



Switch-Management bei Biopharmazeutika mit dem gleichen Wirkstoff

Ein Kommunikations- und Informationsleitfaden
für das Pflegepersonal



**Switch-Management bei Biopharmazeutika
mit dem gleichen Wirkstoff**
Ein Kommunikations- und Informationsleitfaden
für das Pflegepersonal

Version 1.1 – 9. Mai 2019

Das Pflegepersonal von heute spielt mit seinem erweiterten Wissen und seinen Erfahrungen eine wichtige Rolle bei der Zuteilung von Verantwortlichkeiten. Zum Beispiel haben sie in einigen Ländern in Zusammenarbeit mit Ärzten Verschreibungsbefugnis. Die Entwicklung eines Frage-Antwort-Formulars für Patienten zu Biosimilars und die Initiative zur Erstellung eines effizienten Kommunikationsdokuments für Pflegepersonal, Patienten und Ärzte unterstreichen dies.

Das Pflegepersonal ist heute hochqualifiziertes Fachpersonal und stellt sich aktuellen und künftigen Herausforderungen Seite an Seite mit den Ärzten. Dies wird von Patienten begrüßt und es hat sich gezeigt, dass die Betroffenen mit dieser neuen und gemeinsamen Verantwortung sehr zufrieden sind.

Dieser Informations- und Kommunikationsleitfaden zum sicheren und effizienten Wechsel zwischen Biopharmazeutika mit dem gleichen Wirkstoff, adressiert ein höchst relevantes Thema für Gesundheitspersonal sowie Patienten und ist ein Beispiel für die Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Kontext. Es bietet Antworten auf die am häufigsten gestellten Patientenfragen.

Die Bedeutung von Fachwissen ist von entscheidender Relevanz für die Verbesserung der Effizienz in der Gesundheitsversorgung und um den wachsenden Einsatz von IT und E-Health sowie die gestiegenen Erwartungen an Patienten und medizinische Fachkräfte zu adressieren.

Dieser Leitfaden für Ausbildung und Praxis zeigt das gemeinsame Interesse an einem guten Switch-Management bei der Verwendung von Biologika und Biosimilars.

Der vorliegende Leitfaden beruht auf kollektiven Erfahrungen auf allen Ebenen und wird Patienten und Ärzten und vor allem medizinischem Pflegepersonal helfen, wenn sie mit den Begriffen „Biosimilar“ und „Switching“ konfrontiert werden.

Für diejenigen, die Biosimilars noch nicht kennen, kann diese Publikation eine nützliche Hilfe in der Kommunikation mit Patienten und anderen medizinischen Fachkräften sein. Es ist eine hervorragende Arbeitshilfe, um Patienten während der Umstellung ihrer Biopharmazeutika bestmöglich zu begleiten .

Ich empfehle diesen Leitfaden, der sowohl lehrreich als auch praktisch ist, zu lesen und vor allem ohne Zögern anzuwenden.

Adriano Friganović
ESNO Präsident

1	EINLEITUNG	6
1.1	Referenzen	6
2	INFORMATIONEN ÜBER BIOPHARMAZEUTIKA, EINSCHLIESSLICH BIOSIMILARS	7
2.1	Was sind Biopharmazeutika ?	7
2.2	Was sind Biosimilars?	7
	FAQ 1 : Handelt es sich bei meinem Arzneimittel um ein Biosimilar?	8
	Tabelle 1: Spezifische Merkmale von Biosimilars	8
	FAQ 2: Warum wird meine derzeitige Behandlung auf ein Biosimilar umgestellt?	9
	FAQ 3: Woher weiß man, ob Biosimilars sicher sind?	9
	FAQ 4: Woher weiß man, ob ein Biosimilar so gut wie das Referenzarzneimittel ist?	10
	FAQ 5: Das Biosimilar ist billiger. Bedeutet das nicht auch, dass es nicht so gut ist?	10
2.3	Das gleiche Biosimilar für verschiedene Krankheiten einsetzen: Extrapolation verschiedener Indikationen	11
	FAQ 6: Wenn ein Biosimilar für eine andere Erkrankung zugelassen ist - woher weiß man, dass es für meine Krankheit anwendbar ist?	11
2.4	Zwischen biopharmazeutischem Referenzarzneimittel und Biosimilar: Wechsel und Austausch	12
2.5	Reale Daten für Biosimilars	13
2.6	Referenzen	13
3	DIE VORTEILE VON BIOSIMILARS	14
3.1	Verbesserung des Zugangs	14
3.1.1	Was ist für uns drin? Gerechter Vorteilsausgleich (benefit sharing) nach der Einführung von Biosimilars	14
	Fallstudien 1: Die Vorteile eines Wechsels vom Infliximab-Referenzprodukt zum Infliximab-Biosimilar bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung	15
3.1.2	Verbesserung des Zugangs zu Biopharmazeutika	16
	Fallstudien 2: Kosteneinsparungen durch die Einführung von Biosimilars	16
	Fallstudien 3: Wie sich veränderte Vorgaben auf die Verwendung von Biosimilars auswirken können	17
3.1.3	Erweiterung der Gesundheitsteams	17
	Fallstudien 4: Wo Vorteilsausgleiche (benefit sharing) zusätzliche Pflegekräfte bedeuten	18
3.1.4	Verbesserung des Zugangs zur Gesundheitsversorgung	18
3.2	Referenzen	18
4.	WECHSELN AUF EIN BIOSIMILAR	20
4.1	Die Theorie des Change-Managements	20
	Abbildung 1: Die Kübler-Ross-Kurve des Wandels	20
4.2	Begleitung des Austauschs zwischen biopharmazeutischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars	20
	Tabelle 2: Unterstützung des Biopharmazeutika-Austausches durch Kommunikation:	21

4.3	Einführung des Austausches	23
	FAQ 7: Kann das Biosimilar ein anderes Verpackungs- oder Applikationssystem haben?	23
	Abbildung 2: Ablaufdiagramm zur Einführung der Biosimilars-Therapie	24
	Abbildung 3: Implementierung des Biosimilar-Wechsels, Ablaufdiagramm	25
	FAQ 8: Ich bin gut auf dieses Arzneimittel eingestellt und möchte nichts ändern	26
	FAQ 9: Muss ich das Arzneimittel vielleicht wieder wechseln?	26
	FAQ 10: Ich werde nichts ändern!	27
	FAQ 11: Könnte das Arzneimittel nach dem Wechsel seine Wirkung verlieren?	27
	FAQ 12: Warum machen Sie mehr Tests und warum dauert meine Behandlung länger?	27
	Fallstudien 5: Infliximab-Biosimilars bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung: Patientenbeteiligung an einem Managed-Switch-Programm	28
4.4	Nach dem Wechsel der Biologika : Nachbereitung und Unterstützung	29
	Abbildung 4: Follow-up-Ablaufdiagramm für Biosimilars-Therapie	30
	FAQ 13: Was passiert, wenn Sie mir versehentlich das biopharmazeutische Referenzprodukt oder ein anderes Biosimilar geben, nachdem ich bereits auf ein Biosimilar gewechselt wurde?	31
4.5	Pharmakovigilanz	31
	FAQ 14: Was tue ich, wenn ich denke, dass das Biosimilar Nebenwirkungen verursacht?	32
4.6	Referenzen	32
5	SCHLUSSBEMERKUNGEN UND EMPFEHLUNGEN	34
5.1	Schlussbemerkungen	34
5.2	Empfehlungen	34
5.3	Referenzen	34
6	ANHANG	35
6.1	Glossar	35
6.2	Liste zugelassener Biosimilars	37
	Tabelle A1: In Europa zugelassene Biosimilars	37
6.3	Zusätzliche unterstützende Informationen	39
	Fallstudien A1: Reale-Daten und klinische Studien können zur Unterstützung des Nachweises von Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilars beitragen	39
	Tabelle A2: Beispiele für nationale Vorgaben zur Einführung und Substitution von Biosimilars und biopharmazeutischen Referenzprodukten	39
6.4	Mitwirkende	41
6.5	Kontaktdaten	43
6.6	Referenzen	43

Dieser Informations- und Kommunikationsleitfaden soll Unterstützung und Informationen für Pflegekräfte bieten, die mit Patienten arbeiten, die zwischen ähnlichen biopharmazeutischen Arzneimitteln wechseln – dies könnte ein Wechsel zwischen dem ursprünglichen biopharmazeutischen Arzneimittel (bekannt als das Referenzprodukt oder das Originalprodukt) und einem Biosimilar (oder vice versa) sein oder zwischen Biosimilars des gleichen Originalarzneimittels.

Der Leitfaden enthält Beispiele für Projekte und best practices, basierend auf verschiedenen Fachgebieten, um das Vertrauen in biopharmazeutische Arzneimittel einschließlich der Biosimilars zu erhöhen. Ziel ist es, einen Beitrag zur sicheren Verwendung und zum Vertrauen in Biopharmazeutika zu leisten. Das Pflegepersonal soll Werkzeuge zur Seite gestellt bekommen, um im klinischen Kontext Umstellungsentscheidungen zu treffen sowie mithilfe von Praxiserfahrung mit Patientenanliegen umzugehen.

Eines der wichtigsten Elemente in der Pflege ist die Beziehung zwischen Patient und Pflegepersonal. Als Fachpersonal, das zuerst angesprochen wird, spielen sie eine wichtige Rolle zwischen Patienten und Ärzten, insbesondere wenn Behandlungsabläufe und Medikation initiiert oder verändert werden. Ihre Erfahrung und ihre Kommunikationsfähigkeiten bedeuten, dass sie den Patienten idealerweise über den Hintergrund und Auswirkungen von Änderungen ihrer Behandlung aufklären können. Dies kann besonders im Übergang vom Originalprodukt zu einem Biosimilar (und umgekehrt) wichtig sein.

Während normalerweise der Arzt die Verantwortung übernimmt, kann in einigen Ländern auch das Pflegepersonal bei der Umstellung von originalen auf biosimilare Arzneimittel eine aktive Rolle einnehmen. Dies beinhaltet die Verwaltung des Prozesses vor, während und nach dem Wechsel. Überall ist das jedoch nicht der Fall, da die Rolle und Verantwortung der Pflegekraft zwischen Krankenhäusern, Regionen und Ländern variieren kann. So zum Beispiel verschreibt in den Niederlanden spezialisiertes Pflegepersonal - innerhalb ihres eigenen Spezialgebiets - selbst.

Die Europäische Kommission und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) haben Patientenfragen und -antworten zu Biosimilars und eine Richtlinie für das medizinische Fachpersonal erstellt. Diese Veröffentlichungen bieten weiterführende Informationen zu diesem wichtigen Thema.

1.1. REFERENZEN

1. Europäische Kommission. Was ich über Biosimilars wissen muss: Informationen für Patienten. Erstellt: 2016. Verfügbar auf: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/20961/attachments/1/translations/en/renditionen/native>.

2. Europäische Arzneimittel-Agentur und Europäische Kommission. Biosimilars in der EU: Informationsführer für medizinisches Fachpersonal. Erstellt: 2017. Verfügbar auf: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

2.1. WAS SIND BIOPHARMAZEUTIKA?



Anstatt chemisch synthetisiert zu werden, werden biopharmazeutische Arzneimittel (einschließlich Biosimilars) aus lebenden Organismen wie Säugetierzellen, Bakterien oder Hefe produziert. Biopharmazeutisch hergestellte Wirkstoffe sind normalerweise größer und komplexer als chemisch-synthetisierte Moleküle.

In „Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals“^[1] ist definiert:

Biologische Arzneimittel werden von lebenden Organismen erzeugt, die naturbedingt variabel sind. Somit kann der Wirkstoff im endgültigen biologischen Arzneimittel eine geringe Variabilität aufweisen („Mikroheterogenität“). Diese geringe Variabilität muss im akzeptablen Bereich liegen, um dauerhaft die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu gewährleisten. Hierzu wird das Herstellungsverfahren angepasst, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff dem gewünschten Spezifikationsbereich entspricht.

Diese geringe Variabilität kann innerhalb oder zwischen unterschiedlichen Chargen des gleichen biologischen Arzneimittels, insbesondere bei Veränderungen des Herstellungsverfahrens während der kommerziellen Nutzungsdauer des Arzneimittels (z. B. durch Erhöhung des Produktionsmaßstabes) auftreten. Strenge Kontrollen werden immer angewendet um sicherzustellen, dass Konsistenz zwischen den Chargen besteht und die Abweichungen die Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigen. In der Praxis ist die Variabilität (innerhalb einer Charge oder zwischen Chargen) sehr gering, wenn das gleiche Herstellungsverfahren angewandt wird.

2.2. WAS SIND BIOSIMILARS?

In „Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals“^[1] ist definiert:

Ein Biosimilar-Arzneimittel („Biosimilar“) ist ein Arzneimittel, dass einem anderen biologischen Arzneimittel, das bereits in der EU vermarktet wird, (dem sogenannten Referenzarzneimittel) sehr ähnlich ist. Unternehmen können zugelassene Biosimilars auf den Markt bringen, sobald der Vermarktungsschutz des Referenzarzneimittels (nach 10 Jahren) ausläuft.

Aufgrund der naturbedingten Variabilität der biologischen Quelle und aufgrund des für jeden Hersteller einmaligen Herstellungsverfahrens, können kleinere Abweichungen zwischen dem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel auftreten (Tabelle 1 und Abbildung 3). Während der Herstellung werden stets strenge Kontrollen durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Wirkungsweise oder Sicherheit des Arzneimittels durch kleinere Abweichungen nicht beeinträchtigt werden. Somit sind diese Abweichungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit nicht klinisch bedeutsam.

FAQ 1: Handelt es sich bei meinem Arzneimittel um ein Biosimilar?

- Ein Arzt kann Abschnitt 5.1 der Produkteigenschaften (SmPC) überprüfen und Ihnen sagen, ob Ihr biopharmazeutisches Arzneimittel ein Biosimilar ist oder nicht.
- Wenn Sie mehr wissen möchten: Die öffentlichen europäischen Bewertungsberichte (EPAR) auf der EMA-Website enthalten weitere Informationen zu einzelnen Biosimilars.

Tabelle 1: Spezifische Merkmale von Biosimilars

Dem Referenzarzneimittel sehr ähnlich	Das Biosimilar hat physikalische, chemische und biopharmazeutische Eigenschaften, die dem Referenzarzneimittel sehr ähnlich sind. Es kann geringfügige Unterschiede zum Referenzarzneimittel geben, die aber in Bezug auf Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit nicht klinisch relevant sind.
Keine klinisch relevanten Unterschiede zum Referenzarzneimittel.	Es werden keine Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit erwartet. Analysen zur Ähnlichkeit und klinische Studien müssen im Rahmen der Zulassung eines Biosimilars bestätigen, dass etwaige Unterschiede keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars haben.
Eng begrenzte Variabilität des Biosimilars	Geringe Abweichungen sind nur dann erlaubt, wenn wissenschaftliche Belege beweisen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars dadurch nicht beeinträchtigt werden. Die für Chargen des Biosimilars erlaubte Variabilität ist die gleiche wie die zwischen Chargen des Referenzarzneimittels. Dies wird durch einen stabilen Herstellungsprozess erreicht, um sicherzustellen, dass alle Chargen des Arzneimittels von vergleichbarer Qualität sind.
Die gleichen strengen Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards	Biosimilars werden gemäß hoher und verlässlicher Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen.

Quelle: EMA und EK [1]

FAQ 2: Warum wird meine derzeitige Behandlung auf ein Biosimilar umgestellt?

- Da das Patent des Referenzarzneimittels abgelaufen ist, gibt es mindestens eine weitere Firma, die Ihr Biopharmazeutikum produziert. Biosimilars haben den gleichen therapeutischen Wert wie das Referenzprodukt, sind aber kosteneffektiver bei gleicher Sicherheit und Wirksamkeit.
- Das bedeutet, wir können diese Behandlung sicher fortsetzen solange sie funktioniert.
- Bessere Kosteneffektivität kann bedeuten, dass wir Ihnen und anderen Patienten Zugang zu einer breiteren Palette von Arzneimitteln geben können, die bei Bedarf dabei helfen können, Ihre Behandlung in der Zukunft anzupassen.
- Wir können Ihnen in Zukunft besser zu Hause und im Krankenhaus helfen, wenn die Verwendung von Biosimilars bedeutet, dass mehr Geld zur Verfügung steht.
- Falls Sie eine Zuzahlung für Ihr Medikament leisten müssen, kann diese bei einem Biosimilar niedriger ausfallen.

*Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder nach einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

Es gab viele Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von biopharmazeutischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars verglichen haben sowie die Wahrscheinlichkeit, dass Biosimilars eine Immunreaktion auslösen können. Die Studien haben keine Veränderungen bei Wirksamkeit und Sicherheit und kein erhöhtes Risiko einer immunogenen Aktivität gezeigt [2].

FAQ 3: Woher weiß man, ob Biosimilars sicher sind?

- In der Europäischen Union wird jedes Arzneimittel, das erhältlich ist, überprüft und nach EU-Recht zugelassen.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) prüft sorgfältig die Sicherheit aller von ihr zugelassenen Arzneimittel und fordert die laufende Überwachung unerwünschter Ereignisse, die mit der Anwendung eines Arzneimittels verbunden sein könnten. Wenn ein Biosimilar von der EMA geprüft wurde, kann man darauf vertrauen, dass es eine strenge Bewertung seiner Sicherheit und Wirksamkeit gab.
- Wenn ein neues Arzneimittel von der EMA genehmigt wird, veröffentlicht die Agentur auch eine Zusammenfassung für die breite Öffentlichkeit. Darin wird erklärt, warum das Arzneimittel in der EU zugelassen ist und welche Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt wurden. Diese Zusammenfassungen ("EPAR-Zusammenfassungen" genannt) sind auf der EMA-Website in Form von Frage- und Antwortdokumenten in den offiziellen EU-Sprachen verfügbar. EPAR-Zusammenfassungen für Biosimilars lassen sich finden, indem man den Namen des Arzneimittels auf der EMA-Homepage einträgt.
- Die nationale Zulassungsbehörde eines jeden Landes stellt Informationen zu Biosimilars auch in Landessprache zur Verfügung.

Die Entwicklung eines Biosimilars kann bis zu 10 Jahre dauern und bis zu 250 Millionen Euro kosten. Dies ist weniger als die Kosten für die Entwicklung neuer Medikamente. Die Verfügbarkeit von Biosimilars führt zu einer größeren Produktauswahl für Arzt, Patient und Zahler. Biosimilars sind meist preisgünstiger als die biopharmazeutischen Referenzarzneimittel.

FAQ 4: Woher weiß man, dass ein Biosimilar so gut wie das Referenzarzneimittel ist?



- Ein Biosimilar wird von der EMA nur zugelassen, wenn nachgewiesen wurde, dass die gleichen Qualitätsanforderungen erfüllt sind und es genauso sicher wie das Referenzarzneimittel ist.

FAQ 5: Das Biosimilar ist billiger. Bedeutet das nicht auch, dass es nicht so gut ist?



- Das Biosimilar und das biopharmazeutische Referenzarzneimittel, das Ihnen verschrieben wurde, enthalten das gleiche Molekül.
- Gleiche Regeln und Genauigkeit werden verwendet, um alle Medikamente in der EU zuzulassen. So ist sichergestellt, dass alle biopharmazeutischen Arzneimittel (sowohl Referenzarzneimittel als auch Biosimilars), die von der EMA zugelassen wurden, sicher wirksam und von hoher Qualität sind.
- Die Entwicklung biopharmazeutischer Arzneimittel (Referenzprodukte) ist sehr kostspielig und erfordert hohe Forschungsinvestitionen und eine Reihe strenger klinischer Studien. Die Ausfallquote kann ebenfalls hoch sein. Um diese Bemühungen und Investitionskosten zu decken, werden die neu entwickelten Medikamente für eine vordefinierte Zeit durch ein Patent geschützt. Nach Patentablauf ist der Markt für Biosimilars offen. Sie helfen, den Forschungsfortschritt für das Gesundheitssystem langfristig bezahlbar zu halten.
- Unternehmen, die Biosimilars entwickeln, müssen nachweisen, dass ihre Arzneimittel eine zum Referenzprodukt vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit haben. Da sie aber weniger klinische Studien durchführen müssen, sind die Investitionen für die Entwicklung eines Biosimilars geringer als die für das Referenzprodukt.
- Weil Sie mit dem kostengünstigsten Biopharmazeutikum behandelt werden, könnten Sie durch eine Wieder-Investition in die Patientenversorgung profitieren.
- Weil kosteneffektive biopharmazeutische Medikamente verwendet werden, können mehr Patienten behandelt werden oder einen besseren Zugang zu unterstützenden Therapien erhalten oder auch einen früheren Zugang zur Behandlung bekommen.
- Wenn mehr Mittel durch den Gebrauch von Biosimilars zur Verfügung stehen, kann man Patienten zukünftig auch zu Hause und im Krankenhaus besser unterstützen.

Jedes pharmazeutische Unternehmen verwendet seine eigene Zelllinie (lebende Organismen), um das biopharmazeutische Arzneimittel zu produzieren. Weil biopharmazeutische Arzneimittel eine sehr komplexe Struktur haben, ergeben sich geringfügige Unterschiede zwischen dem Originalprodukt (Referenzprodukt) und dem Biosimilar und daher werden Biosimilars als "ähnlich, aber nicht identisch" beschrieben.

Bevor Biosimilars für die Patientenversorgung zugelassen werden, werden sie getestet, um sicherzustellen, dass diese kleinen Unterschiede keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und die Sicherheit haben [2].

2.3. DAS GLEICHE BIOSIMILAR FÜR VERSCHIEDENE KRANKHEITEN EINSETZEN: EXTRAPOLATION VERSCHIEDENER INDIKATIONEN

Da ein Biosimilar seinem Referenzarzneimittel sehr ähnlich ist, bei gleicher Sicherheit und Wirksamkeit in einer therapeutischen Indikation, können die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auch für andere Indikationen als die des zugelassenen Referenzarzneimittels angewendet werden. Dies wird als Extrapolation bezeichnet und bedeutet, dass weniger klinische Studien mit dem Biosimilar durchgeführt werden müssen. Die Extrapolation von Daten auf andere Indikationen muss immer wissenschaftlich mit Beweisen aus erweiterten Vergleichbarkeitsstudien (Qualität, nicht-klinisch und klinisch) belegt werden. Je nach Molekül können nicht-klinische Analysen und Forschung präzisere Informationen über die Ähnlichkeit liefern als klinische Studien. Zudem, wenn klinische Studien durchgeführt werden, werden sie in einer besonders sensiblen Studienpopulation durchgeführt, um die Extrapolation zu ermöglichen.

FAQ 6: Wenn ein Biosimilar für eine andere Erkrankung zugelassen ist – woher weiß man, dass es für meine Krankheit anwendbar ist?



- Ihr Biosimilar wurde aufgrund von Nachweisen dafür zugelassen, dass die Struktur die gleiche wie die des Referenzarzneimittels ist. Dies beginnt mit der Charakterisierung des Biosimilarmoleküls und der sorgfältigen Analyse des Vergleichs zwischen Biosimilar und Referenzmolekül [2].
- Im nächsten Schritt wird die gleiche Sicherheit und Wirksamkeit in einer klinischen Studie für ein oder zwei der Indikationen des Referenzarzneimittels bestätigt. Dabei wird gezeigt, dass das Biosimilar beim Menschen genauso wirkt wie das Referenzprodukt.
- Die Zusammenführung dieser beiden Beweisstücke bestätigt die "Ähnlichkeit" des biopharmazeutischen Referenzarzneimittels und des Biosimilars, unabhängig von der Indikation.
- Der nächste Schritt heißt Extrapolation. Diese sammelt alle verfügbaren Informationen und schafft eine Brücke zwischen den Ergebnissen aus den Studien des biopharmazeutischen Referenz-Arzneimittels und den Studien des Biosimilars. Dies liefert dem Hersteller, den Behörden und Ärzten die Gewissheit, dass das biopharmazeutische Referenzarzneimittel und das Biosimilar Versionen desselben Moleküls sind und in allen zugelassenen Indikationen gleich wirken.
- Beispiel: Die Verwendung von Infliximab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [3], [4]
 - Das Referenzarzneimittel wurde für die Anwendung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Psoriasis, Spondylitis ankylosans und rheumatoider Arthritis zugelassen.

- Um sicherzugehen, dass die Biosimilar-Version von Infliximab dem Referenzprodukt von Infliximab in allen wichtigen Eigenschaften möglichst ähnlich ist, wurden umfangreiche Laboruntersuchungen (analytisch) durchgeführt.
- Das Infliximab-Biosimilar wurde dann mittels klinischer Studien als ähnlich zu seinem Referenzarzneimittel bestätigt, sowohl bei ankylosierender Spondylitis als auch bei rheumatoider Arthritis. Das hat die Ähnlichkeit zwischen dem biopharmazeutischen Referenz-Arzneimittel und dem Biosimilar bewiesen.
- Die Kombination der Laborbefunde und der klinischen Daten haben gezeigt, dass das Infliximab-Referenzprodukt und sein Biosimilar ähnliche Versionen des gleichen Moleküls waren.
- Das bedeutet, dass die Indikationen, die auf das Referenzprodukt zutreffen auch auf das Biosimilar extrapoliert (übertragen) werden können. In diesem Fall heißt es, dass beide Versionen bei der Behandlung von CED und auch Psoriasis wirksam sind.

2.4. ZWISCHEN BIOPHARMAZEUTISCHEM REFERENZ-ARZNEIMITTEL UND BIOSIMILAR: WECHSEL UND AUSTAUSCH



Sobald ein Biosimilar in Europa zugelassen ist, kann es Patienten verschrieben werden. Die Option, von einem Referenzprodukt zu einem Biosimilar zu wechseln, wird vom Arzt umgesetzt, aber kann abhängig von den nationalen und lokalen Vorgaben in den einzelnen Ländern und Regionen variieren.

- **Austauschbarkeit** ist ein medizinischer Begriff in der EU und bezeichnet die Möglichkeit, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, von dem erwartet wird, dass es dieselbe klinische Wirkung hat. Das könnte bedeuten, dass ein Referenzprodukt durch ein Biosimilar (oder umgekehrt) ersetzt wird oder dass ein Biosimilar durch ein anderes ersetzt wird. In Europa bestätigt die Europäische Arzneimittel-Agentur die gleiche Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilar und Referenzprodukt. Die Politik der Austauschbarkeit wird jedoch von den nationalen Behörden festgelegt.
- Ersatz kann erfolgen durch:
 - **Wechsel**, wenn der autorisierte Verordner, normalerweise der Arzt, entscheidet, dass ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel mit dem gleichen therapeutischen Ziel ausgetauscht wird.
 - **Austausch** (automatisch) – das ist die Praxis der Ausgabe (Abgabe) eines Arzneimittels anstelle eines anderen gleichwertigen und austauschbaren in der Apotheke ohne Rücksprache mit dem verordnenden Arzt. Ein Austausch von biopharmazeutischen Arzneimitteln wird in den meisten EU-Mitgliedstaaten nicht angewendet.

Im Anhang in Tabelle A3 finden sich Beispiele für nationale Vorgaben hinsichtlich der Einführung und Austauschbarkeit von Biosimilars und deren biopharmazeutischen Referenz-Arzneimitteln.

Für Pflegepersonal ist es wichtig, zu verstehen, dass es nicht DEN einen allgemeingültigen Ansatz für die Verwendung von Biosimilars gibt. Jedes Land hat seine eigenen Vorgaben und Regulierungen. Unterschiede gibt es auch innerhalb von Landesregionen oder sogar zwischen einzelnen Krankenhäusern und Instituten. Krankenhauspersonal und andere medizinische Fachkräfte müssen mit den Vorgaben ihres Landes, ihrer Region oder ihres Krankenhauses vertraut sein und diesen folgen, um den Prozess anzuleiten und mit dem medizinischen Fachpersonal und Patienten zu kommunizieren.

2.5. REALE DATEN FÜR BIOSIMILARS



Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilars werden vor der Zulassung mithilfe von Vergleichsstudien (einschließlich klinischer Studien) bewertet und getestet. Diese Auswertungen berücksichtigen jedoch nicht die Wirtschaftlichkeit.

Um die Wirkung eines Arzneimittels im täglichen Gebrauch zu verstehen, inklusive der Anwendung einer gesamten Bandbreite von Patienten sowie des jeweiligen Kostenaufwands, können Forscher in der Regel nach der Zulassung reale-Studien durchführen, um reale-Daten zu sammeln. Diese entsprechen dem praktischen, alltäglichen Gebrauch eher als die vorhergesagten, erwarteten oder prognostizierten Ergebnisse. Reale Beweise können zur Unterstützung der Kommunikation mit Patienten und Kollegen verwendet werden. Patienten können im realen Alltag über lange Zeiträume überwacht werden, um reale-Daten zu generieren. Bisher gibt es über 10 Jahre praktische Erfahrung in der Anwendung von Biosimilars.

2.6. REFERENZEN

- 1 European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Created: 2017. Verfügbar bei: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.
- 2 Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al., Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017. 31(2): p. 83-91. 10.1007/s40259-017-0210-0.
- 3 London Medicines Evaluation Network. Answers to commonly asked questions about biosimilar versions of infliximab. Created: 2015. Verfügbar bei: www.medicinesresources.nhs.uk/en/Communities/NHS/SPS-E-and-SE-England/LNDG/London-Wide-Reviews/Answers-to-commonly-askedquestionsabout-biosimilar-versions-of-infliximab/
- 4 British Society of Gastroenterology. BSG guidance on the use of biosimilar infliximab CT-P13 in inflammatory bowel disease. Created: 2016. Verfügbar bei: www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg_infliximab_guidance_16.pdf.

Biosimilars bedeuten mehr Wettbewerb und mehr Auswahl für Verschreiber und Patient und sie sind in der Regel preisgünstiger als das biopharmazeutische Referenzarzneimittel. Dabei bieten sie den gleichen therapeutischen Wert in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit. Dies kann das Gesundheitsbudget entlasten und somit langfristige Nachhaltigkeit bringen. Das kann auch bedeuten, dass eine größere Anzahl an Patienten behandelt werden kann, die vorher keinen Zugang zur Behandlung hatten, da die Zugangsschwellen gesenkt werden können. Es könnte auch die Unterversorgung reduzieren und Gesundheitssystemen erlauben, zusätzliche Unterstützung oder Pflege anzubieten. Dies kann auch bei einem Wechsel der Patienten auf ein anderes Biosimilar oder zum biopharmazeutischen Referenzprodukt der Fall sein, da durch Rabattverträge und Hersteller-Rabatte das Referenzarzneimittel kostengünstiger sein könnte.

3.1. VERBESSERUNG DES ZUGANGS

3.1.1. Was ist für uns drin? Gerechter Vorteilsausgleich (Benefit Sharing) nach der Einführung von Biosimilars

Die Einführung von Biosimilars führt möglicherweise nicht immer zu unmittelbaren Einsparungen. Denn die erzielten Einsparungen landen nicht bei dem Ärzte- oder Krankenhausteam, die das Biosimilar verwendet haben, sondern fließen direkt in lokale, regionale oder sogar nationale Gesundheitsbudgets. Obwohl dies immer noch Patienten und Gesundheitssystemen zugutekommt, können dadurch die Vorteile für individuelle Teams weniger greifbar werden. Ein einfaches Beispiel ist, dass günstigere Biosimilars zu einer Zunahme von Patienten führen können, die mit diesem Wirkstoff therapiert werden. Insgesamt bleibt die Investition gleich, aber das allgemeine Behandlungsergebnis kann besser sein, weil mehr Patienten vom biopharmazeutischen Therapieansatz profitieren können.

"Vorteilsausgleich" (Benefit sharing) oder "Gewinnbeteiligung" (Gain sharing) sind kollaborative Prozesse zwischen den Stakeholdern in den Krankenhäusern/Arztpraxen und den Anbietern. Dies kann zu einer höheren Effizienz bei der Verwendung von Arzneimitteln führen und bedeuten, dass die Kosteneinsparungen an die beteiligten Gesundheitsteams und -gruppen verteilt werden können. Gerechter Vorteilsausgleich bietet daher die Motivation, die Arzneimittel am effizientesten zu nutzen und bedeutet, dass die Ersparnisse in die Patientenversorgung wie Gesundheitsprodukte und -dienstleistungen fließen können [1, 2].

In der Praxis kann der Vorteilsausgleich bedeuten, dass alle beteiligten Interessengruppen Vorteile beim Wechsel zwischen biopharmazeutischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars (oder umgekehrt) erhalten:

- Mehr Patienten können dank erhöhter Kosteneffizienz therapiert werden.
- Die erzielten Einsparungen können dazu verwendet werden, den steigenden Bedarf an Pflegepersonal zu decken.
- Mehr Pflegepersonal bedeutet so, dass Patienten eine bessere Versorgung erhalten und sich ihr Gesundheitszustand verbessern könnte.
- Die Einsparungen könnten für das Gesundheitsbudget oder die Behandlung weiterer Patienten und anderer Krankheiten zur Verfügung stehen.

Fallstudie 1: Die Vorteile eines Wechsels vom Infliximab-Referenzprodukt zum Infliximab-Biosimilar bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung



Nach einer Krankenhausausschreibung für Infliximab (Biosimilar und Referenzprodukt) im AZ Delta Krankenhaus in Roeselare, Belgien, wurde die Entscheidung getroffen, einen obligatorischen Wechsel für alle Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) von einem biopharmazeutischen Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar durchzuführen. Schlüssel zur Umstellung waren Information und Bildung.

Der erste wichtige Schritt war, die Patienten zu informieren. So schickte das Team allen Patienten einen persönlichen Brief und erklärte ihnen die Entscheidung auch persönlich. Der Fokus lag dabei auf den Vorteilen für die Patienten.

Das CED-Team war der Meinung, dass es wichtig sei, mit allen Betreuern zu arbeiten, die an dem Wechselprozess beteiligt sind und sie zu informieren. Bei AZ Delta waren dies die Apotheker, das Tagesklinikpersonal, Ärzte und stationäres Krankenhauspersonal. Die Berater des CED-Krankenhauspersonals spielten eine zentrale Rolle in diesem fachübergreifenden Prozess.

Das Team schrieb auch die Hausärzte der Patienten an, da Patienten nach dem Arzneimittelwechsel Fragen und Bedenken haben könnten. Weiterhin gab es einen fachübergreifenden Vortrag für alle Beteiligten, basierend auf einigen der Fragen, die Patienten wahrscheinlich haben würden:

- Was ist ein Biosimilar?
- Was ist der Unterschied zwischen einem Biosimilar und dem biopharmazeutischen Referenzarzneimittel?
- Sind Biosimilars genauso wirksam?
- Kann die Wirksamkeit nach dem Austausch zwischen dem biopharmazeutischen Referenzarzneimittel und dem Biosimilar verloren gehen?

Das Team entwickelte ein Taschen-Lexikon für das medizinische Fachpersonal, das häufig gestellte Fragen und Antworten enthielt.

Schlussendlich kann man sagen, dass es entscheidend ist, mit Patienten vor, während und nach dem Arzneimittelwechsel zu kommunizieren. Der Vergleich der Ergebnisse bei den Patienten vor und nach dem Wechsel war hilfreich.

Obwohl die Umstellung auf Biosimilars vorgeschrieben war, fand das Team eine Reihe positiver Ergebnisse:

- Vorteile für das medizinische Fachpersonal (und die Patienten):
 - Der Umstellungsprozess räumte dem Team die Möglichkeit ein, den Verwaltungsvorgang erneut zu überprüfen und zu vereinfachen. Das führte zu kürzeren Wartezeiten, vereinheitlichten Verfahren und zur Verbesserung der Vorbereitungsverfahren.
- Vorteile für die Patienten
 - Dank der Einsparungen konnte das Krankenhaus von einer CED-Teilzeit-Stelle auf eine Vollzeit-Stelle erhöhen, um Patienten während ihrer Klinikbesuche zu unterstützen.
 - Das Team konnte Unterstützung bei Problemen oder Fragen zu Hause bieten.
 - Das Team verbesserte die Organisation des Behandlungspfades.
- Vorteile für das Krankenhaus und das Gesundheitssystem:
 - Das Biosimilar war preiswerter als das ursprüngliche Biopharmazeutikum und durch die Verwendung von Biosimilars konnte das Krankenhaus mehr Patienten mit biopharmazeutischen Arzneimitteln versorgen.
 - Die finanzielle Tragfähigkeit des Gesundheitssystems könnte länger aufrechterhalten werden.

3.1.2. Verbesserung des Zugangs zu Biopharmazeutika

Biopharmazeutika haben das Gesundheitswesen und den Umgang mit bestimmten Krankheiten verändert sowie die Patientenversorgung erheblich verbessert. Die meisten von ihnen gehören in einigen Therapiebereichen bereits zum Standard. Biopharmazeutika können jedoch höhere Kosten wegen ihrer Komplexität in der Herstellung verursachen als neue oder bereits vorhandene niedermolekulare Arzneimittel. Das stellt Regierungen vor ein Dilemma: Wirksame Medikamente sind zwar verfügbar, aber ihr Zugang kann aufgrund der hohen Preise begrenzt sein, insbesondere wenn Arzneimittelbudgets gekürzt werden und gleichzeitig die Anforderungen an die Gesundheitsversorgung steigen.

Biosimilars können Kosteneinsparungen für Gesundheitssysteme bringen. Dank höherer Kosteneffektivität könnten mehr Patienten in bestimmten Regionen oder Ländern Zugang zu Therapien erhalten und der Wettbewerb auf dem Biologika-Markt wird verstärkt.

Fallstudie 2: Kosteneinsparungen durch die Einführung von Biosimilars



- Im September 2015 wechselte in Großbritannien der York Teaching Hospital Foundation Trust vom Infliximab Referenzarzneimittel zum Infliximab-Biosimilar und sparte im ersten Jahr rund £ 450.000 (ca. 516.600 EUR) ein. Die Rolle des CED-Pflegepersonals, sowohl für die Information und Unterstützung von Patienten als auch beim Arbeiten mit dem Personal in der Tagesklinik, in der die Infusionen verabreicht wurden, war ausschlaggebend für den Erfolg [2].

- In einer dänischen Studie untersuchten Forscher einen Wechsel zu einem Biosimilar bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Spondyloarthritis und schätzten, dass die jährlichen Einsparungen etwa zwischen DKK 8.900 und DKK 64.600 (ca. 1.195 EUR bis 8.675 EUR) pro Patient betrugen, je nach Art der Verabreichung. Der Umstellungsprozess war nicht kostenintensiv. Die Studie kam zu dem Schluss, dass in diesem Fall „die Kosten für die Umstellung sehr begrenzt waren und Einsparungen durch die deutlich niedrigeren Preise von Biosimilars im Vergleich zum Originalarzneimittel den Wechsel sofort wirtschaftlich rentabel machten“ [3, 4].

Mit der Einführung von Biosimilars haben viele Kostenträger und Gesundheitsbehörden beschlossen, ihre Behandlungsrichtlinien zu ändern, um einen früheren Beginn biopharmazeutischer Therapien zu ermöglichen und so Verschreiber sowie Patienten mit mehr Behandlungsmöglichkeiten zu versorgen.

Fallstudie 3: Wie sich veränderte Vorgaben auf die Verwendung von Biosimilars auswirken können



- Vor der Markteinführung des Filgrastim-Biosimilars konnte in Schweden Neupogen® (Filgrastim von Amgen) einem Patienten nur nach Zustimmung von 3 Ärzten verabreicht werden. Wegen der Reduzierung der Behandlungskosten durch den biosimilaren Wettbewerb lockerten die Behörden die Einschränkungen bei der Verschreibung, so dass nur noch die Zustimmung eines Arztes benötigt wird. Dies führte zu einer 500% igen Erhöhung der Nutzung von Filgrastim-Biosimilars.
- In Großbritannien hat NICE seine Behandlungsrichtlinie mit der Einführung von Infliximab-Biosimilars geändert und erlaubt nun auch die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis. Diese Indikation war auf Remicade® (Infliximab von Janssen Biotech) aufgrund seiner hohen Kosten beschränkt. Nach der Einführung des Erythropoetin-Biosimilars bewertete NICE die Behandlung auch als kosteneffektiv für Krebspatienten mit behandlungsinduzierter Anämie.

3.1.3. Erweiterung der Gesundheitsteams

Wenn die Kosteneinsparungen in die medizinische Abteilung zurückgeführt werden, könnten Krankenhäuser ihre Fachteams erweitern und mehr Unterstützung von Kollegen oder mehr Stunden für spezialisierte Pflegefachkräfte sowie eine bessere Ausbildung und Unterstützung für nicht-spezialisierte medizinische Fachkräfte im Gesundheitswesen bieten.

Fallstudien 4: Wo Vorteilsausgleiche (benefit sharing) zusätzliche Pflegekräfte bedeuten



- In Großbritannien ermöglichte eine Vereinbarung über den Vorteilsausgleich nach einem Infliximab-Wechsel dem York Teaching Hospital Foundation Trust eine CED-Fachkraft in Scarborough einzustellen. Die Einsparungen dienten als Argument für die Schaffung der neuen Position und bedeuteten, dass Patienten nicht mehr so weit reisen mussten.
- Beim Royal Free London Foundation Trust in Großbritannien ermöglichte eine Vorteilsausgleich-Vereinbarung und Einsparungen von £ 2,5 Millionen (rund 2,9 Millionen EUR) durch die Verwendung von Biosimilars in der Gastroenterologie, die Rekrutierung von neuem CED-Fachpersonal. Während die Dauer der Vereinbarung begrenzt ist, wird die zusätzliche Unterstützung durch das Fachpersonal hoffentlich die Verlängerung der Stellen ermöglichen [2].

3.1.4. Verbesserung des Zugangs zur Gesundheitsversorgung

Der Zugang zu Biopharmazeutika kann für Patienten aufgrund der Preisgestaltung und des Erstattungsverfahrens einzelner Regierungen und Gesundheitssysteme eingeschränkt sein. Die Einführung des Wettbewerbs durch Biosimilars bietet Regierungen in ganz Europa eine Chance, den Zugang für Patienten zur Behandlung zu erhöhen, während sie gleichzeitig die Nachhaltigkeit der Gesundheitsbudgets unterstützen.

Generika (patentfreie Versionen von kleinen Molekülen) können signifikant Ungleichheiten im Gesundheitswesen verringern [5, 6]. Die Einführung von Biosimilars hat zu einer Verbesserung des Zugangs von Patienten zu biopharmazeutischen Therapien geführt [7].

3.2. Referenzen

- 1 NHS England. Principles for sharing the benefits associated with more efficient use of medicines not reimbursed through national prices. Created: 2014. Verfügbar bei: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/01/princ-shar-benefits.pdf>.
- 2 Read C. Specialist nurses support cost effective drugs for treatment. HSJ, 2017. Verfügbar bei: <https://www.hsj.co.uk/nursing/specialist-nurses-support-cost-effective-drugs-for-treatment/7015632.article>.
- 3 Syrop J. 4 Studies Address Successes, Failures, and Strategies in Non-Medical Biosimilar Switching. The Centre for Biosimilars. Created: 2017. Verfügbar bei: <http://www.centerforbiosimilars.com/conferences/acr-2017/4-studies-address-successes-failures-and-strategies-in-nonmedical-biosimilar-switching>.

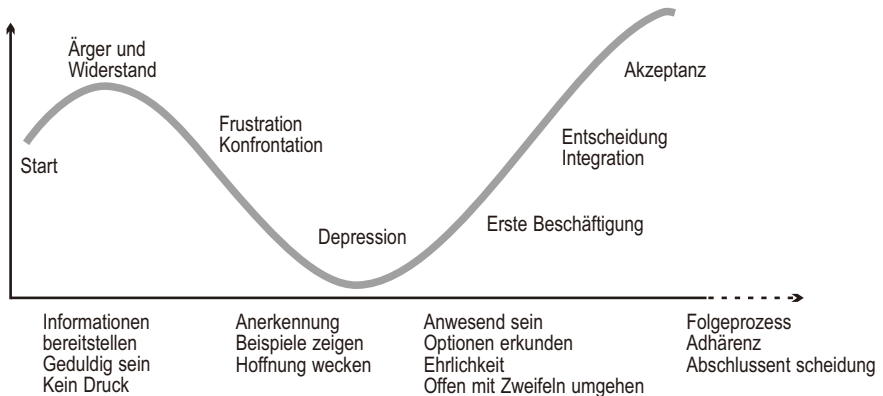
- 4 Jørgensen TS, Skougaard M, Asmussen HC, et al. Communication strategies are highly important to avoid nocebo effect when performing non-medical switch from originator product to biosimilar product: Danish results from applying the parker model- a qualitative 3-step research model. American College of Rheumatology 2017 meeting; November 7, 2017; San Diego, California; Abstract 2260. Created:2017. Verfügbar bei: <http://acrabstracts.org/abstract/communication-strategiesare-highly-important-to-avoid-nocebo-effect-when-performing-non-medicalswitch-from-originator-product-to-biosimilar-product-danish-results-from-applyingthe-parker-model-a-q/>.
- 5 Elek P, Harsanyi A, Zelei T, et al., Policy objective of generic medicines from the investment perspective: The case of clopidogrel. Health Policy 2017. 121(5): p. 558-565. 10.1016/j.healthpol.2017.02.015.
- 6 IMS Health. The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective. Created: 2015. Verfügbar bei: <http://www.medicinesforeurope.com/2015/06/01/ims-health-2015-the-roleof-generic-medicines-in-sustaining-healthcare-systems-a-european-perspectivejune-2015/>.
- 7 IMS Health. The impact of biosimilar competition on price, volume and market share-update 2017. Created: 2017. Verfügbar bei: http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-pricevolume-and-market-share-update-2017-0_en.

4.1. DIE THEORIE DES CHANGE-MANAGEMENTS

Pflegepersonal weiß aus Erfahrung, dass ein Medikamentenwechsel für Patienten, die schon mit der Diagnose und Behandlung zu kämpfen haben, eine große Herausforderung sein kann. Der Wechselprozess umfasst eine emotionale Bandbreite, die von Zweifeln, Sorgen und sogar Ärger bis hin zu Verständnis und Akzeptanz geprägt ist.

In der Krankenpflege gibt es eine Reihe von Theorien und Methoden rund um das Change-Management, zum Beispiel die Kübler-Ross-Kurve des Wandels (Abbildung 1). Sie kann verwendet werden, um das emotionale Erleben von Menschen in Veränderungsprozessen zu beschreiben.

Abbildung 1: Die Kübler-Ross-Kurve des Wandels



Die Kübler-Ross-Kurve zeigt, wie Pflegepersonal mit Patienten in vielen verschiedenen Situationen umgehen kann und das nicht nur bei der Einführung von Biosimilars, sondern auch bei der Diagnose, beim Behandlungsbeginn oder deren Änderung sowie bei der Anpassung der Lebensführung.

4.2. BEGLEITUNG DES AUSTAUSCHS ZWISCHEN DEN BIOPHARMAZEUTISCHEN REFERENZ-ARZNEIMITTELN UND BIOSIMILARS

Medizinisches Pflegepersonal spielt während und nach der Umstellung von einem Biopharmazeutikum auf ein anderes eine entscheidende Rolle [1] in der Kommunikation. Ihre langjährige Erfahrung mit Patienten in verschiedenen Situationen in Theorie und Praxis hilft dabei. Es ist ein Prozess, der Zeit, Geduld und Sorgfalt erfordert.

Die Rolle des Pflegepersonals beim Aufbau des Selbstvertrauens und des Bekenntnisses von Patienten zu einem Wechsel kann nach der Kübler-Ross-Kurve in acht Schritten zusammengefasst werden [2]:

Tabelle 2: Unterstützung des Biopharmazeutika-Austausches durch Kommunikation: Acht Schritte



Schritte beim Aufbau des Patientenvertrauens	Rolle des Pflegepersonals	Reaktion des Patienten
Schritt eins: Kontakt	Bereitstellung klarer Informationen; Beginn mit Bewusstseinsbildung vor Einführung des Biosimilars	"Ich habe davon gehört"
Schritt zwei: Erkenntnis	Aufbau auf den bereitgestellten Informationen	"Ich bin mir dessen bewusst und ich muss mehr wissen "
Schritt drei: Verstehen	Beispiele zeigen, Fragen beantworten und mit Herausforderungen beschäftigen, während die Patienten beginnen zu verstehen, wie die Veränderungen sie beeinflussen werden	"Ich verstehe es und auch was es für mich bedeutet"
Schritt vier: Positive Wahrnehmung	Verstärkung der positiven Vorteile der Veränderung, für den Patienten und Pflege, die er erhalten wird	"Ich unterstütze es"
Schritt fünf: Experimentieren	Besprechung des Verabreichungsprozesses, vor allem wenn es Änderungen gibt, Präsentieren des neuen Arzneimittels inkl. aller dazugehörigen Informationen jeglicher neuen Fähigkeiten, die der Patient brauchen könnte	"Ich werde es ausprobieren"

Schritte beim Aufbau des Patientenvertrauens	Rolle des Pflegepersonals	Reaktion des Patienten
Schritt sechs: Einführung	Beginn der Behandlung mit dem Biosimilar und Beantwortung von Fragen Versichern, dass das Biosimilar immer noch die gleiche Behandlung ist	"Ich möchte, dass es passiert"
Schritt sieben: Institutionalisierung	Verstärkung der vorherigen Schritte, wenn die Behandlung beginnt, „normal“ zu werden, Wiederholung aller vorher gestellten Fragen und Auseinandersetzung mit Fragen nach dem Wechsel	"So machen wir es hier"
Schritt acht: Internalisierung	Wiederholung bereits gegebener Informationen. Beruhigung des Patienten während der Behandlung, um negativen Gedanken entgegenzuwirken, vor allem auch um den Nocebo-Effekt (durch den Wechsel auf eine andere aktive Therapie induzierte Verschlechterung der Symptome) zu vermeiden [3]. Weiterhin Beantwortung aller aufkommender Fragen. Überwachung der Adhärenz und Therapietreue, während die Biosimilar-Behandlung mit dem Routine wird. Vernetzung der Patienten, die die Veränderung vollständig akzeptiert haben mit Patienten, die sich noch nicht sicher sind.	"Es gehört zu uns"

Quelle: Angepasst von Conner [2]

4.3. EINFÜHRUNG DES AUSTAUSCHES

Kommunikation spielt eine Schlüsselrolle bei der Einführung von Biosimilars bei Patienten [4, 5]. Wenn Pflegepersonal den Wechsel auf Biosimilars mit Patienten diskutiert und sie während des gesamten Prozesses unterstützt, ist es wichtig, die Vorteile, die Biosimilars den Patienten, den Gesundheitsteams - einschließlich Pflegepersonal - und für das Gesundheitssystem bieten, hervorzuheben. Daher ist es wichtig vor dem Wechsel sicherzustellen, dass alle Prozessbeteiligten über ausreichend Wissen verfügen und Vertrauen in Biosimilars haben.

Das Ablaufdiagramm in Abbildung 2 beschreibt die Schritte, um sicherzustellen, dass die Mitglieder des fachübergreifenden Teams vollständig informiert und auf die Durchführung des Austauschs vorbereitet sind.

FAQ 7: Kann ein Biosimilar ein anderes Verpackungs- oder Liefersystem haben?



- Ja, das Aussehen des Produkts könnte anders sein, weil Patente sich auch auf den Applikator des Arzneimittels beziehen können. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars.
- Die Dosis und der Verabreichungsweg des Biosimilars müssen mit dem des Referenzarzneimittels übereinstimmen.

Sobald die Entscheidung für den Wechsel getroffen ist, ob von Referenzprodukt zu Biosimilar (oder umgekehrt) oder zwischen Biosimilars und der Implementierungsplan vorliegt, ist die Einleitung des Wechsels der nächste Schritt (siehe Abbildung 3).

Die Patienten sind möglicherweise über die Änderungen in ihrer biopharmazeutischen Medikation besorgt und haben viele Fragen. Für die Beantwortung der Fragen ist es wichtig, positiv zu bleiben, Vertrauen auszustrahlen und zu beruhigen. Die Patienten müssen wissen, dass ihr medizinisches Fachpersonal den Grund der Veränderung versteht und davon überzeugt ist, dass dies der richtige Weg ist. Um Verwirrung zu vermeiden, sollten alle Teammitglieder eine einheitliche Erklärung haben, die von allen verwendet wird.

Die Kommunikation mit Patienten während des gesamten Prozesses ist von entscheidender Bedeutung. Dies kann in persönlichen Treffen geschehen oder durch Telefonate, E-Mails, mHealth und vergleichbare Technologien sowie durch soziale Medien wie WhatsApp® und Messenger®. Die Betreuung sollte auch Themen wie Therapietreue, Pharmakovigilanz, unerwünschte Nebenwirkungen und Produktbeschwerden einschließen. Mit diesen neuen Technologien muss sichergestellt werden, dass Prozesse zur Verfügung stehen, die unerwünschte Ereignisse und Produktbeschwerden rechtzeitig erkennen und effizient beheben. Während der gesamten Zeit sollte der Patient die Möglichkeit haben, Probleme zu diskutieren und seine Bedenken mit Ärzten, Pflegepersonal und Apothekern zu klären.

Abbildung 2: Ablaufdiagramm zur Einführung der Biosimilars-Therapie

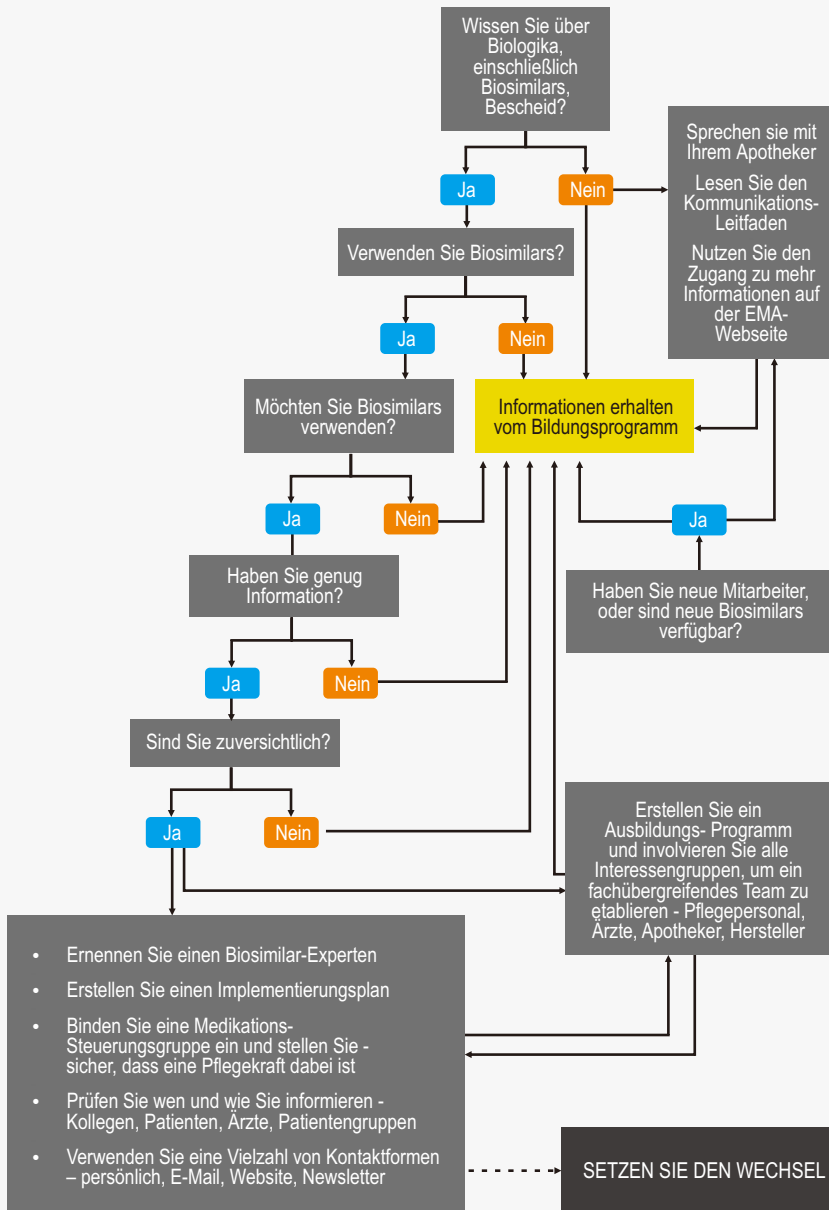
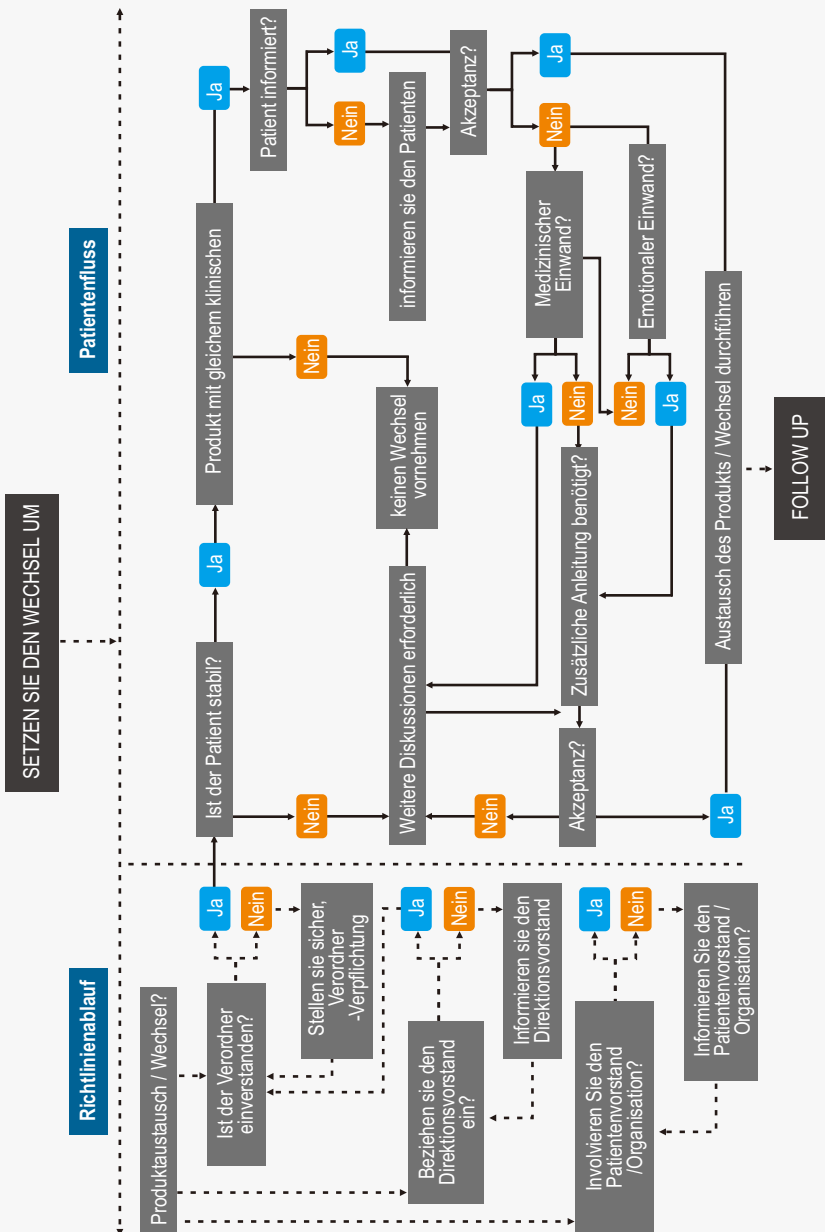


Abbildung 3: Biosimilar -Switch-Implementierung, Ablaufdiagramm



Medizinisches Pflegepersonal ist im Allgemeinen so kompetent, die Patientenperspektive zu verstehen, zum Beispiel wenn ein Patient zögert, der seit einiger Zeit gut auf seine Medikation eingestellt ist oder er endlich ein wirksames Arzneimittel, nach vielen Umstellungen wegen mangelnder Wirksamkeit oder unangenehmen Nebenwirkungen gefunden hat.

FAQ 8: Ich bin gut auf dieses Arzneimittel eingestellt und möchte nichts ändern.

- Das biopharmazeutische Arzneimittel, das Sie erhalten werden, ist genauso sicher und wirksam wie die ursprüngliche Medizin und erfüllt die gleichen Qualitätsanforderungen. Sie ist gründlich von der Europäischen Arzneimittelagentur untersucht und genehmigt worden.
- Die richtige Zeit für einen Wechsel ist, wenn Sie stabil sind. Das heißt, wenn Sie gut auf das Molekül ansprechen und nicht auf ein anderes biopharmazeutisches Arzneimittel wechseln müssen.
- Wir werden Sie bei der Umstellung unterstützen und Ihre Erkrankung vor und danach überwachen, damit alle zufrieden sind, dass sich nichts geändert hat.

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

FAQ 9: Muss ich das Arzneimittel vielleicht wieder wechseln?

- Da immer mehr Unternehmen Biosimilars von Biopharmazeutika produzieren und der Wettbewerb auf dem Markt zunimmt, könnte es in der Zukunft ein anderes Biosimilar geben, auf das Sie wechseln könnten.
- Wenn wir einen Wechsel auf ein anderes Biosimilar vornehmen, dann werden wir vorsichtig sein und Sie überwachen, um sicherzustellen, dass es immer noch sicher und wirksam ist.
- Andere Unternehmen stellen möglicherweise Biosimilars her, die leichter zu dosieren oder zu verabreichen sind, weil sie auf andere Art und Weise zur Verfügung gestellt werden oder andere Hilfsmittel, wie z. B. eine bessere Spritze verwenden. Dies könnte Ihre Behandlung schneller oder einfacher machen.

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

FAQ 10: Ich werde nichts ändern!

- In einigen Bereichen müssen Pflegekräfte Verständnis für Patienten entwickeln und erklären, dass ein Wechsel stattfinden könnte und sie dabei unterstützen.
- In anderen Fällen besteht die Möglichkeit, dass einzelne Patienten das biopharmazeutische Referenzarzneimittel behalten können.
 - Es ist wichtig, Gespräche am Laufen zu halten, damit Patienten mehr über Biosimilars erfahren und so ihr Verständnis und Vertrauen erhöht wird und sie sich für Veränderungen öffnen.
 - Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die öfter Arzneimittel wechseln mussten, um die für sie wirksamste Medikation zu finden um endlich stabil eingestellt zu sein. Dieser Prozess könnte ihr Vertrauen in eine Umstellung geschädigt haben (siehe auch FAQ 8: Ich bin gut auf dieses Arzneimittel eingestellt und möchte nichts ändern)

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

FAQ 11: Könnte das Arzneimittel nach dem Wechsel seine Wirkung verlieren?

- Wir überwachen Ihre Krankheit vor und nach dem Wechsel des biopharmazeutischen Arzneimittels und behalten Sie während des Prozesses genau im Auge.
- Wenn Sie sich über den Wechsel Sorgen machen, kann dies Ihre Symptome oder Nebenwirkungen schlimmer erscheinen lassen, so dass es sich anfühlt, als ob das neue Arzneimittel weniger wirksam wäre. Das nennen wir den Nocebo-Effekt: Er bedeutet, dass Vertrauen und Überzeugung wichtig sind für eine gute Wirksamkeit [3].
- Ja, die Wirksamkeit kann nach dem Wechsel von einem biopharmazeutischen Referenzprodukt zu einem Biosimilar verloren gehen. Das geschieht jedoch nicht wegen des Wechsels. Ihr Körper kann Antikörper gegen Biopharmazeutika bilden, und dies kann bei Referenzarzneimitteln oder bei einem Biosimilar geschehen.

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

FAQ 12: Warum machen Sie mehr Tests und warum dauert meine Behandlung länger?

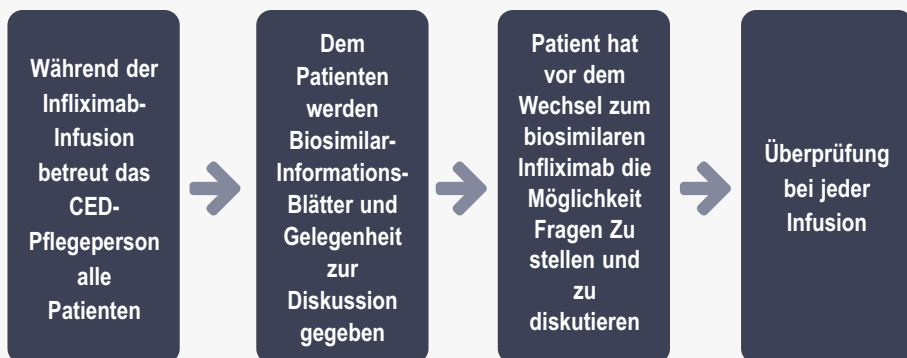
- Wir messen die Arzneimittelkonzentration in Ihrem Blut, bevor wir das Biosimilar verabreichen, damit wir die Verabreichung der richtigen Dosis sicherstellen können. Das bedeutet auch, dass wir Sie während des Prozesses genauer beobachten können.
- Manchmal, wenn auf Biosimilars umgestellt wird, rät das Pharmaunternehmen, dass das Arzneimittel so behandelt werden soll, als ob es vollständig neu sei, was im Rückschluss eine längere Behandlung nach sich ziehen könnte.

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

Fallstudie 5: Infliximab-Biosimilars bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung: Patientenbeteiligung an einem Managed-Switch-Programm



Das Southampton General Hospital, UK, entwickelte das folgende Managed-Switch-Programm mit Hilfe des lokalen Patienten-Panels „chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED)“- von Gastroenterologen, Apothekern und vom CED-Pflegeteam, um Patienten von dem Referenz-Infliximab-Biologikum auf Hospiras Inflectra (Biosimilar) umzustellen:



Arbeit mit den Patienten

Die Patientengruppe, eine Gruppe von 8-10 Patienten, traf sich alle 6-8 Wochen mit dem klinischen CED-Team, um die Patientenperspektive für das Managed-Switch-Programm zur Verfügung zu stellen. Während die Patienten über Lücken in der Beweisbasis der Verwendung von Biosimilars bei CED und über den Wechsel besorgt waren, wurden sie durch die zunehmende Überwachung, die in das Managed-Switching- und das Risikomanagement-Programm eingebaut wurde, beruhigt.

Die Patienten waren sehr daran interessiert, dass Einsparungen in die Entwicklung des CED-Services, einschließlich diätetischer Unterstützung und spezialisiertem Fachpersonal investiert wurden.

Arbeiten mit den medizinischen Fachkräften

Medizinische Fachkräfte diskutierten bei der Besprechung in der Gastroenterologie-Abteilung über Biosimilars und setzten einen Schwerpunkt auf die wissenschaftlichen Informationen und die Möglichkeiten, wie man den CED-Service verbessern könnte. Die Ärzte unterstützten das Projekt vollumfänglich; beruhend auf der Absicherung durch den Risikomanagementplan, der solide Pharmakovigilanz-Verfahren und die Verhinderung von Austauschbarkeit durch die Verschreibung mit Markennamen enthielt. Die Ärzte legten auch deutlich dar, dass sie weitere Investitionen brauchen würden, um das Programm durchzuführen, da sie keine ausreichenden Kapazitäten hätten.

Finanzierung des Projekts

Das Programm wurde durch ein Gewinnbeteiligungsabkommen zwischen dem Universitätsklinikum Southampton NHS Foundation Trust und lokalen klinischen Gruppen gefördert und alle Einsparungen wurden geteilt. Dies beinhaltete:

- Finanzierung des verwalteten Wechsel-Programms
- Investition in den vom Pflegepersonal geführten CED-Service
- Entwicklung eines stationären CED-Pflegedienstes

Neue Stellen enthielten: eine CED-Fachpflegehilfe, eine halbe Stelle (VZÄ) für eine Bürofachkraft und je eine 0,2 VZÄ für Apotheker und Ernährungsberater.

Die Ergebnisse

Allen mit Infliximab behandelten CED-Patienten, die von dem CED-Service für Erwachsene betreut wurden, hatten die Chance zur Teilnahme. Diejenigen, die zustimmten, wurden auf Inflectra in der gleichen Dosis und Häufigkeit wie die biologische Referenzmedizin Infliximab umgestellt.

4.4. NACH DEM WECHSEL DER BIOLOGIKA: NACHBEREITUNG UND UNTERSTÜTZUNG

Einige Patienten können während und nach der Umstellung zwischen dem Biosimilar und dem biopharmazeutischen Referenzarzneimittel sehr ängstlich werden und stellen viele Fragen. Unterstützung, Beruhigung, Kommunikation und Information vom Pflegepersonal und anderen Gesundheitsfachkräften sind sehr wichtig, insbesondere wenn Patienten in der Vergangenheit Schwierigkeiten hatten, eine Diagnose oder eine wirksame Behandlung zu finden. Dies kann ein emotionaler Prozess für den Patienten sein und braucht Zeit und Geduld.

Pflegekräfte müssen für Fragen zur Verfügung stehen, sobald die Patienten ihre Behandlung gewechselt haben. Mit ihrem Wissen helfen sie, dass sich die Patienten sicherer und besser fühlen. Abbildung 4 zeigt ein Ablaufdiagramm, das die Follow-up-Strategie nach einem Wechsel zeigt.

Manche Patienten befürchten, dass sie sich nach dem Biosimilar schlechter fühlen. Das ist wahrscheinlich ein psychologischer Effekt, weil sie Angst haben, wieder krank zu werden. Daher konzentrieren sie sich evtl. auf Symptome, die sie vorher nicht bemerkt haben oder sie interpretieren den normalen Krankheitsverlauf fälschlicherweise als Nebenwirkungen. Das ist bekannt als der "Nocebo-Effekt". Er tritt bei negativen Gedanken auf und macht es wahrscheinlicher, dass ein medizinischer Eingriff, z. B. der Wechsel zu einem Biosimilar, einen negativen Effekt haben kann [3].

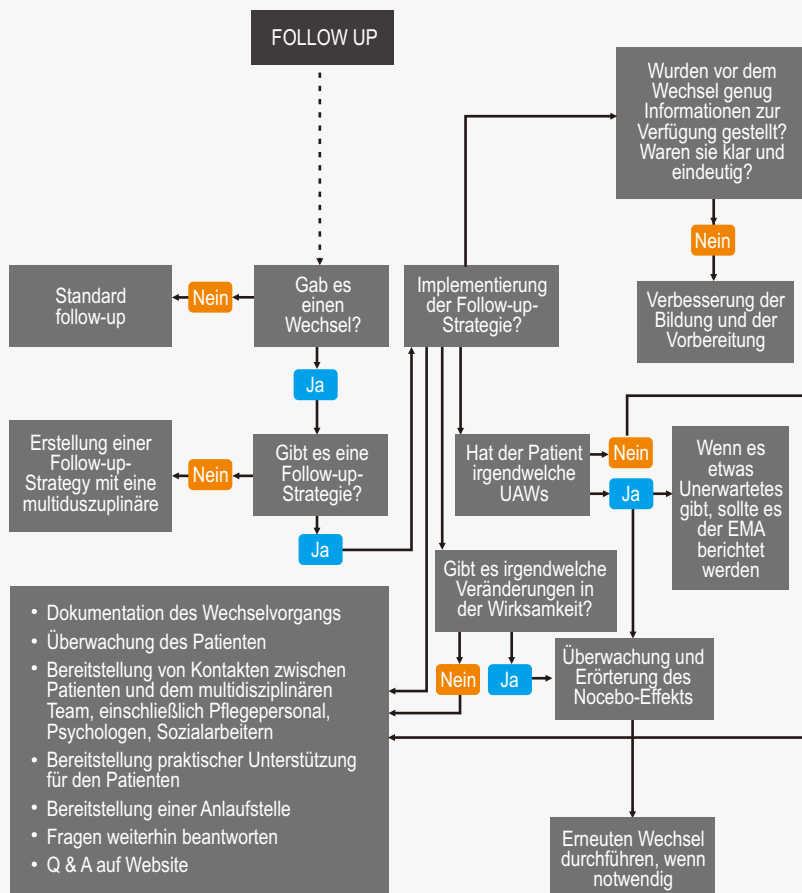
Es gab eine Reihe von Studien, in denen unerwünschte Nebenwirkungen nach einem Wechsel zwischen biopharmazeutischem Referenzprodukt und Biosimilar untersucht wurden. Sie zeigten keine Unterschiede in der Häufigkeit oder im Schweregrad [7]. In einer Studie, die in Dänemark durchgeführt wurde, wurden Behandlungsfehler beim Wechsel zwischen dem Referenz-Etanercept (Enbrel) und dem Etanercept-Biosimilar Benepali untersucht: Patienten glaubten, dass es "offensichtlich" sei, dass unerwünschte Ereignisse und der Verlust der Wirksamkeit ein Ergebnis der Umstellung auf das Biosimilar waren. Die Erklärung, dass sich die Behandlung mit dem

Referenzarzneimittel und mit dem Biosimilar nicht unterscheidet, hatte dann allerdings in etwa 90 % der Fälle einen Effekt auf die Patientenwahrnehmung. [4, 8].

In einer anderen dänischen Studie, in der Forscher den Wechsel zu einem Biosimilar bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder Spondyloarthritis untersuchten, kamen sie zu dem Schluss, dass Kommunikationsstrategien ein wichtiger Teil des Prozesses waren [4, 5].

Die Aufklärung der Patienten über den normalen Verlauf ihrer Erkrankung ist besonders wichtig, um den Nocebo-Effekt zu vermeiden [3].

Abbildung 4: Follow-up-Ablaufdiagramm für Biosimilars-Therapie



FAQ 13: Was passiert, wenn Sie mir versehentlich das biopharmazeutische Referenzprodukt oder ein anderes Biosimilar geben, nachdem ich bereits auf ein Biosimilar gewechselt wurde?



- Die Zulassung durch die EMA beweist, dass alle Biopharmazeutika (Referenzprodukte und Biosimilars) sicher, wirksam und von hoher Qualität sind.
- Wie bei allen Arzneimitteln überwachen wir mögliche Nebenwirkungen.
- Wir werden sicherstellen, dass ein System vorhanden ist, um einen zufälligen Austausch zu vermeiden.
- Aber wenn es doch passiert, werden wir Sie nach dem Wechsel so überwachen, wie wir es tun würden, wenn Sie absichtlich umgestellt worden wären.
- Um das Risiko zu minimieren, werden alle Biosimilars gemäß dem Markennamen verschrieben. Außerdem wird ihre Sicherheit durch Pharmakovigilanz-Systeme, unter der Aufsicht der Gesundheitsbehörden, überwacht.

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

4.5. PHARMAKOVIGILANZ

Eine wichtige Anforderung an die Sicherheitsüberwachung aller Biopharmazeutika ist die Notwendigkeit der Rückverfolgbarkeit von Produkten und Chargen im täglichen Gebrauch und auf allen Ebenen der Lieferkette. Dies umfasst die Zeit ab der Freigabe durch den Hersteller der Biopharmazeutika über die gesamte Vertriebskette, bis zur Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten.

Gemäß EU-Recht wird jedes Arzneimittel mit einem Handelsnamen oder Markennamen zusammen mit dem Wirkstoffnamen, (beschrieben als generischer Name, gemeinsamer Substanzname oder internationaler Freiname [INN]) versehen. Um eine Rückverfolgbarkeit in der EU sicherzustellen, müssen Arzneimittel eindeutig durch den Handelsnamen und die Chargennummer gekennzeichnet sein. Dies ist besonders wichtig, wenn es mehr als eine Version des Biologikums gibt. Dieser Prozess stellt sicher, dass das Arzneimittel gegebenenfalls korrekt und chargengenau identifiziert werden kann, falls sich produktspezifische Bedenken ergeben [7].

Angehörige der Gesundheitsberufe, einschließlich Pflegepersonal, spielen eine wichtige Rolle bei der Erfassung und Meldung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen bei Biopharmazeutika, einschließlich Biosimilars. Sie müssen den Namen des Produkts (Markenname) und die Chargennummer oder den Code zusammen mit den vermuteten Nebenwirkungen notieren und dies mithilfe des in ihrer Region verwendeten online- oder webbasierten Berichterstellungstools melden.

Es ist wichtig, dass Gesundheitsexperten jede vermutete Nebenwirkung eines biopharmazeutischen Referenzproduktes oder Biosimilars melden, auch wenn die Reaktion bereits in der Fachinformation des Referenzproduktes und in der Packungsbeilage aufgeführt ist. Gesundheitsexperten spielen auch eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, den Patienten ihre Verantwortung für die Meldung von Nebenwirkungen zu erklären; wie und warum sie diese melden, und warum die Berichte so wichtig sind.

FAQ 14: Was tue ich, wenn ich denke, dass das Biosimilar Nebenwirkungen verursacht?



- Wenn Sie glauben, dass ein Arzneimittel Nebenwirkungen auslöst, besonders wenn es sich um solche handelt, die Sie noch nie gesehen haben, oder wenn Sie diese nicht erwartet haben, sollten Sie es einem Gesundheitsexperten sagen.
- Sie können Nebenwirkungen auch über das Patientenberichtssystem ihrer nationalen Behörde oder direkt dem Hersteller melden.
- Alle Versionen von Biologika, einschließlich der biopharmazeutischen Referenzprodukte und Biosimilars, müssten ähnliche Muster an Nebenwirkungen zeigen.
- Es gab keine Berichte über Sicherheitsprobleme, die sich speziell auf Biosimilars bezogen haben [9].

* Beispielantwort - Die Antwort kann sich je nach Land, Region, Krankenhaus oder einer Reihe anderer Faktoren unterscheiden.

4.6. REFERENZEN

1. Read C. Specialist nurses support cost effective drugs for treatment. HSJ, 2017. Verfügbar bei: <https://www.hsj.co.uk/nursing/specialist-nurses-support-costeffective-drugs-for-treatment/7015632.article>.
2. Conner D. The Eight Stages of Building Commitment. Created: 2011. Verfügbar bei: <http://www.connerpartners.com/blog-posts-containing-downloadabletools/the-eight-stages-of-building-commitment>.
3. Rezk MF, Pieper B, Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. Rheumatol Ther 2017. 4(2): p. 209-218. 10.1007/s40744-017-0085-z.
4. Syrop J. 4 Studies Address Successes, Failures, and Strategies in Non-Medical Biosimilar Switching. The Centre for Biosimilars. Created: 2017. Verfügbar bei: <http://www.centerforbiosimilars.com/conferences/acr-2017/4-studies-addresssuccesses-failures-and-strategies-in-nonmedical-biosimilar-switching>.
5. Jørgensen TS, Skougaard M, Asmussen HC, et al. Communication strategies are highly important to avoid nocebo effect when performing non-medical switch from originator product to biosimilar product: Danish results from applying the parker model-a qualitative 3-step research model. American College of Rheumatology 2017 meeting; November 7, 2017; San Diego, California; Abstract 2260. Created:2017. Verfügbar bei: <http://acrabstracts.org/abstract/communication-strategiesare-highly-important-to-avoid-nocebo-effect-when-performing-non-medicalswitch-from-originator-product-to-biosimilar-product-danish-results-from-applyingthe-parker-model-a-q/>.

6. NVZA. NVZA Toolbox Biosimilars: Een praktische handleiding voor succesvolle implementatie van biosimilars in de medisch specialistische zorg. 2017. Verfügbar bei: http://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf.
7. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al., Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. BioDrugs 2017. 31(2): p. 83-91. 10.1007/s40259-017-0210-0.
8. Hendricks O, Horslev-Petersen K. When etanercept switch fails-clinical considerations. American College of Rheumatology 2017 meeting; November 7, 2017; San Diego, California; Abstract 2484. Created: 2017. Verfügbar bei: <http://acrabstracts.org/abstract/when-etanercept-switch-fails-clinical-considerations/>.
9. European Commission. What I need to know about biosimilar medicines: Information for patients. Created: 2016. Verfügbar bei: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/20961/attachments/1/translations/en/renditions/native>.

5.1. SCHLUSSBEMERKUNGEN

Wir hoffen, dass Ihnen dieser Informationsleitfaden von Nutzen ist. Obwohl wir mehr als zehn Jahre Erfahrungen mit Biosimilars haben, ist das Gebiet der Biosimilars für einige immer noch neu und stetig in der Entwicklung. Wenn Sie weitere Informationen benötigen, besuchen Sie bitte die Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

Bitte setzen Sie sich mit uns in Verbindung (siehe Abschnitt 6.5), wenn Sie Fragen von Patienten hören, die hier nicht abgedeckt worden sind, oder wenn Sie irgendwelche Antworten oder Fallstudien haben, von denen Sie glauben, dass sie anderen medizinischen Fachkräften helfen könnten. Dann wird das Team versuchen, diese in zukünftige Versionen aufzunehmen.

5.2. EMPFEHLUNGEN

Die Einführung von Biosimilars und der Wechsel zwischen Biosimilars und Referenzprodukten kann für Patienten, Gesundheitsteams und das gesamte Gesundheitssystem sehr von Vorteil sein, aber der Wechsel muss auch mit Vorsicht gehandhabt werden.

Von medizinischem Fachpersonal geführte Programme können die Kontinuität von Informationsbereitstellung und Bildung vor, während und nach dem Arzneimittelwechsel gewährleisten. Die Zusammenarbeit in fachübergreifenden Teams und die Sicherstellung einer deutlichen und einheitlichen Kommunikation und Informationen auf allen Ebenen, vom Management bis zum Patienten, kann zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität und der Kosten führen [1].

5.3. REFERENZEN

1. Taylor NS, Bettley M, Wright J, et al., The impact of an inflammatory bowel disease nurse-led biologics service. *Frontline Gastroenterol* 2016. 7(4): p. 283-288.10.1136/flgastro-2016-100696.

6.1. GLOSSAR

Vorteilsausgleich	Kollaborative Prozesse zwischen den Stakeholdern in den Krankenhäusern/Arztpraxen und den Anbietern, die den Einsatz preiswerter Medikamente unterstützen - auch bekannt als Gewinnbeteiligung (für Deutschland nicht zutreffend). Ebenfalls bekannt als Gewinnbeteiligung (für Deutschland nicht zutreffend)
Biopharmazeutika	Biopharmazeutische Arzneimittel (einschließlich Biosimilars) werden von lebenden Organismen wie Säugetierzellen, Bakterien oder Hefe hergestellt. Biopharmazeutika sind in der Regel größer und komplexer als chemisch-synthetisierte Verbindungen
Biosimilar	Ein Arzneimittel, das einem vermarkteten biopharmazeutischen Arzneimittel (Referenzarzneimittel oder Referenz-Produkt) sehr ähnlich ist
Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)	Um Biopharmazeutika, einschließlich Biosimilars, Patienten in Europa zur Verfügung zu stellen, braucht ein Unternehmen „grünes Licht“ der Europäischen Arzneimittelagentur - oder EMA. Die EMA empfiehlt der Europäischen Kommission, dass die Arzneimittel vermarktet werden können. Und während die Arzneimittel vermarktet werden, überwacht die Agentur sie kontinuierlich weiter.
Öffentliche europäische Bewertungsberichte (EPAR)	Vollständige wissenschaftliche Bewertungsberichte von Arzneimitteln, die von der EMA für den Markt zugelassen sind
Extrapolation von Hinweisen	Genehmigung eines Biosimilars für die gleichen Indikationen wie die des Referenzarzneimittels. Wenn ein Biosimilar sehr ähnlich im Vergleich zum Referenzarzneimittel ist, können mit der gleichen Sicherheit und Wirksamkeit in einer therapeutischen Indikation Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit für andere Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen werden

Austauschbarkeit	Austauschbarkeit bezieht sich auf die Möglichkeit, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, von dem erwartet wird, dass es dieselbe klinische Wirkung hat. Dies könnte bedeuten, dass ein Referenzprodukt durch ein Biosimilar ersetzt wird (oder umgekehrt) oder ein Biosimilar durch ein anderes ersetzt wird (siehe auch Switching und Substitution)
International nicht urheberrechtlich geschützter Name (INN)	Der Name des Wirkstoffs eines Arzneimittels. Es wird auch als generischer Name oder gemeinsamer Substanzname bezeichnet
Nocebo-Effekt	Die Verschlechterung von Symptomen, die auftreten können, wenn Patienten zu einer anderen aktiven Therapie wechseln, z. B. einem Biosimilar
Pharmakovigilanz	Überwachung, Feststellung und Meldung von Nebenwirkungen und anderen Problemen im Zusammenhang mit Arzneimitteln
Reale Daten	Informationen über Arzneimittel im Alltagsgebrauch
Reale Beweise	Beweise aus der Analyse von realen Daten
Referenzprodukt / Referenzarzneimittel	Die ursprüngliche Version eines biopharmazeutischen Referenzarzneimittels
Substitution	Ausgabe eines Arzneimittel an Stelle eines gleichwertigen, austauschbaren auf Apothekenniveau, ohne Rücksprache mit der verschreibenden Person. Es handelt sich hier um einen automatischen Prozess.
Wechsel (Switching)	Wenn die autorisierte verschreibende Person beschließt, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel, mit derselben therapeutischen Wirkung, auszutauschen

6.2. LISTE ZUGELASSENER BIOSIMILARS

Seit der Einführung des ersten Biosimilars in die klinische Anwendung im Jahr 2006 nimmt die Zahl der Biosimilars, die in der EU genehmigt und sicher verwendet werden, stetig zu. Eine Liste in Europa zugelassener Biosimilars findet man auf der EMA-Website. Bis 2017 haben die in der EU zugelassenen Biosimilars mehr als 700 Millionen Behandlungstage geliefert [1].

Tabelle A1: In Europa zugelassene Biosimilar-Medikamente
(letzte Aktualisierung am 9. Mai 2019)



Wirkstoff (Jahr der ersten Biosimilar- Zulassung)	Handels- marke des Referenz- produkts	Therapeutische(r) Bereich(e) des Referenzprodukts*	Handelsmarke des Biosimilars*
Adalimumab (2017)	Humira	Ankylosierende Spondylitis; juvenile rheumatoide Arthritis; Uveitis; Colitis ulcerosa; Psoriasis; Psoriasis-Arthritis; Morbus Crohn; rheumatoide Arthritis	Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Kromeya
Bevacizumab (2018)	Avastin	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; Brustneoplasmen; Ovarialneoplasmen; Kolorektalneoplasmen; Nierenzellenkarzinom	Mvasi, Zirabev
Enoxaparin Natrium (2016)	Lovenox	Venöse Thromboembolie	Inhixa, Thorinane
Epoetin alfa (2007)	Epogen	Anämie; Folge chronischen Nierenversagens; Folge von Krebsbehandlung	Abseamed, Binocrit, Epoetin Alfa Hexal
Epoetin zeta (2007)	Epogen	Anämie; autologe Bluttransfusion; Folge chronischen Nierenversagens; Folge von Krebsbehandlung	Retacrit, Silapo
Etanercept (2016)	Enbrel	Rheumatoide Arthritis; Psoriasis- Arthritis; Psoriasis; ankylosierende Spondylitis; juvenile rheumatoide Arthritis	Benepali, Erelzi

*Die zugelassenen Indikationen für das Biosimilar-Medikament müssen anhand der Fachinformation (SmPC) für das jeweilige Land überprüft werden.

Wirkstoff (Jahr der ersten Biosimilar- Zulassung)	Handels- marke des Referenz- produkts	Therapeutische(r) Bereich(e) des Referenzprodukts*	Handelsmarke des Biosimilars*
Filgrastim (2008)	Neupogen	Neutropenie; Folge von Krebsbehandlung; hämatopoetische Stammzellentransplantation	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
Follitropin alfa (2013)	Gonal-F	Anovulation (Störung im Menstruationszyklus)	Bemfola, Ovaleap
Infliximab (2013)	Remicade	Rheumatoide Arthritis; Morbus Crohn; Colitis ulcerosa; Psoriasis; Psoriasis-Arthritis; ankylosierende Spondylitis	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly
Insulin glargin (2014)	Lantus	Diabetes mellitus	Absaglar Semglee
Insulin lispro (2017)	Humalog	Diabetes mellitus	Insulin lispro Sanofi
Pegfilgrastim (2018)	Neulasta	Neutropenie	Fulphila, Pelgraz, Pelmeg, Udenyca, Ziextenzo
Rituximab (2017)	MabThera (Rituxan)	Rheumatoide Arthritis; chronische lymphozytische Leukämie; Non- Hodgkin-Lymphom	Blitzima, Truxima, Rixathon, Riximyo, Ritemvia, Rituzena
Somatropin (2006)	Genotropin	Hypophysärer Zwergwuchs; Prader-Willi-Syndrom; Turner- Syndrom	Omnitrope
Teriparatid (2017)	Forsteo	Osteoporose; postmenopausale Osteoporose	Movymia, Terrosa
Trastuzumab (2017)	Herceptin	Brustneoplasmen; Magen- Neoplasmen	Ontruzant, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Trazimera,

*Die zugelassenen Indikationen für das Biosimilar-Medikament müssen anhand der Fachinformation (SmPC) für das jeweilige Land überprüft werden.

6.3. ZUSÄTZLICHE UNTERSTÜTZENDE INFORMATIONEN

Fallstudie A1: Reale-Daten und klinische Studien können zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilars beitragen



- Omnitrope, ein Biosimilar von Genotropin (Somatropin), wurde gut vertragen und war wirksam bei der Behandlung einiger pädiatrischer Erkrankungen bei „PATRO children“; eine Longitudinal-, nicht-interventionelle, globale Anwendungsbeobachtungsstudie bei Kindern, die eine Wachstumshormonbehandlung benötigen [3].
- Daten von 802 Patienten mit entzündlicher Arthritis aus dem DANBIO-Register zeigten beim Wechsel von Remicade (Infliximab) zum Biosimilar Remsima keine negativen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf [4].
- In zwei Fallstudien mit Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis Arthritis (PsA), axialer Spondyloarthritis (aSpA) oder ankylosierender Spondylitis (AS), durchgeführt von Biogen, war die Krankheitsaktivität in RA, PsA und aSpA weitgehend unbeeinflusst und die Rate der Abbrüche war bei RA, PsA oder AS niedrig [5].
- In der Phase-4-Studie von NOR-SWITCH gab es im Vergleich zu den Patienten, die beim biopharmazeutischen Referenzprodukt geblieben sind, keine schlechteren Ergebnisse für Patienten, die vom Referenz-Infliximab zum Biosimilar-Infliximab wechselten, [6, 7].

Tabelle A2: Beispiele nationaler Vorgaben zur Einführung und Substitution von Biosimilars und biopharmazeutischen Referenzprodukten



- BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Österreich)
 - Die Verschreibung eines Biosimilars an therapienaive Patienten [oder] der Wechsel zu einem Biosimilar von einem biopharmazeutischen Referenzprodukt ist angemessen, vorausgesetzt, dass dies unter Aufsicht des verordnenden Arztes durchgeführt wird [8].
- Arzneimittelzulassungsbehörde MEB (Niederlande):
 - Der Austausch zwischen Biopharmazeutika (unabhängig davon, ob es Referenz-Produkte oder Biosimilars sind) ist zulässig, aber nur, wenn eine angemessene klinische Überwachung durchgeführt wird und der Patient ausführlich informiert ist [9].
- Finnische Arzneimittelbehörde - Fimea (Finnland):
 - Biosimilar-Arzneimittel sind mit ihren Referenzprodukten unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft austauschbar [10].
- Paul-Ehrlich-Institut - (Deutschland):
 - Biosimilars können auf die gleiche Weise wie die Referenzprodukte verwendet werden, wenn sie Äquivalenz gezeigt haben. Dies umfasst implizit sowohl Patienten, die noch nie eine biopharmazeutische Therapie erhalten als auch Patienten, die zuvor das biopharmazeutische Referenzprodukt erhalten haben [11].

- Automatische Substitution ist in Deutschland nicht erlaubt und die zentrale Rolle des Arztes wird deutlich betont: „Das Paul-Ehrlich-Institut ist der Ansicht, dass jede Behandlungsentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss.“ [11].
- Norwegische Arzneimittelbehörde
 - Die Position der Norwegischen Arzneimittelbehörde ist, dass der Wechsel zwischen Referenzprodukten und Biosimilars während der laufenden Behandlung sicher ist. Der Wechsel ist notwendig, um einen Wettbewerb zwischen gleichermaßen wirksamen Arzneimitteln zu schaffen. Der Wettbewerb führt zu Preissenkungen, die die finanzielle Belastung durch teure Biologika im Gesundheitssystem verringern. Die Behörde hat vorgeschlagen, das Apothekengesetz § 6-6 – das ist die Grundlage für die generische (automatische) Substitution in Apotheken – zu ändern, um irgendwann die automatische Substitution von neuen Klassen von medizinischen Produkten, wie z.B. Biologika, zu erlauben [12].
- Medizinische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel (MHRA) und Nationaler Gesundheitsdienst (NHS) - Vereinigtes Königreich
 - Viele Biopharmazeutika laufen aus dem Patent und mehr Biosimilars werden zunehmend verfügbar. Diese Arzneimittel sind anderen biopharmazeutischen Arzneimitteln sehr ähnlich. Sie sind aber in der Regel um einiges preiswerter als die Original-Produkte. Dieser Wettbewerb bietet dem NHS die Möglichkeit, hunderte Millionen Pfund zu sparen und gleichzeitig den Zugang zu diesen wichtigen Therapien zu verbessern. Es besteht das Potenzial, in UK Einsparungen von mindestens £ 200-300 Millionen pro Jahr bis 2020/21 zu realisieren, wenn der NHS die Verwendung dieser hochwertigen biopharmazeutischen Arzneimittel proaktiv, systematisch und sicher angeht. Unser Ziel ist es, dass mindestens 90 % der neuen Patienten die hochwertigen biopharmazeutischen Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten nach der Einführung eines Biosimilars erhalten. Außerdem sollen mindestens 80 % der bestehenden Patienten innerhalb von 12 Monaten oder früher, wenn möglich, auf Biosimilars umgestellt werden. Diese Anleitung wurde entwickelt, um den NHS zu unterstützen, dieses Ziel zu erreichen [13, 14].

Weitere Beispiele finden sich in dem Memo von Medicines for Europe zum Thema „Positionierung und Aussagen zum Arzt-basierten Wechsel Biosimilars“.

6.4. MITWIRKENDE

Dieses Dokument wurde von Suzanne Elvidge im Auftrag der ESNO entwickelt. ESNO wurde gegründet, um wirksame Rahmenbedingungen für die Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen den europäischen Fachkrankenpflegeorganisationen zu schaffen, und um deren Interessen in Europa zu fördern und zu vertreten.

An der Entwicklung dieses Kommunikationsleitfadens war die ESNO-Biosimilars-Fokusgruppe mit fünf seiner Mitgliedsorganisationen beteiligt: European Oncology Nursing Society (EONS); Foundation of European Nurses in Diabetes (FEND); The European League Against Rheumatism (EULAR) - Pflegebereich; European Skin and Dermatology Nurses und Inflammatory Bowel Diseases. Dieses Dokument wurde in enger Zusammenarbeit mit Medicines for Europe, EFPIA und EuropaBio, mit Mitteln von Medicines for Europe und EFPIA erstellt.

Mitwirkende dieses Kommunikationsleitfadens		
Suzanne Elvidge	Freiberuflicher Pharma- / Medical Writer	Großbritannien
Corrine Ward	Pflegepersonal Dermatologie	Malta
Henrietta Mulnier	Pflegepersonal Diabetes	Großbritannien
Liesbeth Moortgat	Pflegepersonal CED	AZ Delta - Belgien
Patrick Crombez	Pflegepersonal Onkologie	Belgien
Johan de Munter	Pflegepersonal Onkologie	Belgien
Milena Pavic Nikolic	Pflegepersonal Rheumatologie	Slowenien
Hanneke Voorneveld	Pflegepersonal Rheumatologie	Niederlande
Davide Marchi (Beobachter)	Manager Gesundheitswesen Biotechnologie	EuropaBio
Claire Machin	Senior Manager Strategische Forschung	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
Mihai Rotaru	Projektmanager Market Access	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
Maarten van Baelen	Direktor Market Access	Medicines for Europe
Ber Oomen	Geschäftsführer	European Specialist Nurses Organisations (ESNO)

Unterstützende Organisationen

ACENDIO	Association for Common European Nursing Diagnoses, Interventions and Outcomes
ACOVENE	The Accreditation Committee for Veterinary Nurse Education
EANN	European Association Neuroscience Nurses
EAU	European Association of Urology
EAUN	European Association of Urology Nurses
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EDTNA/ERCA	European Dialysis and Transplant Nurses Association / European Renal Care Association
EfCCNa	European federation of Critical Care Nursing associations
EHA	European Hematology Associations
ENDA	European Nurse Directors Association
EONS	European Oncology Nursing Society
EORNA	European Operating Room Nurses Association
ERNA	European Respiratory Nurses Association
ESE	European Society of Endocrinology Nurses
ESGENA	European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associate
EULAR	European League Against Rheumatism / Nurses section
EuSEN	European Society for Emergency Nursing
FEND	Foundation of European Nurses in Diabetes
HNHCP	Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
IFNA	International Federation of Nurse Anesthetists

6.5. KONTAKTDATEN

Ber Oomen, Geschäftsführer ESNO
info@esno.org

6.6. REFERENZEN

1. van den Hoven A. Biosimilar medicines clinical use: an experience-based EU perspective. Created: 2017. Verfügbar bei: http://www.medicinesforeurope.com/docs/20170713_%20-%20Biosimilar%20Medicines%20Group,%20EU%20experience-AVH-US%20FDA%20Adcom.pdf.
2. Panesar K. Biosimilars: Current Approvals and Pipeline Agents. US Pharmacist, 2016. Verfügbar bei: <https://www.uspharmacist.com/article/biosimilars-current-approvals-and-pipeline-agents>.
3. Iughetti L, Tornese G, Street ME, et al., Long-term safety and efficacy of Omnitrope(R), a somatotropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. Ital J Pediatr 2016. 42(1): p. 93. 10.1186/s13052-016-0302-3.
4. Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, et al., A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2017. 76(8): p. 1426-1431. 10.1136/annrheumdis-2016-210742.
5. Russell B. Real World Data Being Presented At EULAR 2017 Demonstrate Acceptance And Confirm Sustainability Of Effectiveness, Safety And Adherence Among Patients Switching To BENEPALI (Etanercept Biosimilar Of Biogen) From Reference Etanercept. 14 June 2017. Biogen. Verfügbar bei: <http://www.businesswire.com/news/home/20170614005666/en/Real-World-Data-Presented-EULAR-2017-Demonstrate>.
6. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al., LB15 - Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: Results from the 52-week NOR-SWITCH trial. Abstract presented at the United European Gastroenterology (UEG) Week meeting 2016, 15-19 October, Vienna, Austria 2016.
7. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al., Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017. 389(10086): p. 2304-2316. 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

8. Medicines For Europe. Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicines. Created: 2017. Verfügbar bei: <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>.
9. Medicines Evaluation Board Biosimilar medicines. Created: 2017. Verfügbar bei: <https://english.cbg-meb.nl/human/healthcare-providers/biosimilar-medicines>.
10. Finnish Medicines Agency Fimea. Are biosimilars interchangeable? Created: 2015. Verfügbar bei: <http://www.fimea.fi/web/en/-/are-biosimilars-interchangeable->.
11. Paul-Ehrlich-Institut. Position of Paul-Ehrlich-Institut regarding the use of biosimilars. Created: 2017. Verfügbar bei: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/antibodies-immunoglobulins-fusion-proteins/monoclonal-antibodies/biosimilars/position-pei-interchangeability-biosimilars-content.html>.
12. Statens legemiddelverk. Switching between a reference product and a biosimilar. Created: 2017. Verfügbar bei: <https://legemiddelverket.no/nyheter/switching-between-a-reference-product-and-a-biosimilar>.
13. NHS England. What is a Biosimilar Medicine? Created: 2015. Verfügbar bei: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/biosimilar-guide.pdf>.
14. NHS England. Commissioning framework for biological medicines (including biosimilar medicines). Created: 2017. Verfügbar bei: <https://www.england.nhs.uk/wp->

[illegible]



UNTERSTÜTZT DURCH

