



**Leitfaden „Biosimilars“:**

**Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft zum Einsatz von Biosimilars**

Dr. Stanislava Dicheva-Radev

Rostock, den 24. Oktober 2018



## Interessenkonflikte

- Referentin in der Geschäftsstelle der AkdÄ
- keine Honorare für Beratertätigkeiten, Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge oder Stellungnahmen von pharmazeutischen Unternehmen oder Medizinprodukteherstellern
- Persönliches Honorar für Vortragstätigkeit von der ADKA
- Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)
- Mitglied der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie (GAA)



ARZNEIMITTELKOMMISSION  
DER DEUTSCHEN  
ÄRZTESCHAFT



## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Arzneimittelsicherheit

Arzneimitteltherapie

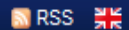
Stellungnahmen

Fortbildung

Die AkdÄ

Service

Kontakt



- Neue Arzneimittel
- Wirkstoff AKTUELL
- Arzneverordnung in der Praxis
- Leitfaden der AkdÄ
  - Leitfaden: Biosimilars
  - Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem VHF
- Therapieempfehlungen
- Arzneverordnungen

Unerwünschte  
Arzneimittelwirkung  
melden

► Zur Meldung



Home ► Arzneimitteltherapie ► Leitfaden der AkdÄ

## Leitfaden der AkdÄ

Ein Leitfaden der AkdÄ ist eine kurz gefasste Darstellung von evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und wird in interdisziplinären Arbeitsgruppen durch Experten der jeweils relevanten Fachgebiete erstellt. Der erste Leitfaden erschien 2012.

Vorrangiges Ziel eines Leitfadens der AkdÄ ist es, unabhängige, transparente und verständliche Informationen zur Arzneimitteltherapie zu geben. Dadurch soll die Ärzteschaft bei der evidenzbasierten, zweckmäßigen Therapieentscheidung unterstützt werden.



Bisher erschienen:

- Leitfaden „Biosimilars“, 1. Auflage (August 2017)
- Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ (2., überarbeitete Auflage 2016)

# Leitfaden „Biosimilars“

## Warum?



## Biosimilars: Stellungnahme der AkdÄ 2008

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der  
Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft zu  
Biosimilars

Berlin, den 09.12.2008  
www.akdae.de

*Aus Sicht der AkdÄ können Biosimilars bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie das Referenzarzneimittel. Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Arzneimittel des Originalherstellers auf ein Biosimilar umgestellt werden, sind insbesondere **die zugelassenen Anwendungsgebiete sowie andere Applikationssysteme** (z. B. Injektoren, Pens, Fertigspritzen) zu beachten (...). In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung **überwacht werden.***

*Hinsichtlich der **Sicherheit** der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse, bei dem **das Spektrum der wesentlichen Nebenwirkungen bekannt ist.***

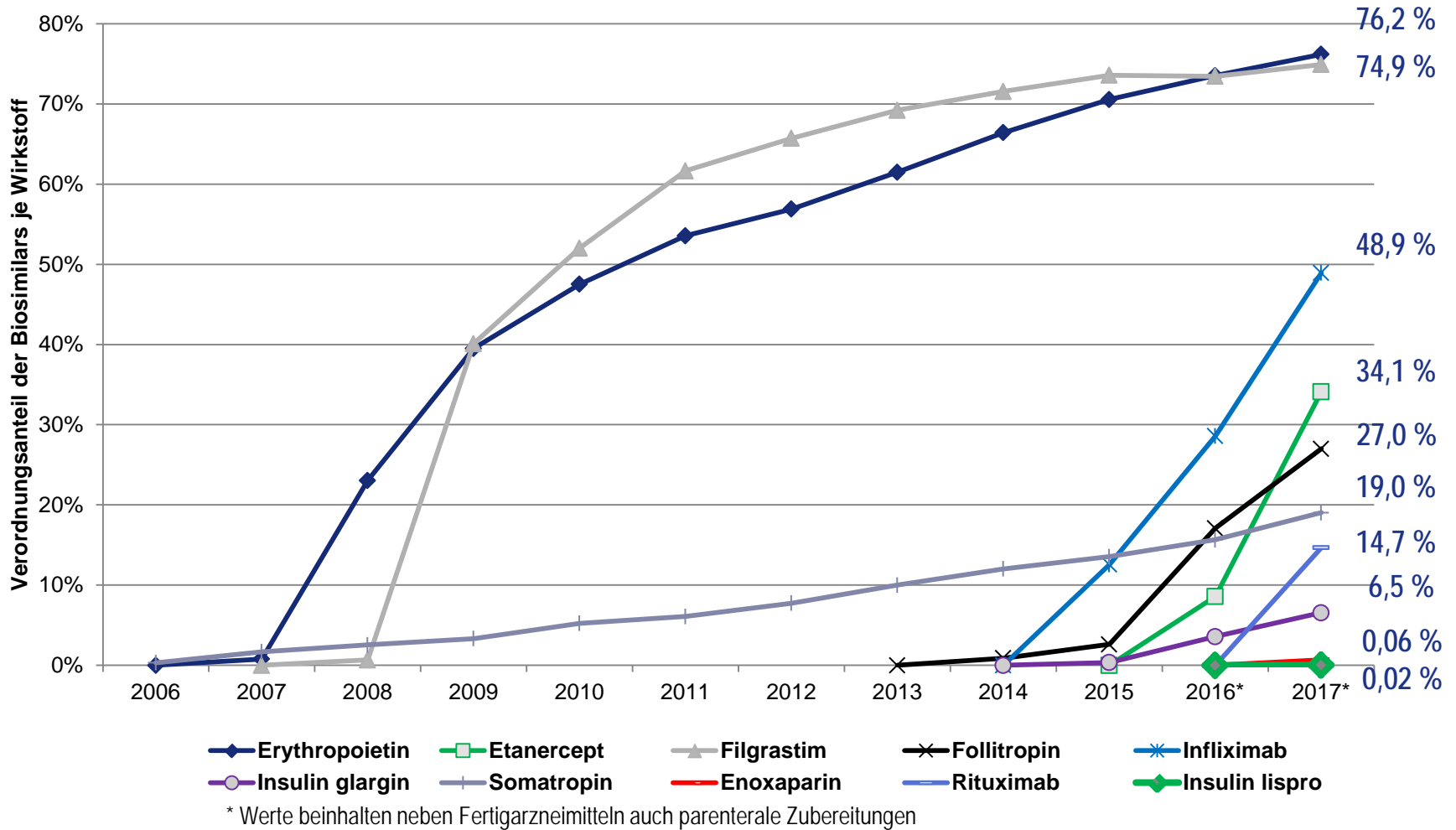


## Biosimilars: Verordnungsanteile im GKV-Bereich 2017

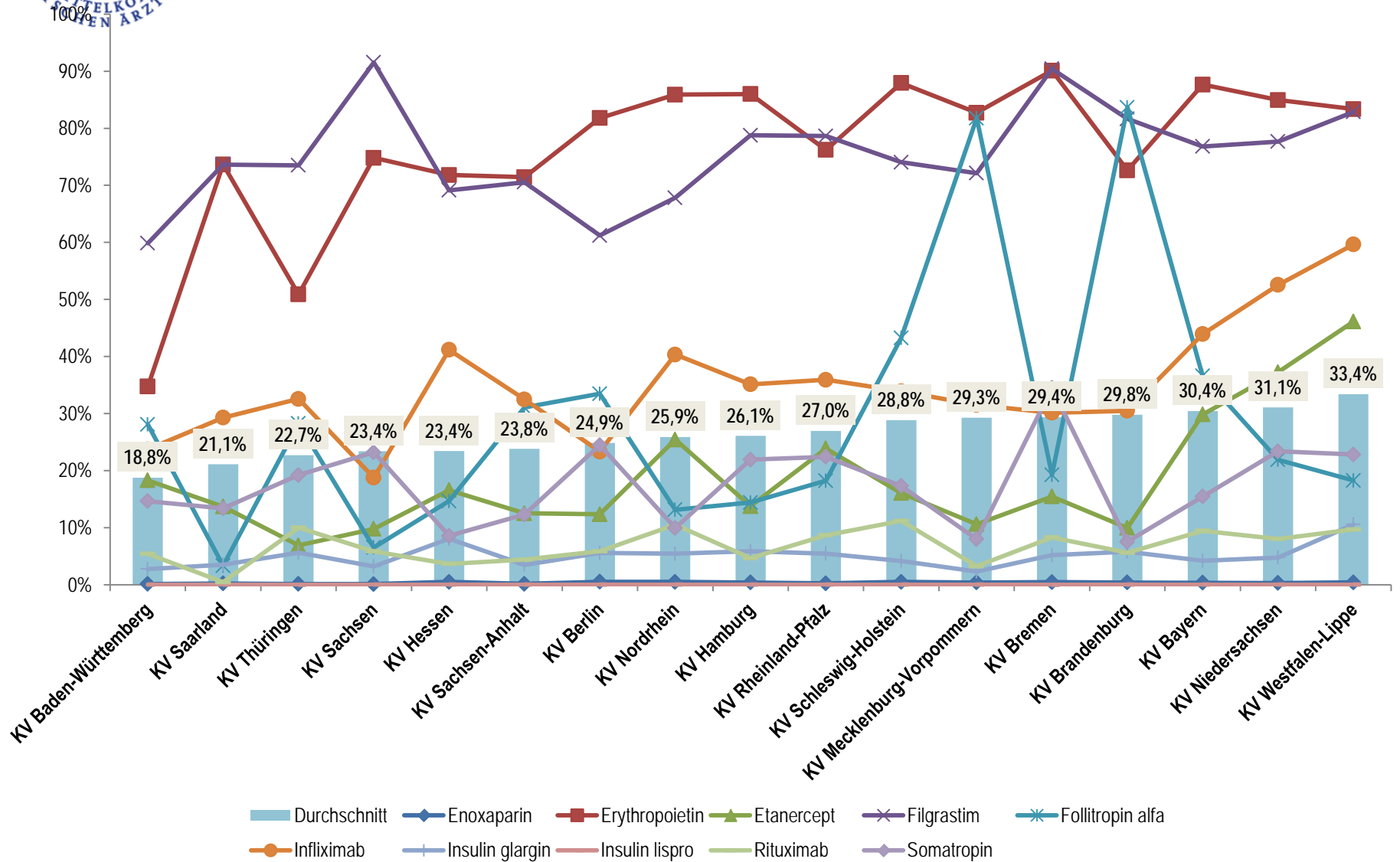
Marktsegmente	Umsatz Mrd. €	Nettokosten Mrd. €	Verordnungen Mio.	DDD Mrd.	DDD- Kosten €
<b>Arzneimittel (Rezepturen und Fertigarzneimittel)</b>					
Patentarzneimittel	18,455	17,487	39,3	2,504	6,98
Nichtbiologika	9,500	9,068	27,4	1,766	5,14
Biologika	8,955	8,419	11,9	0,738	11,41
Nicht-Patentarzneimittel	20,436	18,858	583,9	36,541	0,52
Generika	13,058	12,018	507,4	33,398	0,36
Generikafähige Erstanbieterpräparate	5,040	4,645	69,6	2,762	1,68
Biosimilars	0,586	0,555	0,8	0,036	15,39
Biosimilarfähige Erstanbieterpräparate*	2,047	1,911	7,3	0,443	4,31
Unklassifizierte Arzneimittel**	2,579	2,308	40,5	2,224	1,04

→ Biosimilarfähige Erstanbieterpräparate wurden 2017 immer noch **9** Mal häufiger als Biosimilars verordnet.

# Biosimilars: Verordnungsanteile im GKV-Bereich 2017



# Biosimilars: Verordnungsanteile im GKV-Bereich 2017







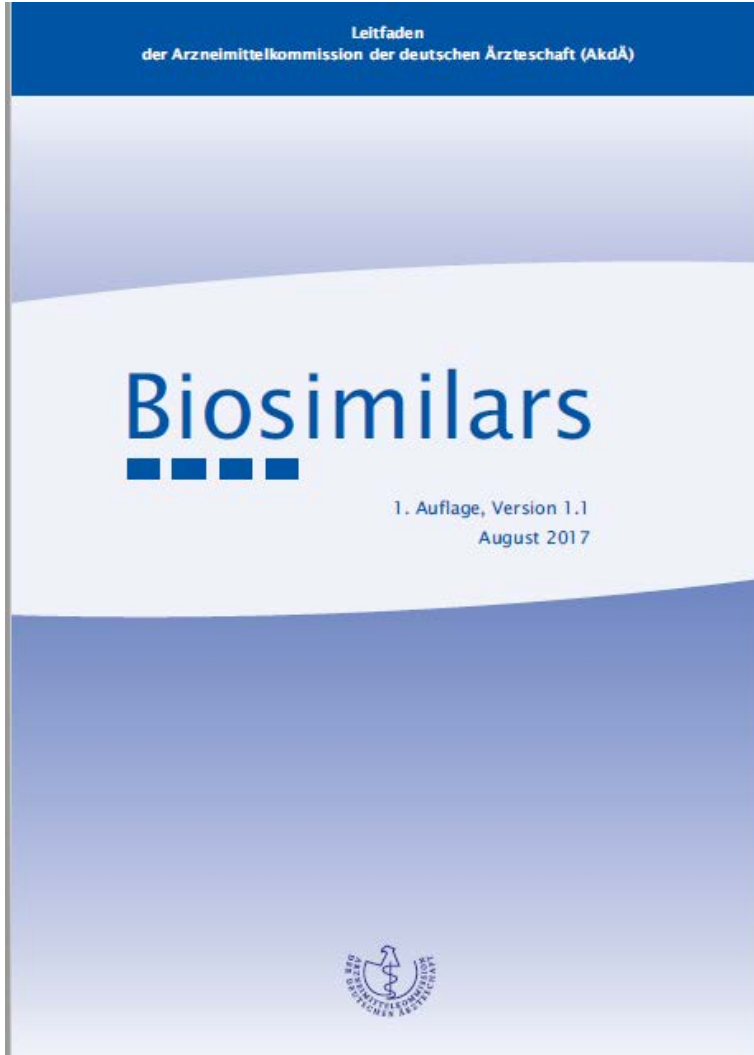
# Biosimilars: aktuelle Diskussion

## “Five major knowledge gaps”

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



# Leitfaden „Biosimilars“



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



# Agenda

- **Definition**
- **Biologika, Biosimilars und Generika: Was unterscheidet sie?**
- **Zulassung von Biosimilars**
- **Bedenken gegen Biosimilars – berechtigt? Mikroheterogenität, Extrapolation, Immunogenität**
- **Austauschbarkeit & Switching**
- **Pharmakovigilanz: Was ist bei Biosimilars zu beachten?**
- **Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars**
  
- **Unabhängige Informationen zu Biosimilars: Wo finde ich sie?**
- **Biosimilars in der Pipeline**
- **Ökonomische Regulierungsinstrumente: Festbeträge und Rabattverträge**

# Leitfaden „Biosimilars“

## Inhalt

Vorwort zur 1. Auflage 2017

Zusammenfassung

**Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel**

- Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln
- Mikroheterogenität als Merkmal aller biologischen Arzneimittel
- Qualitätssicherung und Extrapolation bei biologischen Arzneimitteln
- Immunogenität biologischer Arzneimittel

**Biosimilars**

- Definition von Biosimilars
- Abgrenzung biosimilarer von bioidentischen Arzneimitteln
- Zulassung von Biosimilars
  - Generelle Anforderungen und Richtlinien
  - Pharmazeutische Qualität
  - Mikroheterogenität
  - Leitlinien zu präklinischen und klinischen Studien
  - Präklinische Studien
  - Klinische Studien
  - Extrapolation
  - Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel
    - Immunogenität
    - Pharmakovigilanz bei Biosimilars und Referenzarzneimitteln
  - Benennung von Biosimilars

**Biosimilars in Europa**

- In der EU zugelassene Biosimilars
- Informationsquellen zu Biosimilars
- Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Biosimilars

**Therapeutische Anwendung von Biosimilars**

- Erfahrungen mit dem Einsatz von Biosimilars seit 2006
- Erfahrungen mit der Umstellung von Patienten auf Biosimilars
  - Ärztlich verordnete Umstellung auf Biosimilars (Switch)
  - Nichtärztlich veranlasste Umstellung auf Biosimilars (Substitution)

**Ökonomische Aspekte von Biosimilars**

**Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars**

- Kontext der Empfehlungen
- Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen
- Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars

**Anhang A**

- Glossar
- Switch-Studien mit Biosimilars
- Biosimilars im Zulassungsprozess in der EU

**Abkürzungsverzeichnis**

**Literatur**

# Biologika und Biosimilars: wichtige Merkmale

## Biologische Arzneimittel

- Gewebezubereitungen
- Plasmaproteine & Blutzubereitungen
- Mikrobiologische AM
- Sera & Impfstoffe
- LMWH
- ATMP.....

## Gentechnisch hergestellte Arzneimittel

- Rekombinante Proteine
- 264 Arzneimittel mit 213 Wirkstoffen

**Originalbiologika und Biologika ohne Patentschutz und Biosimilars**

## Originalbiologika & Biosimilars

- Biologische Wirkstoffe
- Große, komplexe Moleküle
- Komplexe, streng regulierte Herstellung
- Schwierige (unmögliche) vollständige Charakterisierung
- Inhärente Variabilität
- Immunogenitätspotenzial

# Biologika und Biosimilars: Definitionen

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

# 48 zugelassene Biosimilars zum 15.10.2018



## Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie

**Infliximab** (Infectra<sup>®</sup>,  
Remsima<sup>®</sup>, Flixabi<sup>®</sup>, Zessly<sup>®</sup>)

**Etanercept** (Benepali<sup>®</sup>, Erelzi<sup>®</sup>)

**Rituximab** (Truxima<sup>®</sup>, Blitzima<sup>®</sup>,  
Ritemvia<sup>®</sup>, Rituzena<sup>®</sup>, Rixathon<sup>®</sup>,  
Riximyo<sup>®</sup>)

**Adalimumab** (Amgevita<sup>®</sup>,  
Solymbic<sup>®</sup>, Imraldi<sup>®</sup>, Cyltezo<sup>®</sup>,  
Halimatoz<sup>®</sup>, Hefiya<sup>®</sup>, Hyrimoz<sup>®</sup>,  
Hulio<sup>®</sup>)

## Andere:

**Enoxaparin  
natrium\***

(Inhixa<sup>®</sup>, Thorinane<sup>®</sup>)

**Teriparatid**  
(Movymia<sup>®</sup>, Terrosa<sup>®</sup>)

## Nephrologie

**Epoetin alfa/zeta**  
(Abseamed<sup>®</sup>,  
Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin alfa  
Hexal<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>,  
Silapo<sup>®</sup>)

## Zugelassene Biosimilars

## Endokrinologie

**Somatropin**  
(Omnitrope<sup>®</sup>)

**Insulin glargin**  
(Abasaglar<sup>®</sup>, Lusduna<sup>®</sup>,  
Semglee<sup>®</sup>)

**Insulin lispro** (Insulin  
lispro Sanofi<sup>®</sup>)

## Reproduktions- medizin

**Follitropin alfa**  
(Ovaleap<sup>®</sup>,  
Bemfola<sup>®</sup>)

## Onkologie

**Epoetin alfa/zeta** (Abseamed<sup>®</sup>,  
Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup>,  
Retacrit<sup>®</sup>, Silapo<sup>®</sup>)

**Filgrastim** (Tevagrastim<sup>®</sup>,  
Ratiograstim<sup>®</sup>, Filgrastim Hexal<sup>®</sup>,  
Zarzio<sup>®</sup>, Nivestim<sup>®</sup>, Grastofil<sup>®</sup>,  
Accofil<sup>®</sup>)

**Rituximab** (Truxima<sup>®</sup>, Blitzima<sup>®</sup>,  
Ritemvia<sup>®</sup>, Rituzena<sup>®</sup>, Rixathon<sup>®</sup>,  
Riximyo<sup>®</sup>)

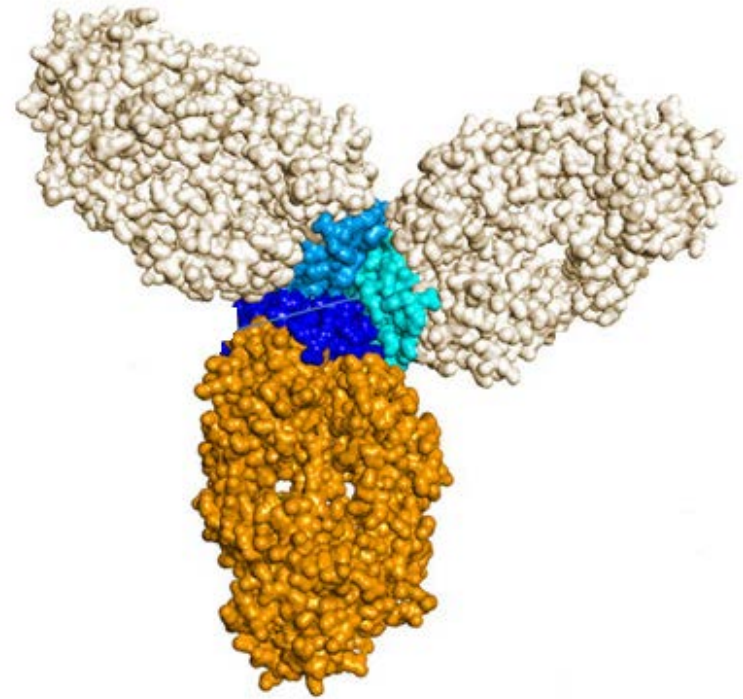
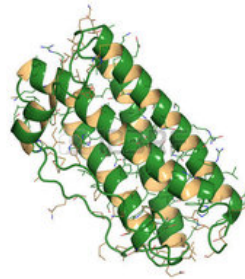
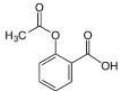
**Bevacizumab** (Mvasi<sup>®</sup>)

**Trastuzumab** (Herzuma<sup>®</sup>,  
Ontruzant<sup>®</sup>, Kanjinti<sup>®</sup>,  
Trazimera<sup>®</sup>)

## \*Enoxaparin Becat<sup>®</sup>:

keine zentralisierte Zulassung,  
Kennzeichnung als Biosimilar;  
Aut-Idem-Substitution möglich

# Generika versus Biosimilars



## Acetylsalicylsäure

- 0,18 kDa
- 21 Atome
- Chemische Synthese
- Vielfältige Wirkmechanismen

## Filgrastim

- 18,8 kDa
- 175 Aminosäuren
- Herstellung in Bakterien (*E. coli*)
- Wirkung ausschließlich durch Rezeptorbindung

## Adalimumab

- 146 kDa
- 1330 Aminosäuren
- Herstellung in Säugetierzellen (CHO)
- Rezeptorbindung, Effektorfunktionen



# Generika versus Biosimilars

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





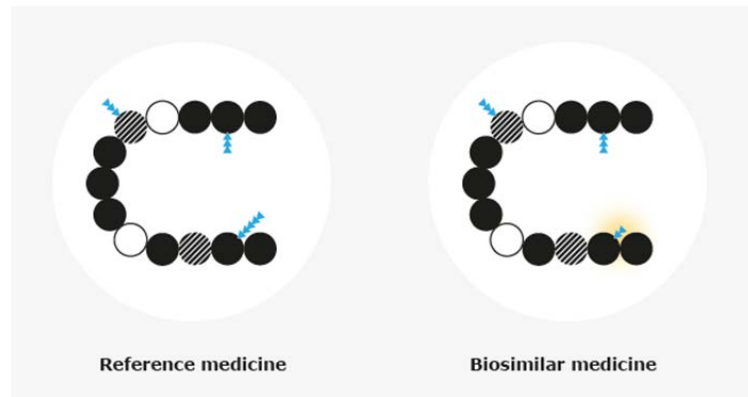
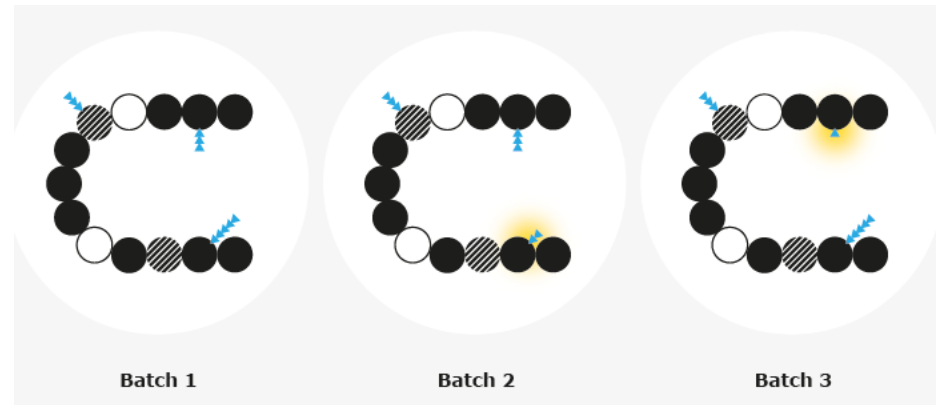
## Biosimilars: Bedenken berechtigt?

- Mikrovariabilität
- Extrapolation
- Immunogenität
- Austauschbarkeit
- Switching: Wirksamkeit und Sicherheit

# Mikrovariabilität

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

- **Chargenspezifische Variabilität innerhalb einer Produktlinie bei Biologika und Biosimilars**
- **Produktspezifische Variabilität zwischen Biosimilars und Referenzarzneimitteln**





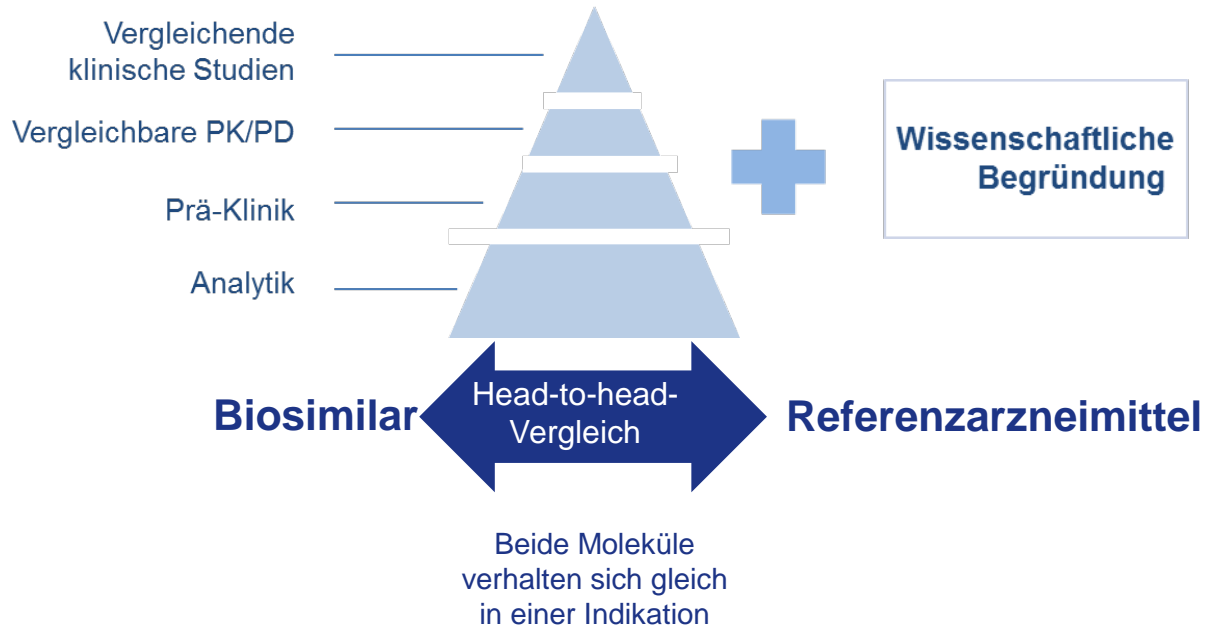
## Biosimilars: Extrapolation

**Extrapolation:** Indikationserweiterung bei Biosimilars durch Extrapolation der Gesamtheit der Evidenz auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels ohne Vorlage weiterer Studien in diesen Indikationen.

- **Wissenschaftliche** Begründung
- Beleg der **vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit** in einer Indikation
- Keine **klinisch relevanten** Unterschiede z. B. der relevante **Wirkmechanismus** und/oder der/die an der extrapolierten Indikationen beteiligte(n) **Rezeptor(en)**
- Extrapolation der **Immunogenität** nur von Patientenpopulationen und Indikation mit hohem Risiko auf solche mit niedrigerem Risiko (z. B. s.c. auf i.v., von immunkompetenten auf immunsupprimierten Patienten)

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

# Biosimilars: Extrapolation



## Wissenschaftliche Begründung

- Pathogenese und Wirkmechanismus sind gleichartig zwischen den Indikationen
- Vergleichende strukturelle und funktionelle Untersuchungen bestätigen die Biosimilarität
- Gut charakterisierte lineare PK in allen Indikationen
- Vergleichbare Immunogenität und immunvermittelte Nebenwirkungen in den Studienpopulationen
- Sicherheitsprofil des Referenzarzneimittels in allen Indikationen bekannt und vergleichbar
- Keine anderen Unterschiede, die die Sicherheit oder Wirksamkeit beeinflussen könnten



# Biosimilars: Extrapolation

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

Adalimumab-Biosimilar  
(Amgevita<sup>®</sup>, Solymbic<sup>®</sup>)

## Gesamtheit der Evidenz

1. Nachweis der molekularen Ähnlichkeit (Qualität, Struktur)
2. Nachweis der PK,-PD-Ähnlichkeit (Prälinik, Phase-I-Studie)
3. Nachweis der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit in Phase-III-Studien bei RA und Psoriasis

Adalimumab-Referenzarzneimittel  
(Humira<sup>®</sup>)



## Zulassung bei:

- RA, Psoriasis
- AS
- PA
- Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
- Hidradenitis suppurativa
- M. Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
- Colitis ulcerosa
- Uveitis



## Biologika und Biosimilars: Immunogenität

Einflussfaktoren	Beispiele
<b>Behandlungsfaktoren</b>	Wirkmechanismus
	Applikationsweg (s.c. <i>versus</i> i.m. <i>versus</i> i.v.)
	Häufigkeit der Verabreichung (einmalig <i>versus</i> Dauertherapie)
	Dauer der Behandlung
<b>Patientenfaktoren</b>	Art der Erkrankung
	Stadium der Erkrankung
	Funktionalität des Immunsystems
	Ko-Medikation
	Ko-Morbiditäten
	Vorausgegangene Exposition
	Vorausgegangene Sensibilisierung
<b>Arzneimittelfaktoren</b>	Expressionssystem (E. coli <i>versus</i> CHO, chimär <i>versus</i> humanisiert)
	Posttranslationale Modifikationen
	Verunreinigungen, Kontaminationen, Aggregationen



# Biologika und Biosimilars: Immunogenität

## Antidrug-Antibodies (ADA)

- Neutralisierende ADA
- Nicht neutralisierende ADA

→ Einfluss auf Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit

→ Assoziation mit Sicherheitsproblemen (mild bis lebensbedrohlich, i.d.R. Hypersensitivitätsreaktionen)

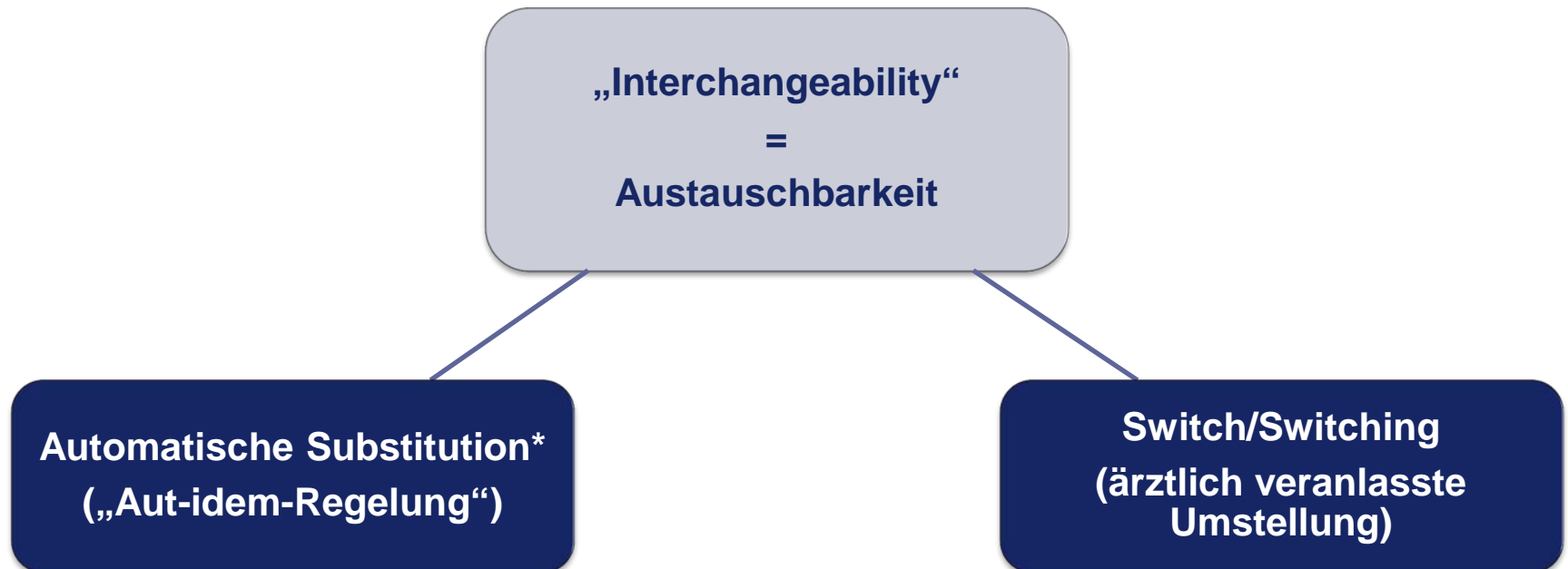
→ Kreuzreaktivität mit endogenen Proteinen

→ Klinische Konsequenzen?

**→ Stufenweise Evaluation der Inzidenz von ADA bei der Entwicklung und Zulassung von Biologika inkl. Biosimilars**

# Biosimilars: Austauschbarkeit

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







## Biosimilars: automatische Substitution

- Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem DAV

Wirkstoff	Arzneimittel	Anzuwenden ab
Epoetin alfa	Abseamed	01.10.2011
	Binocrit	
	Epoetin alfa Hexal	
Epoetin zeta	Retacrit	01.10.2011
	Silapo	
Epoetin theta	Biopoin	01.06.2015
	Eporatio	
Filgrastim	Biograstim	01.06.2015
	Ratiograstim	
	Tevagrastim	
Filgrastim	Filgastrim Hexal	01.06.2015
	Zarzio	
Filgrastim	Accofil	01.06.2015
	Grastofil	
Infliximab	Inflectra	01.06.2015
	Remsima	
Interferon beta-1b	Betaferon	01.10.2011
	Extavia	



# Biosimilars: Austauschbarkeit

## Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars

### (Stichwörter: Interchangeability, Substitution)

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

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

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

## Biosimilars: Switching



**Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?**

Auch für die Folgeverordnung zur Fortsetzung einer laufenden Therapie mit einem Biologikum gilt die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel. Dabei muss der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Alle Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel auf Biosimilar (sog. Switch bzw. Switching) bestätigen die therapeu-

### Switch-Studien mit Biosimilars

Inzwischen sind Daten aus zahlreichen Switch-Studien mit Cross-over-Design mit unterschiedlichen Biosimilars verfügbar (siehe Tabelle 10): Beim Switch einer laufenden Therapie mit einem biologischen Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar wurden in klinischen Studien *keine (signifikanten) Unterschiede* hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar festgestellt.

# Biosimilars: Switching

Autor	Jahr	Anzahl Patienten-	Studien-	Switch /	Detailbeschreibung der Ergebnisse
		Probanden	design	Intervention	
Lammerich et al. (86)	2015	36 gesunde Probanden	offene Crossover-Studie	Gonal-f® und Ovaleap®	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; keine ADA
<b>Infliximab</b>					
Kang et al. (87)	2015	17 CED-Patienten, 8 mit CD (5 im Switch-Arm) und 9 mit UC (4 im Switch-Arm)	retrospektive Kohortenstudie*	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	vergleichbares klinisches Ansprechen
Jung et al. (88)	2015	110 CED-Patienten, 59 mit CD (27 im Switch-Arm) und 51 mit UC (9 im Switch-Arm)	retrospektive Kohortenstudie*	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (CT-P13)	vergleichbares klinisches Ansprechen und Remission; die Rate der UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE war höher im Switch-Arm
Shin et al. (89)	2015	159 gesunde Probanden	randomisierte, einfach verblindete, dreiarmlige Crossover-Studie	EU-Infliximab (Remicade®) und US-Infliximab und ein Biosimilar mit Infliximab (SB2)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PK (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> ); keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare ADA-Raten
Park et al. (90)	2015	173 CED-Patienten, 95 mit CD (51 therapienaiv, 44 Switch), 78 mit UC (62 therapienaiv, 16 Switch)	offene prospektive Phase-IV-Studie (Postmarketingstudie)	Beginn einer Therapie mit Infliximab-Biosimilars (CT-P13: Remsima®) oder Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®)	keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Krankheitsremission sowie hinsichtlich der Rate der UE; keine Sicherheitsprobleme aufgrund des Switchs
Nikiphorou et al. (91)	2015	39 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (15 mit RA, 14 mit AS, 7 mit PA, zwei mit juveniler idiopathischer Arthritis, einer mit chronischer, reaktiver Arthritis)	offene, prospektive Studie; „Managed Switching Programm“ in Finnland	Switch von Remicade® auf Infliximab-Biosimilars (Remsima®, Inflectra®)	keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der von Patienten berichteten Ergebnisse („patient reported outcomes“, PRO), der Krankheitsaktivität und der Entzündungsmarker; keine Sicherheitsprobleme oder UE aufgrund des Switchs; vergleichbare Raten von ADA

- Switch-Studien für alle biosimilaren Wirkstoffklassen (69)
- häufig bereits in den Zulassungsstudien untersucht
- Pseudo-Switches bei Änderungen des Herstellungsverfahrens
- Switches zwischen unterschiedlichen Biologika
- **AKTUELL:** zahlreiche weitere Switch-Studien zu Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab



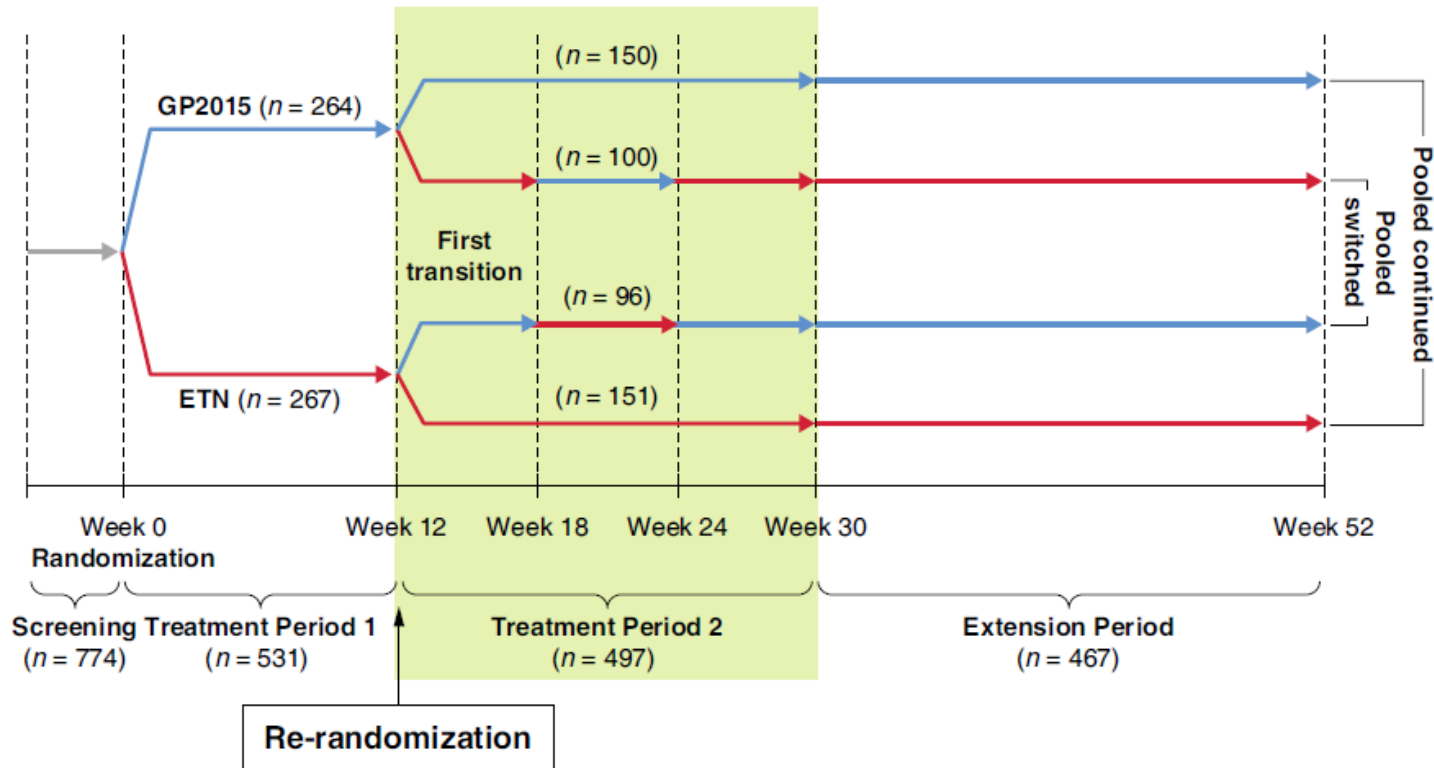
# Biosimilars: Switching

ORIGINAL ARTICLE

**Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study**

S. Gerdes,<sup>1,\*</sup> D. Thaçi,<sup>2</sup> C.E.M. Griffiths,<sup>3</sup> P. Arenberger,<sup>4</sup> J. Poetzl,<sup>5</sup> G. Wuerth,<sup>5</sup> M. Afonso,<sup>5</sup> H. Woehling<sup>5</sup> C.E.M. Griffiths,<sup>1</sup> D. Thaçi,<sup>2</sup> S. Gerdes,<sup>3</sup> P. Arenberger,<sup>4</sup> G. Pulka,<sup>5</sup> K. Kingo,<sup>6</sup> J. Weglowska,<sup>7</sup> on behalf of the EGALITY study group; N. Hattebuhr,<sup>8</sup> J. Poetzl,<sup>8</sup> H. Woehling,<sup>8</sup> G. Wuerth,<sup>8</sup> and M. Afonso<sup>8</sup>

**The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis\***





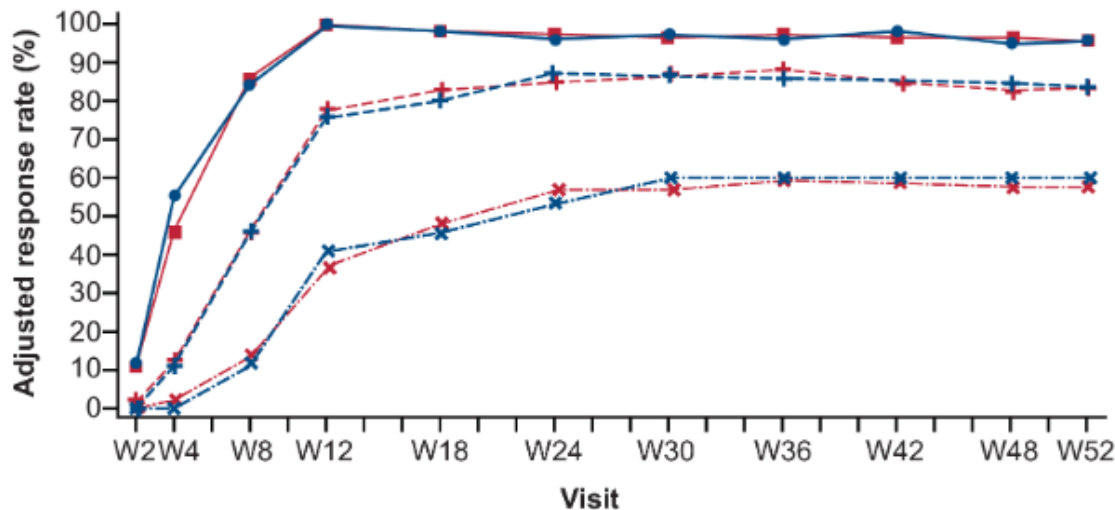
# Biosimilars: Switching

The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis\*

C.E.M. Griffiths,<sup>1</sup> D. Thaçi,<sup>2</sup> S. Gerdes,<sup>3</sup> P. Arenberger,<sup>4</sup> G. Pulka,<sup>5</sup> K. Kingo,<sup>6</sup> J. Wegłowska,<sup>7</sup> on behalf of the EGALITY study group; N. Hattebuhr,<sup>8</sup> J. Poetzi,<sup>8</sup> H. Woehling,<sup>8</sup> G. Wuerth<sup>8</sup> and M. Afonso<sup>8</sup>

## Wirksamkeitsendpunkte

- Adjustierte Ansprechraten: PASI 50, **PASI 75**, PASI 90 nach 52 Wochen



Pooled Switched Treatments (n=168)

● PASI 50 response    + PASI 75 response    \* PASI 90 response

Pooled Continued Treatments (n=240)

■ PASI 50 response    + PASI 75 response    \* PASI 90 response

→ Keine signifikanten Unterschiede bezgl. Wirksamkeit



# Biosimilars: Switching

## Sicherheitsendpunkte: Switch-Phase (TP2)

**Table 3** Treatment-emergent adverse events during TP2, by pooled treatment groups (TP2 safety set)

	Pooled switched treatment group N = 196 n (%)	Pooled continued treatment group N = 301 n (%)
Treatment-emergent AEs (total, n)	116	168
Any treatment-emergent AE	72 (36.7)	105 (34.9)
Any SAE	6 (3.1)	3 (1.0)
Any treatment-related treatment-emergent AE	26 (13.3)	37 (12.3)
Discontinuations due to treatment-emergent AE	6 (3.1)	3 (1.0)
Deaths	0	0
<b>TEAEs (Preferred term) with a <math>\geq 2\%</math> incidence in any treatment group</b>		
Injection site reaction	9 (4.6)	13 (4.3)
Headache	5 (2.6)	5 (1.7)
Pharyngitis	5 (2.6)	10 (3.3)
Viral upper respiratory tract infection	5 (2.6)	4 (1.3)
Back pain	4 (2.0)	4 (1.3)
Nasopharyngitis	4 (2.0)	4 (1.3)
Psoriasis	4 (2.0)	4 (1.3)

→ Keine signifikanten Unterschiede bezgl. der Sicherheit

ORIGINAL ARTICLE

Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study

S. Gerdes,<sup>1,\*</sup> D. Thaçi,<sup>2</sup> C.E.M. Griffiths,<sup>3</sup> P. Arenberger,<sup>4</sup> J. Poetzl,<sup>5</sup> G. Wuerth,<sup>5</sup> M. Afonso,<sup>5</sup> H. Woehling<sup>5</sup>

### Immunogenität:

„Antidrug-Antikörper, alle nicht neutralisierend, waren auf **5 Patienten (1,9 %) im ETN-Arm** während der ersten Behandlungsphase beschränkt. Diese positive Testung erfolgte bei allen innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung, und die jeweiligen Patienten hatten bei allen weiteren Besuchen ADA-negative Ergebnisse. **Ein Patient (1 %) im ETN-Switcharm**, der 12 Wochen lang mit GP2015 behandelt worden war, zeigte in Woche 36 ein positives, nicht neutralisierendes ADA-Ergebnis mit niedrigem Titer.“

# Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

**TABLE 2** Infliximab Biosimilar Switching Discontinuations and ADEs<sup>20-47</sup>

Author (Year)	Infusion Reaction n/N (%)	ADA Development n/N (%)	Discontinuation, Any n/N (%)	Discontinuation, ADE n/N (%)	Discontinuation, Lack of Efficacy n/N (%)
<b>Double-blinded studies</b>					
Smolen et al. (2017) <sup>20</sup>	–	13/94 (13.8)	6/94 (6.4)	3/94 (3.2)	–
Jorgensen et al. (2017) <sup>21</sup>	5/241 (2.0)	30/241 (12.4)	18/241 (7.5)	6/241 (2.5)	3/241 (1.2)
<b>Open-label studies</b>					
Park et al. (2017) <sup>22</sup>	6/86 (7.0)	28/86 (32.6) <sup>a</sup>	9/86 (10.5)	4/86 (4.7)	–
Jung et al. (2015) <sup>23</sup>	–	–	5/36 (13.9)	1/36 (2.8)	3/36 (8.3)
Kang et al. (2015) <sup>24</sup>	–	–	–	1/9 (11.1)	1/9 (11.1)
Park et al. (2015) <sup>25</sup>	3/60 (5.0)	–	–	–	–
Hlavaty et al. (2016) <sup>26</sup>	0/12 (0.0)	–	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)
Schmitz et al. (2017) <sup>27</sup>	–	3/133 (2.3)	35/133 (26.3)	13/133 (9.8)	12/133 (9.0)
Eberl et al. (2017) <sup>28</sup>	4/156 (2.6) <sup>b</sup>	2/62 (3.2)	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)
Fiorino et al. (2017) <sup>29</sup>	1/18 (5.6)	32/127 (25.2) <sup>b</sup>	–	–	–
Smits et al. (2017) <sup>30</sup>	–	2/83 (2.4)	15/83 (18.1)	5/83 (6.0)	2/83 (2.4)
Arguelles-Arias et al. (2017) <sup>31</sup>	2/98 (2.0)	–	5/98 (5.1)	6/98 (6.1)	2/98 (2.0)
Razanskaite et al. (2017) <sup>32</sup>	2/143 (1.4)	28/143 (19.6)	41/143 (28.7)	13/143 (9.1)	16/143 (11.2)
Buer et al. (2017) <sup>33</sup>	5/143 (3.5)	5/143 (3.5)	4/143 (2.8)	2/143 (1.4)	–
Fiorino et al. (2017) <sup>34</sup>	7/97 (7.2)	–	5/97 (5.2)	3/97 (3.1) 2/97 (2.1) <sup>c</sup>	0/94 (0.0)
Kolar et al. (2017) <sup>35</sup>	–	4/74 (5.4)	–	2/74 (2.7)	2/74 (2.7)
Smits et al. (2016) <sup>36</sup>	–	2/83 (2.4)	15/83 (18.1)	6/83 (7.2)	–
Kang et al. (2018) <sup>37</sup>	0/38 (0.0)	4/38 (10.5)	1/38 (2.6)	–	1/38 (2.6)
Nikiphorou et al. (2015) <sup>38</sup>	–	–	11/39 (28.2) 3/39 (7.7) <sup>d</sup>	6/39 (15.4)	–
Tanaka et al. (2017) <sup>39</sup>	4/33 (12.1)	16/33 (48.5)	11/33 (33.3)	8/33 (24.2)	2/33 (6.1)
Yoo et al. (2017) <sup>40</sup>	4/144 (2.8)	84/144 (58.3) <sup>e</sup>	16/144 (11.1)	8/144 (5.6)	1/144 (0.7)
Glintborg et al. (2017) <sup>41</sup>	–	–	132/802 (16.5)	37/802 (4.6)	71/802 (8.9)
Benucci et al. (2017) <sup>42</sup>	–	27/41 (65.9)	–	1/41 (2.4)	–
Vergara-Dangond et al. (2017) <sup>43</sup>	–	–	–	1/7 (14.3)	–
Holroyd et al. (2018) <sup>44</sup>	–	–	8/59 (13.6)	4/59 (6.8)	4/59 (6.8)
Avouac et al. (2017) <sup>45</sup>	1/260 (0.4)	–	59/260 (22.7)	1/260 (0.4)	47/260 (18.1)
Schmitz et al. (2017) <sup>46</sup>	–	4/27 (14.8)	7/27 (25.9)	–	2/27 (7.4)
Abdalla et al. (2017) <sup>47</sup>	1/34 (2.9)	–	5/34 (14.7)	1/34 (2.9)	2/34 (5.9)



# Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

**TABLE 5** Summary of Open-Label Versus Double-Blinded Infliximab Studies<sup>20-47</sup>

	Open-Label Studies		Double-Blinded Studies	
	Median (Range) %	Number of Studies Reporting Outcome	Median (Range) %	Number of Studies Reporting Outcome
ADA development	12.65 (2.3-65.9)	14	13.10 (12.4-13.8)	2
Infusion reaction	2.85 (0.0-12.1)	14	2.00 (2.0-2.0)	1
Discontinuation, any	14.70 (0.0-33.3)	21	6.95 (6.4-7.5)	2
Discontinuation, ADE	5.60 (0.0-24.2)	25	2.85 (2.5-3.2)	2
Discontinuation, lack of efficacy	6.45 (0.0-18.1)	18	1.20 (1.2-1.2)	1

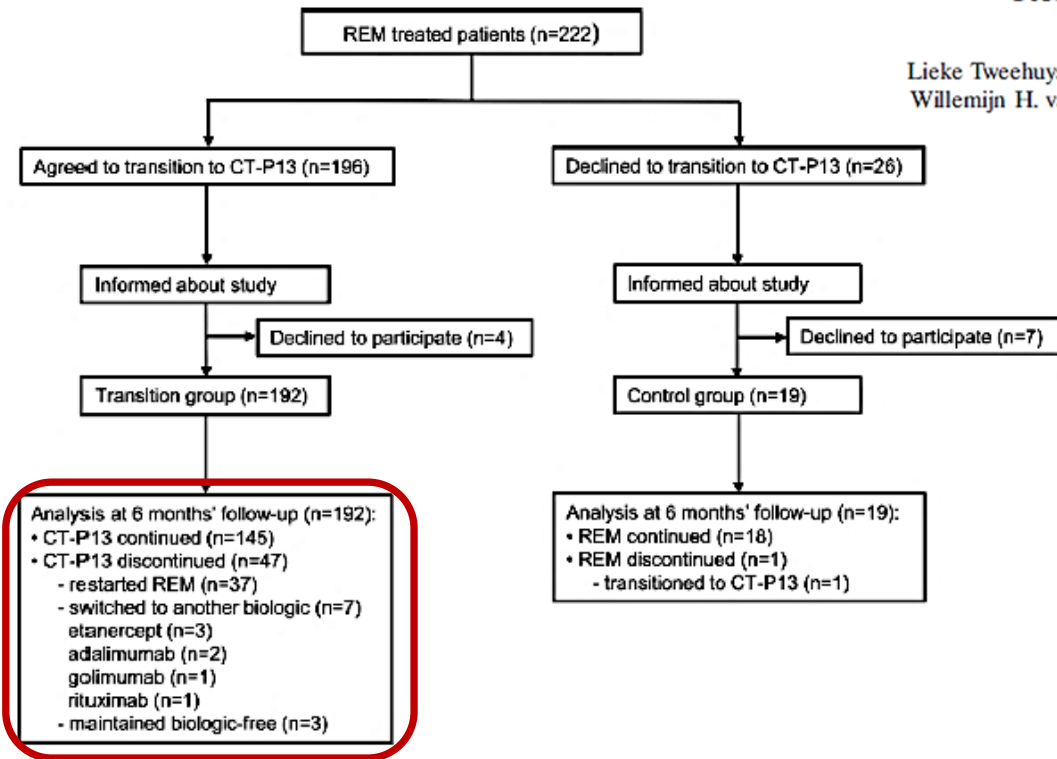
*ADA = antidrug antibody; ADE = adverse drug event.*

- Die Rate der Therapieabbrüche, der Therapieabbrüche aufgrund von UE oder aufgrund von Wirkverlust ist in den offenen Studien tendenziell höher.
- Nocebo-Effekte als Ursache?
- Strategien zur Vermeidung/Minimierung von Nocebo-Effekten: Information und Beratung des Patienten bei Umstellung

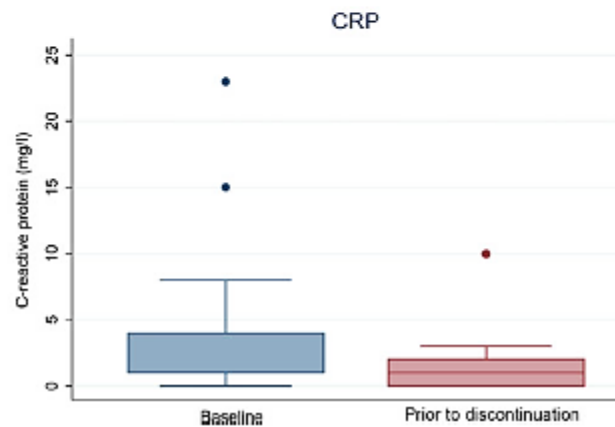
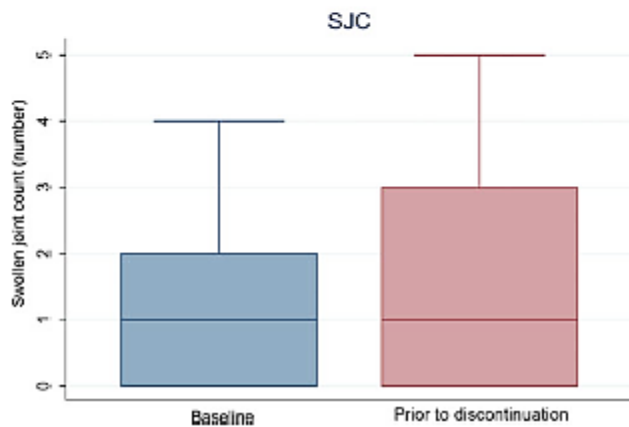
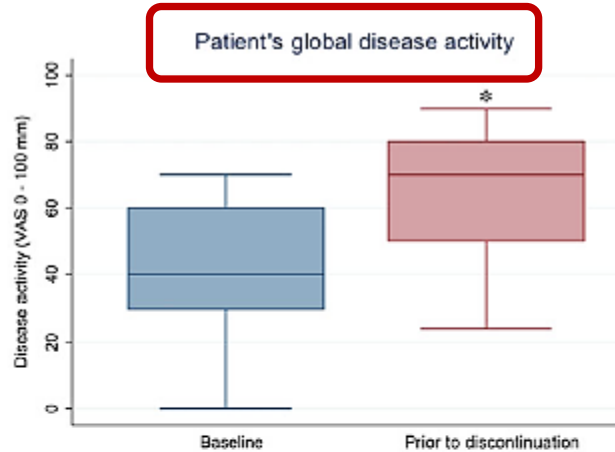
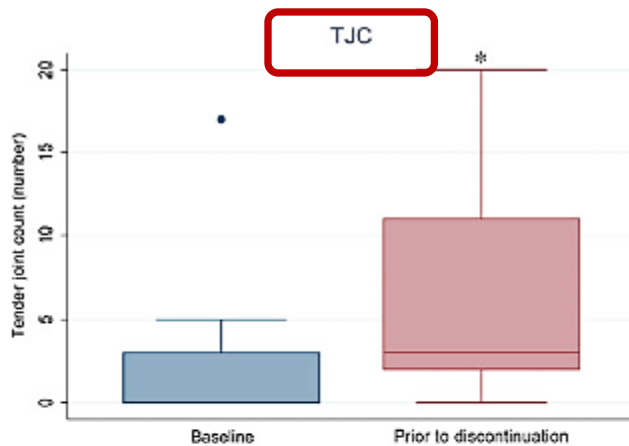
# Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?

## Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab

Lieke Tweehuysen,<sup>1</sup> Bart J. F. van den Bemt,<sup>2</sup> Iris L. van Ingen,<sup>3</sup> Alphons J. L. de Jong,<sup>4</sup> Willemijn H. van der Laan,<sup>5</sup> Frank H. J. van den Hoogen,<sup>2</sup> and Alfons A. den Broeder<sup>2</sup>



# Biosimilars: Nocebo-Effekte durch Switching?



- DAS28: beim Therapieabbruch erhöht
- Anzahl der geschwollenen Gelenke, CRP, Talspiegel IFX nicht erhöht
- Die häufigsten NW als Grund für den Therapieabbruch: Arthralgie, Müdigkeit, Juckreiz, Myalgie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Husten, trockene Augen, Rhinitis, Nausea („subjective health complaints“)



# Biosimilars: Pharmakovigilanz

- Europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie (EMA/873138/2011): eindeutige Dokumentation nur mit Handelsbezeichnung und Chargenbezeichnung
- Nachverfolgbarkeit aufgrund der inhärenten Chargenvariabilität für alle biologische Arzneimittel essenziell
- Meldungen von Nebenwirkungen mit der **Wirkstoffbezeichnung (INN)** und der **Handelsbezeichnung (Fertigarzneimittelname)** und – wenn möglich – der **Chargenbezeichnung**

## Meldung von Nebenwirkungen:

<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>

Leitfaden: S. 18-19

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

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

### Zusammenfassung

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

<https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=163533>



# Biosimilars: Verordnung

- Ein Biologikum ist **eindeutig identifizierbar** nur durch Angabe der Handelsbezeichnung und des pU
- Für alle Biologika ist eine **Wirkstoffverordnung nicht ausreichend** für eine **eindeutige Identifikation**

**CAVE: unklare Verordnung** (keine Belieferung nach § 17 (5) ApBetrO)

- Patentgeschützte Biologika: **Original versus Reimporte** bzw. unterschiedliche **Darreichungsformen**
- Biosimilarfähige Präparate: **Original versus Biosimilars** sowie **Biosimilar versus Biosimilars**
- **Original versus Biosimilars → gilt auch für Individualrezepturen: Namensverordnung erforderlich!**

# Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ



1. ***Unterscheiden sich Biosimilars in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln?***
  - ✓ **Nein.** Biosimilars können wie die Referenzarzneimittel eingesetzt werden.
2. ***Sollten Patienten bei Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten, sofern dieses verfügbar ist?***
  - ✓ **Ja.** Zu beachten sind: die Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung, die Verfügbarkeit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke und einer geeigneten Darreichungsform.
3. ***Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?***
  - ✓ **Ja.** Der Patient muss in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig überwacht werden.

## Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ



4. ***Sollten Biosimilars auch in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, für die es für das Biosimilar keine klinischen Studien gibt?***
  5. ***Was ist bei der Überwachung der Therapie mit einem Biosimilar zu beachten?***
  6. ***Was sollte der Vertragsarzt bei der Verordnung von Biosimilars berücksichtigen?***
  7. ***Wie kann der Patient bei der Verordnung von Biosimilars einbezogen werden?***
- ✓ **Ja.** Die therapeutische Gleichwertigkeit besteht auch in extrapolierten Indikationen.
  - ✓ Die Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Nebenwirkungen von biologischen Arzneimitteln durch Angabe von **Wirkstoff** und **Handelsname** und **Chargenbezeichnung**.
  - ✓ U.a. auch das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V
  - ✓ Durch ausführliche **Patienteninformation und –beratung** bei Biosimilars ebenso wie bei ihren Referenzarzneimitteln.



# Unabhängige Informationen zu Biosimilars

<http://www.ema.europa.eu/en>

Human Regulatory > Biosimilar Medicines



Medicines Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

## Human regulatory

- Overview
- Research and development
- Marketing authorisation
- Post-authorisation
- Herbal products

Advanced therapies

[Biosimilars](#)

Compliance

Data on medicines (ISO IDMP standards)

Fees

Orphan designation

Paediatric medicines

Pharmacovigilance

Public health threats

Support for early access

Supporting SMEs

## Biosimilar medicines

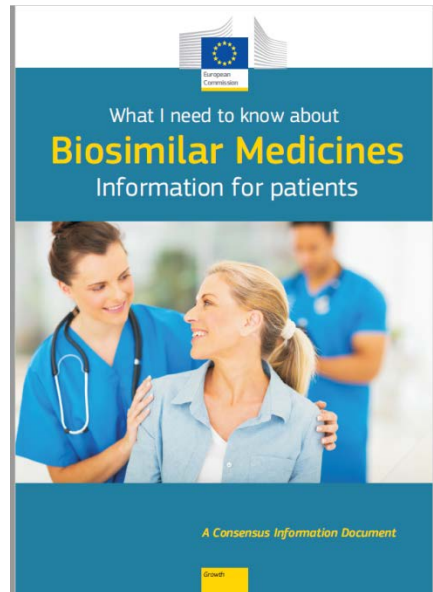
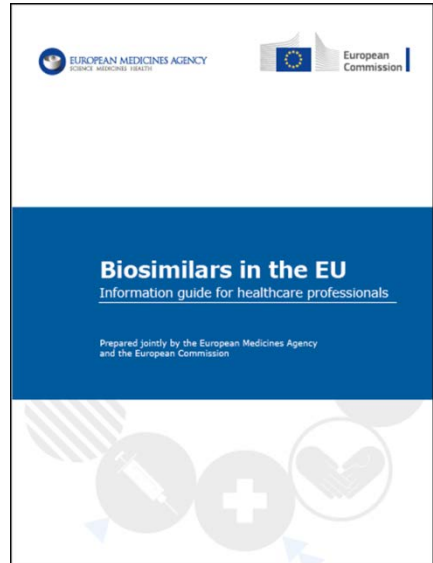
A **biosimilar** is a **biological medicine** highly similar to another already approved **biological medicine** (the 'reference medicine'). Biosimilars are approved according to the same standards of pharmaceutical quality, safety and efficacy that apply to all biological medicines. The European Medicines Agency (EMA) is responsible for evaluating the majority of applications to market biosimilars in the European Union (EU).

**Biological medicines** offer treatment options for patients with **chronic and often disabling conditions** such as diabetes, autoimmune disease and cancers.

**Biological medicines** contain **active substances** from a biological source, such as **living cells or organisms** (human, animals and microorganisms such as bacteria or yeast) and are often produced by cutting-edge technology.

Most **biological medicines** in current clinical use contain **active substances** made of **proteins**. These can differ in size and structural complexity, from simple proteins like insulin or growth hormone to more complex ones such as coagulation factors or monoclonal antibodies.

**Examples of types of proteins in biological medicines approved in the EU**







# Ökonomische Regulierungsinstrumente im deutschen Arzneimittelmarkt

- Festbeträge
- Rabattverträge
- (Aut-idem-Regelung und automatische Substitution)
  
- Zielvereinbarungen/Quoten



# Biologika: Festbeträge



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Institution

> Informationsarchiv

Beratungsthemen

**Beschlüsse**

Richtlinien

Abschlussberichte

(Frühe) Nutzenbewertung  
nach § 35a SGB V

Verfahren nach  
§ 137h SGB V

> Beschluss

↳ [Arzneimittel / Bildung Festbetragsgruppen \(IX\)](#)

## Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1

Beschlussdatum: 06.12.2016

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschluss veröffentlicht: [BAnz AT 16.01.2017 B3](#)

[Beschlusstext \(31,1 kB, PDF\)](#)

[Tragende Gründe zum Beschluss \(323,6 kB, PDF\)](#)

[Bekanntmachung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger \(230,9 kB, PDF\)](#)

### Weiterführende Informationen

— **Richtlinie:** [Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung](#)

— **Richtlinien-Anlage:** [Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 SGB V](#)

— **Zuständig:** [Unterausschuss Arzneimittel](#)

- die erste Festbetragsgruppenbildung von Referenzarzneimittel und Biosimilars mit einem **monoklonalen Antikörper** in der Stufe 1
- § 16 Abs. 2 Verfo G-BA: biologische Wirkstoffe im Sinne des SGB V sind dann als identisch einzustufen, wenn die **Aminosäuresequenzen** übereinstimmen, auch bei unterschiedlicher Glykosylierung oder Tertiärstruktur



## Biologika: Festbeträge

## Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses über eine Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1  
SGB V

## Begründung der FB-Gruppenbildung durch den G-BA:

Vom 17. November 2011

- **Gleiche Aminosäuresequenz**
- FB bedingt **keine automatische Austauschbarkeit**
- Unterschiede in Herstellung, Ausgangsmaterialien, Hilfsstoffen, Applikationssystemen, Lagerungsvorschriften stehen einer FB-Gruppenbildung nicht entgegen
- numerisch höhere Inzidenz von UE: kein Hinweis auf **klinisch relevante Unterschiede**, Angaben zu **NW und WW** in den Fachinformationen identisch
- RMP: Post-Marketing-Studien keine Biosimilars-Besonderheit (gab es auch bei Remicade®)
- **Keine Anhaltspunkte** für unterschiedliche Bioverfügbarkeit
- Primäres Ziel der FB: Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen, Preiswettbewerb auslösen, **unabhängig von Rabattverträgen** nach § 130a SGB V
- Zeitpunkt, Zuschnitt und **Ausgestaltung der FB-Gruppenbildung** liegen im Gestaltungsspielraum des G-BA (BSG, Urt. v. 1.3.2011, Az. B1 KR 10/10 R, Rn. 38)



# Biologika: Festbeträge zu Infliximab

OHNE FB: Stand: 1. März 2018, Quelle: Lauer-Taxe

REMICADE 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-L.Dsfl.	2 St	N1 MSD	01359648	1545,44 (fr)	1904,37
REMSIMA 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	2 St	N1 MUND	10826327	1244,50 (fr)	1535,52
FLIXABI 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	3 St	N1 BIOGN	11655968	1383,49 (fr)	1705,87
INFLECTRA 100 mg Pulver f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.	3 St	N1 PFPFE	10315727	1722,13 (fr)	2120,94
REMICADE 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-L.Dsfl.	3 St	N1 MSD	01359654	2298,92 (fr)	2827,92
REMSIMA 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	3 St	N1 MUND	10826333	1847,50 (fr)	2274,61

MIT FB: Stand: 1. Mai 2018, Quelle: Lauer-Taxe

REMICADE 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-L.Dsfl.	2 St	N1 MSD	01359648	1200,97 (fr)	1482,16
REMSIMA 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	2 St	N1 MUND	10826327	1200,97 (fr)	1482,16
FLIXABI 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	3 St	N1 BIOGN	11655968	1383,49 (fr)	1705,87
INFLECTRA 100 mg Pulver f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.	3 St	N1 PFPFE	10315727	1722,13 (fr)	2120,94
REMICADE 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.-L.Dsfl.	3 St	N1 MSD	01359654	1789,73 (fr)	2203,80
REMSIMA 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	3 St	N1 MUND	10826333	1789,73 (fr)	2203,80

**Remicade® (MSD): Preisreduktion am 1.4.2018 -22 %**



**Remsima® (Mundipharma): Preisreduktion am 1.4.2018 -3,1 bis -3,5 %**

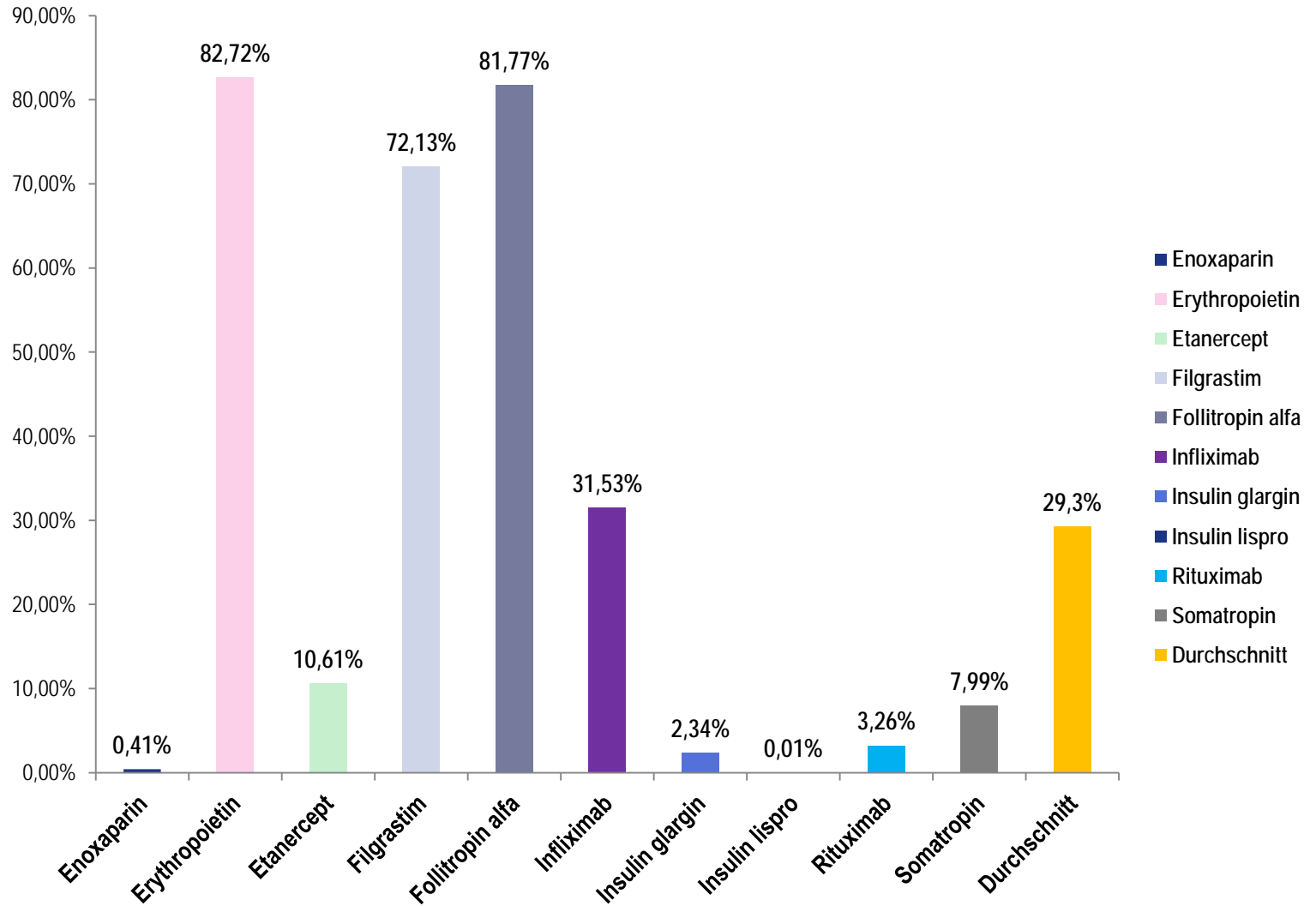


**Inflectra® (Pfizer): keine Preisreduktion, da bereits unter FB-Niveau**

**Flixabi® (Biogen): Preisreduktion am 1.1.2018 -32,2 bis -32,6%**

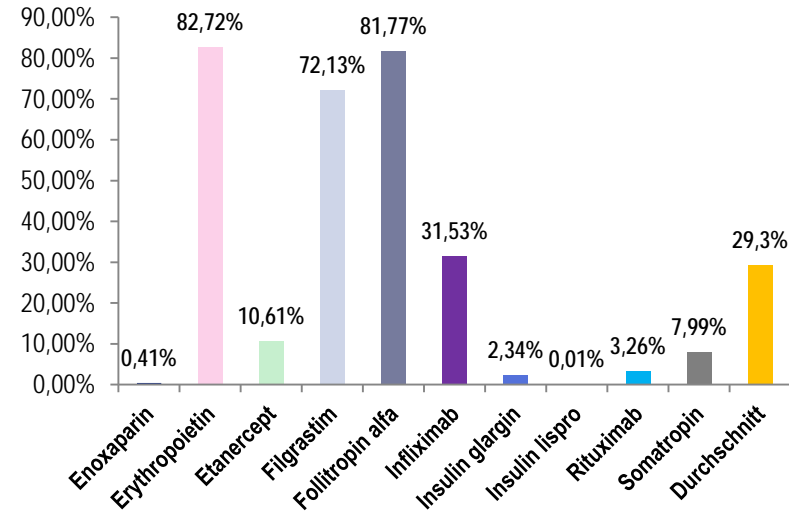
# Verordnungsanteil der Biosimilars in 2017

## KV Mecklenburg-Vorpommern



# Verordnungsanteil der Biosimilars in 2017

## KV Mecklenburg-Vorpommern



Arznei- und Verbandmittel 2017

Stand 23.November 2016

### Auszug aus Anlage 2 – spezifische Zielquoten - Biosimilars

Prüfgruppe	Wirkstoffgruppen	Ziel	Zielquote
Gynäkologen			
	koloniestimulierende Faktoren	Mindestquote Biosimilars	20%
Dermatologie	TNF-alpha-Inhibitoren	Mindestquote Biosimilar bei Neueinstellung auf einen biosimilarfähigen Wirkstoff oder bei Umstellung aus medizinischen Gründen innerhalb der Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren auf einen biosimilarfähigen Wirkstoff	17%
Gastroenterologen			
	TNF-alpha-Inhibitoren	Mindestquote Biosimilar bei Neueinstellung auf einen biosimilarfähigen Wirkstoff oder bei Umstellung aus medizinischen Gründen innerhalb der Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren auf einen biosimilarfähigen Wirkstoff	13%
Rheumatologen	TNF-alpha-Inhibitoren	Mindestquote Biosimilar bei Neueinstellung auf einen biosimilarfähigen Wirkstoff oder bei Umstellung aus medizinischen Gründen innerhalb der Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren auf einen biosimilarfähigen Wirkstoff	25%
Onkologen			
	Epoetine	Mindestquote Biosimilars	62%



## Fazit

- Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ist belegt, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel *hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit* entspricht.
- *Funktionell nicht relevante Unterschiede* (Mikrovariabilität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels.
- *Extrapolation ist keine Zulassungsvereinfachung für Biosimilars*, sondern ein wissenschaftlich begründeter Prozess zur Qualitätssicherung biologischer Referenzarzneimittel bei Produktionsänderungen.
- Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind *bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme* wie z. B. schwere Nebenwirkungen aufgetreten.
- In *zahlreichen Switch-Studien* zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.
- *Bedenken* gegen Biosimilars sind i. d. R. nicht wissenschaftlich begründet und *nicht berechtigt*.
- Biosimilars können daher wie ihre Referenzarzneimittel eingesetzt werden, bei *Neueinstellung* sowie bei *Umstellung* bereits mit Biologika behandelter Patienten.



## Biosimilars in der Pipeline

- Medicines under evaluation →
- Positive Opinion der EMA (20.09.2018) zu drei Pegfilgrastim-Biosimilars: *Fulphila, Pelmeg, Ziextenzo*
- Aktuelle klinische Studien (Phase I-III) mit potenziellen Biosimilars zu: *Ranibizumab, Eculizumab, Eptacog alfa, Denosumab, Abatacept, Ustekinumab*

International non-proprietary name / Common Name	Therapeutic area <sup>1</sup>	Total number of applications
Adalimumab	Immunosuppressants	2
Ambrisentan	Antihypertensives	2
Atazanavir	Antivirals for systemic use	1
Bevacizumab	Antineoplastic medicines	1
Cabazitaxel	Antineoplastic medicines	1
Deferasirox	Other therapeutic medicines	1
Doxorubicin	Antineoplastic medicines	1
Erlotinib	Antineoplastic medicines	1
Etanercept	Immunosuppressants	1
Febuxostat	Antigout medicines	1
Hydroxycarbamide	Antineoplastic medicines	1
Ioflupane (123I)	Diagnostic radiopharmaceuticals	1
Miglustat	Other alimentary tract and metabolism products	1
Paclitaxel	Antineoplastic medicines	1
Pegfilgrastim	Immunostimulants	3
Posaconazole	Antimycotics for systemic use	1
Rituximab	Antineoplastic medicines	2
Tobramycin	Antibacterials for systemic use	1
Trastuzumab	Antineoplastic medicines	1



**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**