

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

**NEU AUF DEM MARKT** ..... 53

Infliximab-Biosimilars ▼INFLECTRA und ▼REMSIMA  
Original und Biosimilar: (k)ein Unterschied?  
U300-Insulin glargin TOUJEO

**THERAPIEKRIK** ..... 58

Zu wenig, zu unsicher: IMPROVE-IT-Studie mit  
Ezetimib (EZETROL, in INEGY u.a.)

**LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN** ... 58

Zur Häufigkeit von INR-Kontrollen unter Phenprocoumon  
Rotavirusimpfung: Empfehlung versus Versorgungsrealität

**NEBENWIRKUNGEN** ..... 60

Ketoazidose unter SGLT-2-Hemmern (▼Dapagliflozin,  
▼Empagliflozin)

Agranulozytosen unter Febuxostat (ADENURIC)

**ea-t IM INTERNET** .....

UAW, die in Fachinformationen fehlen: Gliptine und  
bullöses Pemphigoid, Isotretinoin und Analfissur,  
Terbinafin und Impotenz

Beanstandungen in Studienzentren – in Publikationen  
meist verschwiegen

Agranulozytose	60	Febuxostat	60	LANTUS	57
Analfissur	ea-t	Filgrastim	53,54	Pemphigoid, bullös.	ea-t
Antikoagulantien	58	Gentechnik	54	Phenprocoumon	58
Biosimilars	53	Gliptine	53,ea-t	REMSIMA	53
Canagliflozin	60	Impfempfehlung	59	Rotavirusimpfung	59
Dapagliflozin	53,60	Impotenz	ea-t	SGLT-2-Hemmer	53,60
Diabetes mellitus	57,60	IMPROVE-IT-Studie	58	Studien, klinische	ea-t
Empagliflozin	53,60	INEGY	58	Substitution, automat.	55
Epoetin alfa	54	INFLECTRA	53	Terbinafin	ea-t
Epoetin zeta	54	Infliximab	53	TOUJEO	57
Erythroblastopenie	54	INN	53,55	U300-Insulin glargin	57
Extrapolation	54,55	INR-Kontrolle	58	Vitamin-K-	
Ezetimib	58	Insulin glargin	57	Antagonisten	58
EZETROL	58	Isotretinoin	ea-t	Warfarin	58
Fachinformation	ea-t,60	Ketoazidose	60	Zeitschriften, med.	ea-t

**INN-Glossar -gli-:** Die Silbe **-gli-** kennzeichnet gemäß WHO-Klassifikation neuere Antidiabetika, ergänzt durch weitere definierende Silben: **-gli-flozin** für Natrium-Glukose-Kotransporter-2 (SGLT2)-Hemmer (hierzulande im Handel: Dapagliflozin und Empagliflozin), **-gli-ptin** für Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Hemmer (Saxagliptin und Sitagliptin) und **-gli-tazon** für Agonisten spezifischer Kernrezeptoren (PPAR-γ-Agonisten) aus der Thiazolidindion-Reihe (Pioglitazon), während andere PPAR-γ-Agonisten die Kennung **-gli-tazar** (nicht im Handel) tragen.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

**Neu auf dem Markt****INFLIXIMAB-BIOSIMILARS**  
▼INFLECTRA UND ▼REMSIMA

Nachahmerpräparate biotechnologisch hergestellter, zu meist proteinbasierter Arzneimittel (Biopharmazeutika, Biologika) mit EU-Zulassung, deren Patentschutz abgelaufen ist, werden als Biosimilars bezeichnet. Sie weisen eine große Ähnlichkeit zu einem Referenzarzneimittel auf und besitzen dieselbe Aminosäuresequenz, sind aber – im Gegensatz zu den klassischen Generika niedermolekularer chemisch synthetisierter Wirkstoffe – aufgrund der komplexen Struktur und des Herstellungsverfahrens in lebenden Zellen mit diesem strukturell nicht völlig identisch.<sup>1-3</sup> Hinsichtlich Darreichungsform, Dosierung und Art der Anwendung müssen Biosimilar und das dazugehörige Referenzarzneimittel übereinstimmen.<sup>3</sup>

Bei der Zulassung gelten für Biosimilars höhere Anforderungen als für Generika: Während bei letzteren in der Regel der Nachweis der Bioäquivalenz zum Original ausreicht, muss bei Biosimilars die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel im Hinblick auf Charakteristika des Moleküls (Qualität), biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit belegt werden.<sup>1,3</sup> Ziel des Verfahrens ist dabei nicht, erneut den klinischen Nutzen nachzuweisen, sondern es gilt – vom Prinzip her wie bei Prüfungen zur Vergleichbarkeit biologischer Arzneimittel nach Änderungen im Herstellungsverfahren – in einem schrittweisen Prozess durch präklinische und klinische Studien zu zeigen, dass die Abweichungen vom Referenzarzneimittel keine Auswirkungen auf Sicherheit oder Wirksamkeit des Nachahmers haben (siehe Kasten Seite 54-5).<sup>2-5</sup>

Als erstes Biosimilar wurde in Europa 2006 das Wachstumshormon OMNITROPE als Nachahmer des Somatotropin-Originals GENOTROPIN zugelassen.<sup>4-6</sup> In der Folge kamen Biosimilars mit Epoetin alfa (ABSEAMED u.a.), Epoetin zeta (entspricht Epoetin alfa; RETACRIT u.a.), dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor Filgrastim (BIOGRASTIM u.a.) und dem follikelstimulierenden Follicitropin alfa (▼BEMFOLA) auf den Markt. All diesen nachgebauten Wirkstoffen ist gemeinsam, dass es sich um eher einfache biologische Moleküle handelt.<sup>4,5</sup> Seit Februar 2015 werden mit ▼INFLECTRA und ▼REMSIMA hierzulande nun erstmals zwei identische Biosimilars eines monoklonalen Antikörpers, des Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Hemmers **Infliximab**, angeboten. Sie dürfen in allen Indikationen angewendet werden, für die das Infliximab-Original REMICADE zugelassen ist.<sup>7-9</sup>

**EIGENSCHAFTEN:** Die beiden Nachahmer weisen hinsichtlich ihrer Moleküleigenschaften insgesamt eine sehr große Ähnlichkeit zum Original auf. Auch die Bindung und Neutralisation von TNF α, wichtigster Wirkmechanismus des Antikörpers, ist vergleichbar.<sup>10,11</sup> Es finden sich jedoch Unterschiede im Glykosylierungsmuster. Damit einhergehend wird eine verminderte Bindung der Biosimilars an einen zellulären Rezeptor nachgewiesen, der für die Induktion einer zellvermittelten Zytotoxizität (z.B. durch natürliche Killerzellen) wichtig ist.<sup>12</sup> Die Fähigkeit der Nachahmer, diesen Mechanismus, der als einer der sekundären Wirkmechanismen von Infliximab gilt und dem eine Rolle bei der Wirk-