel zu berücksichtigen.¹⁸ Die EPARs für monoklonale Antikörper sind auf der Website des PEI (www.pei.de) und der EMA zu finden.¹⁹

Die Analyse der Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen aller zugelassenen biosimilaren mAK und AK-Fusionsproteine sowie ihrer Referenzprodukte erfolgte auf der Grundlage der letzten regelmäßigen aktualisierten Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs) und anderer Sicherheitsberichte, die der EMA vorgelegt worden waren. Bei den PSURs handelt es sich um regelmäßig vorgelegte Pharmakovigilanzdokumente, die eine umfassende, präzise und kritische Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels ermöglichen sollen, wobei neue oder sich abzeichnende Informationen aus Spontanberichten über unerwünschte Ereignisse sowie pharmakoepidemiologische und klinische Studien berücksichtigt werden.^{20, 21}

Eine weitere Quelle sind Ergebnisse von PSUSA-Verfahren: In Safety Update Single Assessments (PSUSAs) werden die Periodic Safety Update Reports PSURs oder auch Sicherheitsberichte von Arzneimitteln bewertet, die dieselben Wirkstoffe oder Kombinationen enthalten, auch wenn sie unterschiedlichen Zulassungen unterliegen und in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Die in die Auswertung einbezogenen Arzneimittel bilden sechs Produktklassen, basierend auf dem internationalen Freinamen (INN) des Wirkstoffs: Adalimumab, Bevacizumab, Infliximab, Rituximab,

REFERENZEN

1. Kurki P et al.: Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*. 2021;81(16):1881-1896

2. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview

3. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview

4. Tsumoto K et al.: Future perspectives of therapeutic monoclonal antibodies. *Immunotherapy*. 2019;11(2):119-127

5. Shepard HM et al.: Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:220-232

6. Castelli MS et al.: The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00535

7. Urquhart L: Top product forecasts 2020 antibody therapies. Available at: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-020-00011-5/d41573-020-00011-5.pdf>. A

8. Saleem T et al.: Biosimilars as a future, promising solution for financial toxicity: a review with emphasis on bevacizumab. *Cureus*. 2020;12(7) e9300

9. Cornes P: The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Target Oncol*. 2012;7(1):S57-67

10. Kelly C, Mir F: Biological therapies: how can we afford them? *BMJ*. 2009;339:666-669

11. Troein P et al.: The impact of biosimilar competition in Europe. 2020. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/biosimilar_competition_en.pdf. Accessed 27 Mar 2021

12. European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf. Accessed 27 Mar 2021

13. Mellstedt H: Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl*. 2013;11(3):1-11

Trastuzumab und Etanercept. Die PSURs und PSUSAs wurden aus dem PSUR-Repository bei der EMA abgerufen. Um das Fehlen von kürzlich aktualisierten Sicherheitsdaten für Trastuzumab (PSUR-Stichtag: September 2018) auszugleichen, wurde die Bewertungshistorie dieser Produktklasse untersucht, um relevante Sicherheitsinformationen nach dem PSUR-Stichtag zu finden. Postmarketing-Daten werden in aggregierter Form dargestellt, da sie vertrauliche Informationen enthalten können.

PSURs für Biosimilars, die im Jahr 2020 zugelassen wurden, waren noch nicht verfügbar für Amsparity (Adalimumab, EU-Zulassung 13. Februar 2020), Nepexto (Etanercept, EU-Zulassung 20. Mai 2020), Zercepac (Trastuzumab, EU-Zulassung 27. Juli 2020) und Ruxience (Rituximab, EU-Zulassung 1. April 2020).

Folgende Postmarketing-Informationen wurden für die Auswertung abgerufen:

- (1) geschätzte kumulative Patientenexposition nach dem Inverkehrbringen seit dem internationalen Geburtsdatum des Produkts,
- (2) wichtigste Sicherheitsdaten von Biosimilar-mAK, einschließlich Bewertungen möglicher Sicherheits-signale,
- (3) Änderungen der Sicherheitsinformationen von Produkten,
- (4) Risikominimierungsaktivitäten für bestimmte Sicherheitsbedenken und
- (5) Auswirkungen neuer Sicherheitsinformationen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts.

STUDIEN ZUR AUSTAUSCHBARKEIT VON MONOKLONALEN ANTIKÖRPERN UND BIOSIMILARS

Der Begriff Austauschbarkeit wird hier verwendet für die Möglichkeit, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel auszutauschen, von dem die gleiche klinische Wirkung erwartet wird. Dies könnte bedeuten, dass ein Referenzprodukt durch ein Biosimilar (oder umgekehrt) oder ein Biosimilar durch ein anderes ausgetauscht wird.

Der Austausch kann geschehen durch

- **Wechsel**, wenn der verschreibende Arzt entscheidet, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel mit dem gleichen Behandlungsziel auszutauschen.
- **Substitution** (automatisch), wenn ein Arzneimittel anstelle eines anderen vergleichbaren und austauschbaren Arzneimittels auf Apothekenebene ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt abgegeben wird.¹²

Die Bewertungen zur Zulassung von Biosimilars (abgebildet in EPARs) fokussieren auf Qualität, nicht klinische Untersuchungen, klinische Prüfungen zur Sicherheit und Wirksamkeit beim Patienten, nicht aber auf Austauschbarkeit. Daher wurden durchgeführte Switch-Studien primär unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit analysiert. Die Switch-Studien hatten unterschiedliche Designs (siehe Abbildung Seite 22).

Informationen, um welche konkreten Switch-Studien es sich handelte, finden sich in Tabelle 3 der Originalpublikation.¹ Die größten Studien wurden mit den Biosimilars Infiximab und Adalimumab durchgeführt. Die meisten Studien beinhalteten einen einzigen Wechsel in der ursprünglichen Referenzgruppe, die nach dem Zufallsprinzip entweder mit dem Referenzprodukt weiterbehandelt oder auf das Biosimilar umgestellt wurden. In der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse wurden die umgestellten Patienten mit nicht umgestellten Patienten verglichen, die mit dem Biosimilar und/oder dem Referenzarzneimittel behandelt wurden (siehe Abbildung Seite 22: a). Bei allen eingeschlossenen Studien handelte es sich um Erweiterungen der zulassungsrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien, die der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt worden waren.

14. Declerck PJ: Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(2):153-156

15. Blandizzi C et al.: Transitioning from first- to second-generation biosimilars: an appraisal of regulatory and post-marketing challenges. *Pharmacol Res.* 2018;128:306-314

16. Sarnola K et al.: Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10: e034183

17. O'Callaghan J et al.: Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: a survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;88:252-261

18. European Medicines Agency. European public assessment reports: background and context. Available at: www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context. Accessed 11 Nov 2020

19. European Medicines Agency. Find medicines. Available at: www.ema.europa.eu/en/medicines

20. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vii-periodic-safety-update-report-rev-1_en.pdf

21. European Medicines Agency. Periodic safety update single assessments. Available at: [www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#periodic-safety-update-report-single-assessments-\(psusas\)-section](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#periodic-safety-update-report-single-assessments-(psusas)-section)

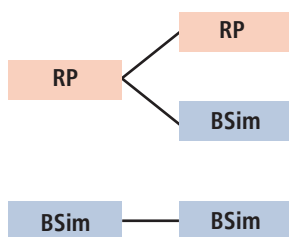
22. Medicines for Europe. 2020. Available at: www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2020/12/BIQS5.pdf. Accessed 8 Apr 2021

23. McKinnon R et al.: Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs.* 2018;32:27-53

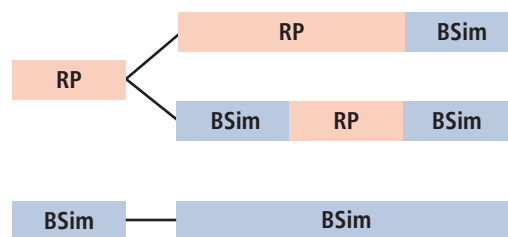
24. Cohen HP et al.: Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463-478

25. Wiland P et al.: Biosimilar switching – current state of knowledge. *Reumatologia.* 2018;56:234-242

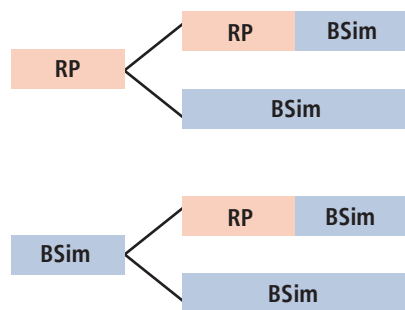
(a) Typische Single-Switch-Studien



(b) PF-06410293 (Amsparity)



(c) FKB327 (Hulio)



(d) GP2017 (Hyrimoz, Hefiya, Halimatoz)

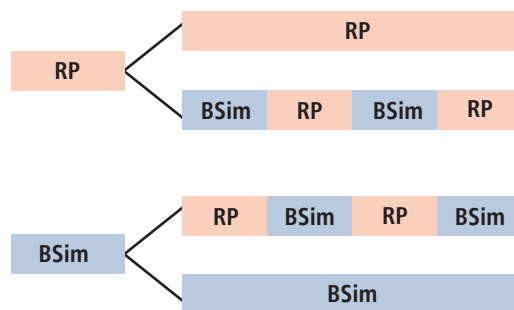


Abbildung: Studiendesigns zur Austauschbarkeit von monoklonalen Antikörpern

RP = Referenzprodukt, BSim = Biosimilar

Bei den Studien zu den biosimilaren Adalimumab-Präparaten Amsparity und Hulio gab es zwei aufeinanderfolgende Wechsel (Referenzprodukt zu Biosimilar zu Referenzprodukt) (Abbildung: b, c), während bei der Studie zu den biosimilaren Adalimumab-Präparaten Hyrimoz/Hefiya/Halimatoz drei Wechsel stattfanden (Abbildung: d). Für die biosimilaren Bevacizumab-Präparate Zirabev und Mvasi sowie für die Trastuzumab-Präparate Ontruzant, Herzuma, Trazimera, Ogivri und Zercepac waren keine Switch-Daten verfügbar.

ERGEBNISSE

In der Publikation von Kurki et al.¹ werden die Datenanalysen ausführlich vorgestellt. Aus Platzgründen kann hier auf die Einzelvergleiche bzw. -daten nicht eingegangen werden. Wie schon oben beschrieben, ist der Volltext der Arbeit frei zugänglich, sodass die Details dort nachgelesen werden können. Zusammengefasst stellen die Autoren fest:

Die Daten aus der Zeit vor der Zulassung aus den EPARs (sechs verschiedene biosimilare Adalimumabs, drei Infliximabs, drei Etanercepts, drei Rituximabs, zwei Bevacizumabs und sechs Trastuzumabs) zeigten, dass die Häufigkeiten von behandlungsbedingt zum Tode führenden unerwünschten Ereignissen (treatment emergent adverse events, TEAEs), die zu einem Behandlungsabbruch führten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (severe adverse events, SAEs) und den wichtigsten unerwünschten Ereignissen (adverse events, AEs) zwischen den Biosimilars und ihren Referenzprodukten vergleichbar waren.

Die Verfügbarkeit neuer Darreichungsformen und Verabreichungsformen von Biosimilars kann die Wahlmöglichkeiten der Patienten erweitern und ein neuer Faktor bei der Entscheidung für einen Wechsel sein. Die Analyse der Daten aus der Nachbeobachtungsphase von bis zu sieben Jahren ergab

26. Barbier L et al.: The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-775

27. Kurki P et al.: Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs.* 2017;31:83-91

28. Ebberts HC, Schellekens H: Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discov Today.* 2019;24(10):1963-1967

29. Doevendans E, Schellekens H: Immunogenicity of innovative and biosimilar monoclonal antibodies. *Antibodies (Basel).* 2019;8(1):21

30. Strand V et al.: Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs.* 2017;31:299-316

31. Bielsky MC et al.: Streamlined approval of biosimilars: moving on from the confirmatory efficacy trial. *Drug Discov Today.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.006>

32. Mellstedt H: Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013;11(3):1–11

33. Alvarez DF et al.: Interchangeability of biosimilars: what level of clinical evidence is needed to support the interchangeability designation in the United States? *BioDrugs.* 2020;34(6):723-732

34. Barbier L et al.: The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-775

35. US FDA. FDA News Release 2020. FDA and FTC announce new efforts to further deter anti-competitive business practices, support competitive market for biological products to help Americans. Available at: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-ftc-announce-new-efforts-further-deter-anti-competitive-business-practices-support

36. Leicher BA: Ensuring patient safety and avoiding anti-competitive deterrents to investment and innovation in biosimilars and interchangeable biologics. 2014. Available at: <https://cdn.ymaws.com/www.papharmacists.com/resource/resmgr/Legislative/>

keine besonderen auf Biosimilars zurückzuführende, unerwünschten Ereignisse. Kein Biosimilar musste aus Sicherheitsgründen zurückgezogen werden. Dies gilt trotz der erheblichen Patientenexposition mit Biosimilars sowohl bei zuvor unbehandelten Patienten als auch bei Patienten, die vom Referenzprodukt auf das Biosimilar umgestellt wurden. Die Analyse der Daten aus den Umstellungsstudien, die in den Zulassungsanträgen vorgelegt wurden, zeigte, dass ein einmaliger oder mehrfacher Wechsel zwischen dem Originalpräparat und seinem Biosimilar keine negativen Auswirkungen auf die Sicherheit, Wirksamkeit oder Immunogenität hatte.

DISKUSSION

Dies ist die erste Studie, die sowohl Sicherheitsdaten von Biosimilars als Teil von klinischen Studien vor Zulassung als auch Marktdaten nach Zulassung, Verabreichungsmethoden sowie im Zulassungsdossier eingereichte Daten zur Austauschbarkeit der biosimilaren mAK und Fusionsproteine für Autoimmun- und Onkologieindikationen auswertet (Stichtag 31. Juli 2020). Die Produkte wurden sowohl von Angehörigen der Gesundheitsberufe (vor und nach der Zulassung) als auch von Patienten/Pflegepersonal (nach der Zulassung) verabreicht. Die Verfügbarkeit verschiedener Darreichungsformen und Verabreichungsoptionen erhöht die Auswahl für die Patienten, verhindert jedoch nicht den Wechsel zwischen dem Referenzprodukt und seinem Biosimilar.

Alle zugelassenen Biosimilarprodukte erfüllten die Anforderungen an eine hohe Ähnlichkeit des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils, einschließlich der Immunogenität. Der Wechsel beziehungsweise die Umstellung zwischen Biosimilars und ihren Referenzprodukten führte nicht zu anderen als den bekannten unerwünschten Ereignissen (Art und Anzahl) und auch nicht zu Wirkungsverlusten. Die Sicherheitsüberwachung der Biosimilar-mAK bis zu sieben Jahre nach der Zulassung ergab keine biosimilarspezifischen Sicherheits- oder Immunogenitätsbedenken – trotz der beträchtlichen Exposition von mehr als einer Million Patientenbehandlungsjahren. Die Selbstverabreichung von Biosimilar-Arzneimitteln mit verschiedenen Verabreichungsgeräten (z. B. Fertigspritze, Autoinjektoren) ist möglich und führte nicht zu einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen. Somit können biosimilare mAK de novo oder nach einem Wechsel vom Referenzprodukt sicher verabreicht werden.

Der Schwerpunkt der Zulassungsanträge für Biosimilars liegt auf der Vergleichbarkeit von Qualität, nicht klinischen Untersuchungsergebnissen, Sicherheit und Wirksamkeit beim Patienten (zusammengefasst in den EPARs). Für die meisten biosimilaren mAK wurden Switch-Daten vorgelegt und in dieser Studie unter Sicherheitsaspekten bewertet, da die Austauschbarkeit vom CHMP implizit angenommen und nicht formell erklärt wird. Bei den Switch-Studien handelte es sich um Erweiterungen von Zulassungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit, die unterschiedlich konzipiert waren. Die PSURs decken alle wichtigen Sicherheitsaspekte nach dem Inverkehrbringen ab, einschließlich der unerwünschten Immunogenität und potenziellem Verlust der Wirksamkeit. Daher befasst sich die vorliegende Studie hauptsächlich mit der Sicherheit und Immunogenität nach einem Wechsel und Folgerungen, die man für die Austauschbarkeit ziehen kann.

In Anbetracht der Analyse von Biosimilar-mAK und der langfristigen Gesamtexposition gegenüber Biosimilars weltweit (über zwei Milliarden Behandlungstage) ist die Gültigkeit des Biosimilaritätskonzepts de facto fest etabliert.²² Die Überprüfung von bis zu 178 Studien zum Wechsel von Referenzpräparaten auf Biosimilars, die bis 2018 durchgeführt wurden, hat keine Sicherheitsprobleme ergeben.^{23–26}

Unsere Studie bestätigt, dass die Sicherheits- und Immunogenitätsprofile von biosimilaren mAK und Fusionsprotein mit Antikörperanteil und ihren Referenzprodukten für die Behandlung von Autoimmun- und malignen Erkrankungen ähnlich sind und sich beim Wechsel nicht verändern.

[Biosimilar_Leicher - DIA_201.pdf](#).
Accessed 27 Mar 2021

37. Cohen HP, McCabe D: The importance of countering biosimilar disparagement and misinformation. *BioDrugs*. 2020;34:407-414

38. US FDA. Prescribing biosimilar products. 2017. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581341.pdf. Accessed 5 Apr 2021

39. Medicines for Europe. Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines. 2020. Available at: www.medicinesforeurope.com/docs/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf. Accessed 8 Apr 2021

40. Ebbers HC, Schellekens H: Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discov Today*. 2019;24(10):1963-1967

41. Toussirot E, Marotte H: Switching from originator biological agents to biosimilars: what is the evidence and what are the issues? *RMD Open*. 2017;3: e000492

42. European Commission. EU Pharmaceutical strategy, 2020. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/pharma-strategy_report_en.pdf. Accessed 8 Apr 2021

Die aktuellen klinischen Daten unterstützen theoretische Überlegungen, wonach der Wechsel vergleichbarer Versionen therapeutischer Proteine keine Immunogenität auslöst oder erhöht.²⁷⁻³¹ Die Kenntnis des Referenzarzneimittels ist die beste Quelle über die zu erwartende Immunogenität eines Biosimilars. Die Immunogenität wird jedoch häufig als das größte unvorhersehbare Risiko von Biosimilars dargestellt, obwohl es keine Hinweise für das Auftreten immunogenitätsbedingter Risiken in der klinischen Anwendung gibt.^{14, 32, 33} Darüber hinaus konzentriert sich ein Großteil der Debatte über die Austauschbarkeit auf die Forderung nach umfangreichen Studien mit mehrfachem Wechsel sowie auf den Wechsel zwischen verschiedenen Biosimilars des gleichen Referenzprodukts. Solche Studien würden erneut Hunderte von Patienten pro Studie erfordern, was unnötig ist und die Entwicklung von Biosimilars erschweren würde.^{26, 34}

Die Autoren kommen in ihrer Analyse zu der Einschätzung, dass aufgrund theoretischer Überlegungen, vorhandener kontrollierter Switch-Studien und der Evidenz aus der Sicherheitsüberwachung im Alltagsgebrauch zusätzliche prospektive Switch-Studien wissenschaftlich und ethisch fragwürdig wären, da sie eine enorme Verschwendung klinischer Forschungsressourcen darstellen würden.

Die anhaltende Diskussion über systematische Switch-Studien verunsichert zu Unrecht die verschreibenden Ärzte hinsichtlich der Sicherheit und Austauschbarkeit von Biosimilars. Ein weiteres Problem sind gezielte Fehlinformationen über Biosimilars³⁵⁻³⁷ und auch die Tatsache, dass die US-amerikanische FDA Austauschbarkeit (Interchangeability) anders definiert als der CHMP bei der EMA. Die US-amerikanische FDA betrachtet einen vom Arzt veranlassten Wechsel vom Referenzprodukt zum Biosimilar als medizinische Praxis. Systematische Switch-Studien sind in den USA nur für die automatische Substitution erforderlich.³⁸

Erfahrene nationale Zulassungsbehörden in der EU sowie in Großbritannien, Norwegen, Island und Liechtenstein haben Positionspapiere herausgegeben, in denen sie die Austauschbarkeit von Biosimilars in Absprache mit oder unter Aufsicht des verschreibenden Arztes befürworten.³⁹ Bedauerlicherweise sind die Positionen nicht ganz einheitlich, was zur Verwirrung führt und ihre Wirkung schmälert.

Die Autoren halten es für sinnvoll, dass Fachgesellschaften, Arzneimittelbehörden und politische Entscheidungsträger zügig eine gemeinsame europäische Position zur Austauschbarkeit formulieren, um die rationale Verwendung von Biologika zu fördern.^{28, 40, 41} Die Europäische Kommission will auch in Zukunft den Gebrauch von in der EU zugelassenen Biosimilars unterstützen, was eine ausdrückliche Erwähnung der Austauschbarkeit von Biosimilars zur Förderung des Wettbewerbs bedeuten könnte.⁴²

FAZIT

Dies ist eine Zusammenfassung der ersten umfassenden Analyse der Sicherheitsdaten von klinischen Zulassungsstudien und Langzeitsicherheitsdaten nach Marktzulassung sowie der Daten zur unerwünschten Immunogenität und Austauschbarkeit aller vor August 2020 zugelassenen biosimilaren monoklonalen Antikörper (mAK) und Fusionsproteine mit Antikörperanteil. Die Ergebnisse dieser Analyse weisen darauf hin, dass Sicherheit und Immunogenität von biosimilaren mAK und einem Fusionsprotein und ihren jeweiligen in der Europäischen Union zugelassenen Referenzarzneimitteln sehr ähnlich und diese austauschbar sind. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen theoretische Überlegungen, wonach sehr ähnliche Proteine eine ähnliche Sicherheit und Immunogenität aufweisen sollten.

Diese Studie und frühere Berichte bestätigen, dass die Bedenken hinsichtlich Sicherheit und Immunogenität bei einem Wechsel unbegründet sind. Zusätzliche systematische Switch-Studien sind daher nicht erforderlich.