

# NOR-SWITCH

---

Was wird uns die in Norwegen durchgeführte Infliximab-Switching-Studie über die Sicherheit des „Switching“, d. h. des Umstellens von Patienten von einem Biologikum auf ein Biosimilar verraten?

## WESENTLICHE ERKENNTNISSE



**Viele Ärzte haben Fragen zu den Auswirkungen** des Umstellens von Patienten, die stabil auf ein Biologikum eingestellt sind, auf ein Biosimilar.



**Die NOR-SWITCH-Studie ist eine randomisierte Doppelblindstudie**, die konzipiert wurde, die Auswirkungen des einmaligen Umstellens von Patienten vom Original-Biologikum Infliximab (Remicade®) auf eine Biosimilar-Version (Remsima®) bei sechs entzündlichen Erkrankungen zu beurteilen.



**Daten aus dieser Studie könnten beim Erarbeiten von Richtlinien** für eine Umstellung hilfreich sein. Dabei ist es wichtig, dass politische Entscheidungsträger die Studienergebnisse verstehen und dann entsprechende Richtlinien entwickeln.

## AUSTAUSCHBARKEIT VON BIOLOGIKA UND BIOSIMILARS

Durch die höhere Verfügbarkeit von Biosimilars könnten künftig mehr Patienten lebensverändernde Medikamente erhalten. Mit der zunehmenden Verbreitung von Biosimilars stellt sich die Frage, wie sich die Umstellung auf ein Biosimilar auf Patienten auswirkt, die stabil auf das Original-Biologikum eingestellt sind. Möglicherweise fragen sich Ärzte, ob die Umstellung ein unerwünschtes Ereignis auslösen oder das Immunsystem des Patienten auf negative Weise anregen würde, was das Medikament neutralisieren und einen klinischen Nutzen verhindern könnte. Das wiederum könnte die Behandlungsoptionen für einen Patienten einschränken, da er im Anschluss möglicherweise weder auf das Biosimilar noch auf das Original-Biologikum anspricht.

Das ist besonders bei einem der erst kürzlich zugelassenen Biosimilars, Infliximab, von Interesse.<sup>1</sup> Infliximab behandelt eine ganze Reihe entzündlicher Erkrankungen, unter anderem solche, die die Gelenke (rheumatoide Arthritis), die Haut (Plaque-Psoriasis) und den Darm (entzündliche Darmerkrankungen) befallen. Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper und damit ein besonders großes und komplexes Biologikum.

Die Überwachung der Auswirkungen einer Umstellung ist bei dieser Art von Medikamenten im Vergleich zu anderen Biosimilars aus zwei Gründen besonders wichtig: 1) Infliximab stimuliert möglicherweise

## SWITCHING: *Eine Definition*

**Beim Switching — also beim Umstellen — tauscht der behandelnde Arzt bei in Behandlung befindlichen Patienten ein Medikament gegen ein anderes Medikament mit identischem Therapieziel aus. Das kann aufgrund der Entscheidung des Arztes geschehen oder von einem Krankenhaus, einer Versicherung oder einer behördlichen Richtlinie vorgegeben werden.**

eher als andere Biologika das Immunsystem von Patienten; 2) Patienten mit den mit Infliximab behandelten Erkrankungen sprechen auf Dauer im Rahmen des normalen Verlaufs ihrer Erkrankung nicht mehr auf Infliximab an. Somit kann es sich als schwierig erweisen, bei einem Patienten, der nicht mehr auf eine Behandlung anspricht, festzustellen, ob dies auf die Umstellung oder auf die natürliche Krankheitsprogression zurückzuführen ist.

## WAS SIND BIOLOGIKA UND WAS SIND BIOSIMILARS?

**Biologika werden zur Behandlung zahlreicher schwerer Erkrankungen wie z. B. Krebs, MS und Arthritis eingesetzt.** Biologika werden oft aus Gewebe oder lebenden Zellen hergestellt, die in einem Labor gezüchtet werden. Es handelt sich um große, komplexe Moleküle.

Aufgrund dieser Komplexität und der Tatsache, dass sie aus lebenden Systemen hergestellt werden, können keine identischen Kopien von Biologika hergestellt werden. Daher werden Produkte, mit denen Hersteller versuchen, ein Biologikum zu kopieren, als Biosimilars – Nachahmerprodukte – bezeichnet.

Politische Entscheidungsträger haben Richtlinien und Grundsätze für Biosimilars verabschiedet, um deren sichere Verordnung und Nutzung zu gewährleisten. Dazu zählen auch Richtlinien, die dafür sorgen, dass Biosimilars und Biologika unterscheidbare Namen haben, sodass alle Mitglieder des Versorgungsteams identifizieren können, welches Medikament ein Patient erhalten hat, sowie die Vorschrift, dass das Produktetikett eines Biosimilars klare, vollständige Informationen zur besseren klinischen Entscheidungsfindung enthalten muss.

<sup>1</sup>Ein Infliximab-Biosimilar (Remsima®) wurde in Europa 2013, in Kolumbien 2014, in Brasilien und Venezuela 2015 und in den USA 2016 zugelassen. Informationen über Remsima® sind erhältlich unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

---

## WESHALB IST DAS UMSTELLEN WICHTIG?

Regierungsbehörden in aller Welt stehen unter Druck, ihre Ausgaben im Gesundheitswesen zu reduzieren. Das kann unter anderem durch das europäische Ausschreibungssystem erfolgen, bei dem die Regierung eines Landes Gebote von Unternehmen anfordert, die Medikamente mit demselben Wirkstoff herstellen. Jedes Unternehmen gibt den Preis an, zu dem es seine Arzneimittel verkaufen würde. Oft erhält der günstigste Anbieter den Zuschlag für den Verkauf des Produkts an dieses Land für einen bestimmten Zeitraum.

Wo die Ausschreibung von Biosimilars gewonnen wurde, zwingt das Krankenhaus Patienten, die stabil auf ein Biologikum eingestellt sind, in der Regel nicht zu einer Umstellung. Dagegen werden alle neuen (therapienaiven) Patienten von Anfang an mit dem Biosimilar behandelt. Allerdings würden viele Regierungen diese Richtlinien gerne ausweiten, um sämtliche Patienten umstellen zu können und die Kosten weiter zu reduzieren, wenn eine solche Umstellung gefahrlos durchgeführt werden kann und medizinisch angemessen ist.

Obwohl die Umstellung sämtlicher Patienten auf ein Biosimilar Kosten senken könnte, machen sich einige Ärzte Sorgen über Richtlinien, die eine umfassende Umstellung aller Patienten von einem Biologikum auf ein Biosimilar vorschreiben, wenn keine Daten vorliegen, die die Sicherheit eines solchen Ansatzes belegen. Derzeit sind nur begrenzte Daten verfügbar, die eine Beurteilung der Auswirkungen einer einmaligen Umstellung von Original-Infliximab auf Biosimilar-Infliximab möglich machen. Es gibt keine Studien, die die Auswirkungen einer mehrfachen Umstellung geprüft haben; es besteht die besorgniserregende Möglichkeit, dass ein Patient im Verlauf seiner Erkrankung zwischen mehreren verschiedenen Biosimilars

innerhalb derselben Produktklasse umgestellt wird. Vorhandene Studien sind entweder retrospektiv, haben eine kleine Probengröße, sind nicht randomisiert oder sind nicht ausreichend gepowert, um definitive Schlussfolgerungen zuzulassen.<sup>1-6</sup>

---

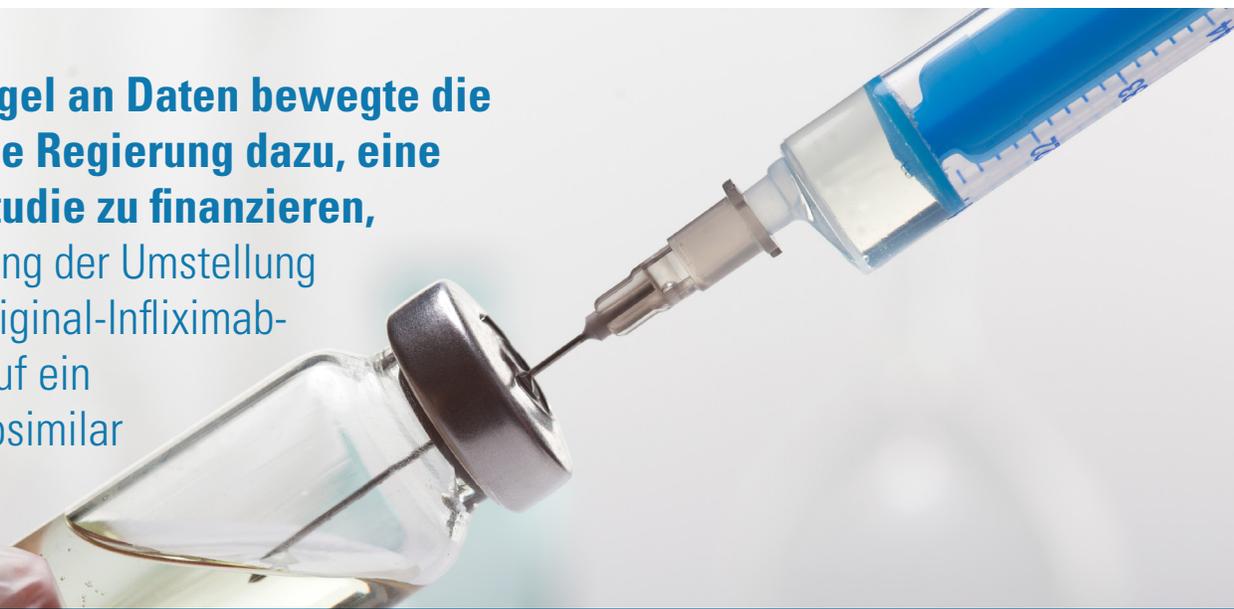
## WAS IST NOR-SWITCH?

Ein Infliximab-Biosimilar (Remsima<sup>®</sup>) wurde 2013 in Europa zugelassen und erhielt in Norwegen sowohl 2014 als auch 2015 den Zuschlag bei der Ausschreibung.<sup>2</sup> Die norwegische Regierung wollte die Auswirkung der Umstellung von Patienten auf das Biosimilar beurteilen, die stabil auf das Original-Biologikum eingestellt waren, und finanzierte daher die NOR-SWITCH-Studie, um dies für alle sechs entzündlichen Erkrankungen zu prüfen, für die Infliximab zugelassen ist. Die Studie wurde von einer multidisziplinären und multiregionalen Projektgruppe mit besonderen Kompetenzen in der Durchführung strategischer Studien, Immunogenität und Statistik unter der Leitung von Professor Tore Kvien in der Rheumatologieabteilung des Diakonhjemmet-Krankenhauses in Oslo, Norwegen konzipiert. Ebenfalls Teil der Gruppe waren Vertreter der drei relevanten Patientenorganisationen.

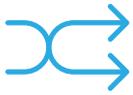
Die Studie vergleicht die Ergebnisse bei Patienten, die einmalig auf das Biosimilar umgestellt werden, mit denen, die weiterhin mit dem Original-Biologikum behandelt werden. Auch die Kosteneffizienz wird auf Grundlage des Kaufpreises für die Gesundheitsbehörden beurteilt. Die wesentlichen Aspekte der Studie sind auf der nächsten Seite zusammengefasst.

<sup>2</sup>Die Website für das norwegische Ausschreibungssystem ist [www.lisnorway.no](http://www.lisnorway.no).

**Dieser Mangel an Daten bewegte die norwegische Regierung dazu, eine klinische Studie zu finanzieren, um die Wirkung der Umstellung von einem Original-Infliximab-Biologikum auf ein Infliximab-Biosimilar zu prüfen.**



# NOR-SWITCH IM ÜBERBLICK: WESENTLICHE ANGABEN ZUR STUDIE



**Eine randomisierte Doppelblindstudie** zur Beurteilung der Auswirkung des Umstellens von Patienten, die stabil auf das Original-Biologikum (Remicade®) eingestellt sind, auf das Biosimilar (Remsima®) bei sechs entzündlichen Erkrankungen.



**Insgesamt 481 teilnehmende Patienten** an 40 Prüfzentren in ganz Norwegen (19 für Gastroenterologie, 16 für Rheumatologie und 5 für Dermatologie) zwischen Oktober 2014 und Juni 2015

» **247 Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung**  
(155 mit Morbus Crohn, 93 mit Colitis ulcerosa)

» **199 Patienten mit entzündlicher Gelenkerkrankung**  
(78 mit rheumatoider Arthritis, 91 mit Spondyloarthritis und 30 mit Psoriasis-Arthritis)

» **35 Patienten mit Plaque-Psoriasis**



**Patienten, die stabil auf das Original-Biologikum eingestellt waren, wurden entweder mit dem Original-Biologikum weiterbehandelt oder einmalig auf das Biosimilar umgestellt (1:1-Randomisierung).**



**Die Patienten wurden ein Jahr lang nachbeobachtet.** Anschließend konnten sie in eine sechs Monate dauernde, offene Erweiterungsstudie übernommen werden, in der alle Teilnehmer mit dem Biosimilar behandelt wurden. Somit wechselte jeder Teilnehmer der Studie einmal das Medikament, entweder zu Studienbeginn oder zu Beginn der Erweiterungsphase.



**Es wurde eine umfassende Biobank akquiriert.** Allen Patienten wurden bei jedem Besuch Serumproben entnommen und zu Studienbeginn wurde eine Vollblut-Probeentnommen. Damit kann später beurteilt werden, ob die Umstellung auf das Biosimilar das Immunsystem eines Patienten stimuliert hat und ob das Immunsystem zur Neutralisierung des Medikaments aktiviert wurde.



**Die Auswirkung der Umstellung auf** Krankheitsverschlimmerung, krankheitsspezifische Ergebnisse, Sicherheit, Immunogenität und Kosteneffizienz werden analysiert werden.

Die Daten werden bei der United European Gastroenterology Week in Wien vom 15. bis zum 19. Oktober und anschließend bei der Jahresversammlung des American College of Rheumatology vom 11. bis zum 16. November 2016 in Washington, D.C. vorgelegt.

Die Ergebnisse der Erweiterungsstudie werden im Frühjahr 2017 vorgelegt.

Weitere Informationen über die Studie finden Sie unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 02148640)

## WAS WERDEN DIE NOR-SWITCH-DATEN ZEIGEN?

Es ist hilfreich, zu wissen, welche Schlussfolgerungen sich aus der NOR-SWITCH-STUDIE ziehen lassen.

NOR-SWITCH liefert Informationen darüber, ob Patienten gefahrlos eine einmalige Umstellung vom Original-Biologikum auf das Biosimilar vollziehen können. Die Studie beurteilt nicht das potenzielle klinische Szenario einer mehrfachen Umstellung oder einer Umstellung zwischen verschiedenen Biosimilars in einer Produktklasse.

Die Auswirkungen der Umstellung werden durch eine Kombination der Krankheitsverschlimmerungsergebnisse der 481 Patienten aus den sechs untersuchten Erkrankungsgruppen beurteilt. Es wurde bereits in Frage gestellt, ob dieser Ansatz die Möglichkeit einschränken wird, zuverlässige Schlussfolgerungen über die Auswirkungen

der Umstellung zu ziehen, da sich die einzelnen Krankheiten im Hinblick auf die Ansprechdauer und klinische Maßnahmen stark unterscheiden.

Die Studie ist nicht ausreichend gepowert, um definitive Schlussfolgerungen über die Auswirkungen der Umstellung bei jeder einzelnen Erkrankung zu ziehen. Beispielsweise kann es schwierig sein, mit Sicherheit festzustellen, ob die Umstellung die Zeit bis zu einer Krankheitsverschlimmerung bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis verkürzt, da nur 30 Patienten mit dieser Erkrankung in die Studie aufgenommen wurden. Die Ergebnisse für jede Erkrankung werden jedoch als sekundäre Outcomes bereitgestellt.

### NOR-SWITCH WIRD ZEIGEN

- ✓ Ob Patienten einmalig vom Original-Biologikum auf das Biosimilar umgestellt werden können, ohne:
  - Zunehmendes Auftreten einer Krankheitsverschlechterung oder
  - Stärkeres Vorkommen der am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse.
- ✓ Ergebnisse einer gepoolten Population von Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoider Arthritis, Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis.
- ✓ Ob Patienten einmalig vom Original-Biologikum zum Biosimilar umgestellt werden können, ohne das Immunsystem eines Patienten zu stimulieren.
- ✓ Ob das Immunsystem die Wirkung des Medikaments neutralisiert.

### NOR-SWITCH WIRD NICHT ZEIGEN

- ✗ Die Auswirkungen einer einmaligen Umstellung vom Original-Biologikum auf andere Biosimilars werden in dieser Studie nicht beurteilt.
- ✗ Definitive Daten zur Auswirkung einer einmaligen Umstellung bei den einzelnen untersuchten Erkrankungen.
- ✗ Die Auswirkungen einer mehrfachen Umstellung. Beispielsweise vom Original-Biologikum auf ein Biosimilar, dann auf ein anderes Biosimilar usw.
- ✗ Die Auswirkungen der Umstellung bei verschiedenen mit anderen Biologika und Biosimilars behandelten Erkrankungen, die nicht im Rahmen der NOR-SWITCH-Studie untersucht wurden.
- ✗ Die Auswirkungen, die nach Ende des Studienzeitraums auftreten.

## IMPLIKATIONEN DER NOR-SWITCH-DATEN FÜR DIE POLITIK

Es muss noch festgestellt werden, wie sich die Daten aus der NOR-SWITCH-Studie auf die Gesundheitspolitik auswirken werden. Werden Daten aus dieser Studie unangemessen verwendet, um Richtlinien zu rechtfertigen, die

- eine Umstellung beliebiger Biosimilars einer Produktkategorie vorschreiben?
- mehrere Umstellungen im Verlauf einer Behandlungsperiode vorschreiben?
- eine Umstellung bei jeder Erkrankung, für die Biosimilars erhältlich sind, vorschreiben?

Kurzum, werden Daten aus dieser Studie auf unangemessene Weise eingesetzt, um Richtlinien zu unterstützen, die für finanziell vorteilhaft gehalten werden, ohne Berücksichtigung der klinischen Implikationen und der Patientensicherheit?

Wir sind der Ansicht, dass Richtlinien für die Umstellung zwischen Biologika und Biosimilars gleichermaßen sicher, wirksam und auf Daten gestützt sein müssen. Abschließend sollten Entscheidungen über eine Umstellung in der Hand des behandelnden Arztes und dessen Patienten bleiben.

Die Ergebnisse der NOR-SWITCH-Studie bieten eine Gelegenheit für politische Entscheidungsträger, sich mit dem Thema der Umstellung und der Bedeutung von Daten zur Stützung der Umstellungsrichtlinien zu befassen. Informationsmaßnahmen zur

Wir sind der Ansicht, dass **Entscheidungen über eine Umstellung** weiterhin vom behandelnden Arzt und dessen Patienten getroffen werden sollten.

Förderung des Verständnisses der Fragen sind für Ärzte und Patienten entscheidend, wenn sie sich für angemessene Biosimilar-Richtlinien einsetzen sollen. Patienten sind oftmals besonders einflussreich, wenn es darum geht, Richtlinien zu beeinflussen, die sich auf ihre Versorgung auswirken, und auch die Richtlinien für Biosimilars werden hier keine Ausnahme bilden. Ärzte müssen ihre Patienten aktiv über Richtlinien informieren, die den Zugang zu Biologika und Biosimilars beeinflussen.

**Abschließend lässt sich sagen**, dass die Verfügbarkeit von Biosimilars eine nie dagewesene Gelegenheit darstellt, Kosten im Gesundheitswesen zu reduzieren und Behandlungsoptionen zu erweitern. Studien wie die NOR-SWITCH-Studie sind wichtig, um Daten für die Gestaltung von Richtlinien zu liefern, die eine sichere Verwendung von Biosimilars regeln. Damit Patienten von der angemessenen Verwendung von Biosimilars profitieren können, müssen sich jedoch alle Stakeholder darüber im Klaren sein, was die Daten zeigen bzw. nicht zeigen.

## TAGUNG DER MEDIZINISCHEN GAFPA-ARBEITSGRUPPE ZU NOR-SWITCH

**Am 13. Juni 2016 berief die Global Alliance for Patient Access eine Arbeitsgruppe ein, an der führende Mediziner** aus den Bereichen Gastroenterologie, Rheumatologie und Dermatologie sowie Pharmakologen, Forscher und Patientenvertreter teilnahmen, um die NOR-SWITCH-Studie und die Implikationen der Daten aus dieser Studie für die klinische Nutzung von Biosimilars zu untersuchen.

Die klinischen Koordinatoren der Studie, Dr. Guro Lovik Goll (Rheumatologie) und Dr. Kristin Kaasen Jorgensen (Gastroenterologie), gaben einen Überblick über die Studie und erörterten das Studiendesign mit den Teilnehmern.

Die Teilnehmer diskutierten die Implikationen der Studiendaten für Patienten, Ärzte und politische Entscheidungsträger in aller Welt.

## LITERATUR

1. Kolar et al, 2016. Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab (Remicade) to biosimilar infliximab (Remsima) is effective and safe. *European Crohn's and Colitis Organization*, DOP032.
2. Yung et al, 2015. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*, 30:1705-12.
3. Park et al, 2015. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 9; sup 1:35-44.
4. Yoo DH et al, 2016 April 29. 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*.
5. Park W et al, 2016 April 26. 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*.
6. Nikiphorou E et al, 2015. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther*, 15:1677-83.



### **Medizinische Arbeitsgruppe zum Thema „Infliximab-Umstellung“**

Rieke Alten, Deutschland

Neil Betteridge, UK

Luca Bianchi, Italien

Jürgen Braun, Deutschland

Ferdinand Breedveld, Niederlande

Gilberto Castaneda-Hernandez,  
Mexiko

David Charles, USA

Gianfranco Ferracioli, Italien

Ricardo Garcia, Brasilien

Joao Goncalves, Portugal

Kristin Kaasen Jørgensen,  
Norwegen

Jonathan Kay, USA

Guro Løvik Goll, Norwegen

Luis Puig, Spanien

Ewa Stanislawska-Biernat

Peter Taylor, UK

Douglas Veale, Irland

Sadie Whittaker, UK

### **Über die Global Alliance for Patient Access**

Die Global Alliance for Patient Access ist eine internationale Interessenvertretung von Ärzten und Patienten aus aller Welt, die sich für den Zugang von Patienten zu zugelassenen medizinischen Therapien und angemessener klinischer Versorgung einsetzt.

Näheres erfahren Sie unter [www.GAfPA.org](http://www.GAfPA.org).

**GAfPA.org**