

Biosimilars: Hinweise zur Verordnung und Wirtschaftlichkeit

Durch den Patentablauf vieler Biologicals gibt es seit 2006 Biosimilars auf dem Arzneimittelmarkt. Meist handelt es sich bei Biologicals um sehr hochpreisige Präparate. Durch die Einführung und Verordnung von Nachahmerprodukten lassen sich Einsparungen in einer durchschnittlichen Größenordnung von rund 20 Prozent erzielen. Im Verordnungsforum 40 haben wir über allgemeine Aspekte zu Biosimilars informiert [1]. Unter dem Gesichtspunkt der Austauschbarkeit und Wirtschaftlichkeit wird im Folgenden das Thema Verordnung von Biologicals/Biosimilars näher beleuchtet.

Was sind Biologicals, Biosimilars und Bioidenticals?

Biologicals beinhalten komplexe Proteine, die aus lebenden Zellen oder Organismen isoliert werden. Im Gegensatz zu chemisch synthetisierten Arzneistoffen hat der Herstellungsprozess einen maßgeblichen Einfluss auf die Wirkung und die Pharmakokinetik der Präparate. Wirkstoffgleiche Biologicals können sich trotz gleicher Aminosäuresequenz und räumlicher Anordnung in ihren Glykosylierungsmustern unterscheiden.

Biosimilars sind Nachahmerprodukte, die einem anderen Herstellungsprozess unterliegen als die jeweiligen Referenzprodukte (= Biological-Originalpräparate). Damit sind sie lediglich „ähnlich“ zum Originalprodukt, jedoch nicht identisch, wie dies bei chemisch synthetisierten Generika der Fall ist. Dennoch führen unterschiedliche Herstellungsprozesse und dadurch bedingte Unterschiede in der Molekülstruktur eines Biologicals nicht zu unterschiedlichen Wirkstoffbezeichnungen. Sobald daher zu Biologicals entsprechende Biosimilars existieren, ist der Wirkstoffname nicht mehr eindeutig in Bezug auf die Auswahl des Präparats.

Bioidenticals: Kommen verschiedene Präparate innerhalb einer Wirkstoffgruppe aus dem gleichen Herstellungsprozess, spricht man von Bioidenticals. Diese Präparate sind untereinander austauschbar. Hierbei handelt es sich um Arzneimittel, die absolut identisch sind, weil sie in derselben Produktionsstätte nach identischen Regeln hergestellt wurden. Es handelt sich hier um „klonierte Zulassungen“ für nur ein Arzneimittel, das von unterschiedlichen

Unternehmen mit unterschiedlichen Bezeichnungen in den Verkehr gebracht wird [2].

Es ist damit zu rechnen, dass in den kommenden Jahren weitere Biologicals als Biosimilars auf den deutschen Markt kommen werden (z. B. bei Adalimumab, Enoxaparin, Teriparatid) [3]. Für je ein neues Biosimilar zu Etanercept und Rituximab ist der Markteintritt zum Zeitpunkt der Drucklegung angekündigt.

Hinweis zur Vergleichbarkeit von Biologicals

Aufgrund von Prozessänderungen im Verlauf der Produktentwicklung sind sogar innerhalb der unterschiedlichen Chargen der Referenzprodukte strukturelle Variationen zu erwarten.

Die in der EU erhältlichen Biosimilars sind hochwirksame Präparate, die strenge Auflagen erfüllen müssen, um von der EMA eine Zulassung zu erhalten. Das Zulassungsverfahren der EMA stellt sicher, dass die therapeutische Vergleichbarkeit zu den Referenzprodukten gegeben ist.

Aus diesen Gründen ist aus medizinischer Sicht die vorrangige Verwendung von Biosimilars gegenüber den Originalen nicht zu beanstanden [6].

Austauschregeln bei Biologicals/Biosimilars

Die aus dem Generikamarkt bekannten Regeln, dass der Apotheker grundsätzlich gegen ein preisgünstigeres oder rabattiertes wirkstoffgleiches Präparat austauschen kann/muss („aut idem“), gelten für biologisch hergestellte Arzneimittel nur teilweise. Aufgrund der oben beschriebenen Unterschiede dürfen Biosimilar und Referenzprodukt in der Apotheke nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Innerhalb der Biologicals dürfen nur die als Bioidenticals geltenden Arzneimittel untereinander ausgetauscht werden; eine entsprechende Auflistung ist dem Apotheker genau vorgegeben und die untereinander austauschbaren Biologicals sind explizit benannt (Tabelle 1) [4].

Tabelle 1: Übersicht über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe, deren Referenzprodukte sowie verfügbare Biosimilars (von der EMA zugelassen und in Deutschland im Verkehr befindlich).

Nur die ohne Trennstrich gelisteten Arzneimittel (= die jeweiligen Bioidenticals) dürfen untereinander ausgetauscht werden [4]. Insbesondere sind Original-Biologicals und zugehörige Biosimilars nicht untereinander austauschbar!

Wirkstoff	Referenzprodukt = (Original-Biological)	Preis pro Patient und Quartal (1/2017)	Biosimilar(s)	Preis pro Patient und Quartal (1/2017)
Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	777,21 €	Abseamed® Binocrit® Epoetin alfa Hexal®	807,58 €
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	*	–	
Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	777,21 €	Retacrit® Silapo®	659,83 €
Etanercept	Enbrel®	5.007,04 €	Benepali®	4.040,52 €
Filgrastim	Neupogen®	2.493,25 €	Ratiograstim® Tevagrastim®	1.184,14 €
			Filgrastim Hexal® Zarzio®	1.245,54 €
			Accofil® Grastofil®	1.254,09 €
			Nivestim®	1.189,42 €
Follitropin alfa	Gonal-f®	927,93 €	Ovaleap®	683,40 €
			Bemfola®	798,51 €
Infliximab	Remicade®	5.790,88 €	Inflectra® Remsima®	4.777,85 €
			Flixabi®	4.819,40 €
Insulin glargin	Lantus®	159,49 €	Abasaglar®	114,93 €
Interferon beta-1b	Betaferon® Extavia®	4.638,52 €	–	
		4.202,76 €		
Rituximab	MabThera®	5.281,87 €	Truxima®	**
Somatropin	Genotropin®	4.783,77 €	Omnitrope®	4.732,98 €

* Patientenkostenvergleich aufgrund der verfügbaren Wirkstärken nicht möglich.

** 1/2017 noch nicht auf dem Markt befindlich.

Nur die ohne Trennstrich gelisteten Arzneimittel (= die jeweiligen Bioidenticals) dürfen vom Apotheker untereinander ausgetauscht werden [4] – gleicher Wirkstoffname bedeutet nicht automatisch Austauschbarkeit!

So können zum Beispiel Ratiograstim® und Tevagrastim® untereinander ausgetauscht werden oder Accofil® und Grastofil®. Ein Austausch von Ratiograstim® und Accofil® oder von Tevagrastim® und Accofil® wäre jedoch nicht möglich.

Ebenso bei Infliximab: Während Inflectra® und Remsima® aus der gleichen Produktionslinie stammen und daher untereinander austauschbar sind, dürfen sie nicht durch Flixabi® ausgetauscht werden (Tabelle 1).

Außerdem ist wichtig, dass die Referenzprodukte (Original-Biologicals) nicht mit den zugehörigen Biosimilars ausgetauscht werden dürfen. Hingegen ist ein Austausch innerhalb der Originale Biopoin® und Eporatio® oder Betaferon® und Extavia® möglich (Tabelle 1).

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Präparateauswahl

Hinweis zur Umstellung von einem Original-Biological auf ein Biosimilar

Bislang gibt es keine Publikationen von systematischen Reviews oder Metaanalysen zur Umstellung von einem Original-Biological auf ein Biosimilar [6]. Keine der vorliegenden randomisierten und nicht randomisierten Studien, die die Umstellung einer laufenden biologischen Therapie auf ein Biosimilar untersucht haben, konnten einen (signifikanten) Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit zwischen Biosimilar und Original-Biological feststellen [6].

Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Tatsache, dass die Unterschiede zwischen Biosimilar und Original-Biological nicht größer als zwischen verschiedenen Chargen eines Original-Biologicals sind, kann davon ausgegangen werden, dass Biosimilars und Original-Biologicals therapeutisch gleichwertig sind. Patienten können daher unter Berücksichtigung der Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung, der Verfügbarkeit einer passenden Einzeldosisstärke und eine für die Behandlung geeignete Darreichungsform auf ein Biosimilar umgestellt werden.

Der Patient muss in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig, wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Es sind dabei die Hinweise in der jeweiligen Fachinformation zur Therapieüberwachung zu beachten.

Weitere Hinweise

Da es sich bei einem Biosimilar um ein ähnliches Produkt zum Referenzarzneimittel handelt und nicht um ein identisches, ist eine Unterscheidung nur durch den Produktnamen möglich. Anhand der Wirkstoffbezeichnung ist nicht klar, um welches Arzneimittel es sich handelt. Somit kann trotz gleichlautendem Wirkstoff in den meisten Fällen nicht davon ausgegangen werden, dass eine Ersetzung durch ein preisgünstigeres oder rabattiertes Produkt in der Apotheke möglich ist. Aus diesem Grund sollten Biologicals nicht unter der Wirkstoffbezeichnung, sondern mit dem Handelsnamen verordnet werden.

Beispiel:

Bei einer Verordnung von „Infliximab“ ist nicht eindeutig ersichtlich, ob Flixabi® oder eines der untereinander austauschbaren Präparate Inflectra® oder Remsima® abgegeben werden soll.

Aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots [5] ist – wenn medizinisch möglich und zweckmäßig – das preisgünstigste Präparat zu verordnen. Präparate, für die die gesetzlichen Krankenkassen einen Rabattvertrag abgeschlossen haben, sind grundsätzlich wirtschaftlich. Dies gilt auch für Original-Biologicals. Somit ist die Verordnung eines rabattierten Original-Biologicals einem Biosimilar vorzuziehen, wenn für das Biosimilar kein Rabattvertrag vorliegt.

Ein Aut-idem-Kreuz ist im Normalfall aufgrund folgender Gegebenheiten nicht erforderlich:

- die Austauschbarkeit ist ohnehin begrenzt (Tabelle 1) [4],
- bei austauschbaren Biologicals (= Bioidenticals) ist eine Beschränkung auf ein bestimmtes Präparat aufgrund des gleichen Herstellungsprozesses nicht gerechtfertigt. Außerdem können bei zugelassenem Austausch eventuell existierende Rabattverträge bedient werden.

Soll ein mit einem Biological behandelter Patient von einem Produkt auf ein anderes umgestellt werden, sind die Hinweise in der jeweiligen Fachinformation zur Therapieüberwachung zu beachten.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn sich der Umfang der zugelassenen Indikationen zwischen zwei Bioidenticals unterscheidet, denn auch hier begründet eine Off-Label-Verordnung keine Leistungspflicht der GKV. Beispielsweise ist Silapo® im Gegensatz zu Retacrit® nicht zur Reduktion von Fremdblut-Transfusionen vor einem größeren orthopädischen Eingriff bei Erwachsenen ohne Eisenmangel zugelassen, bei denen ein hohes Risiko für Transfusionskomplikationen zu erwarten ist. Neben einem abweichenden Indikationsgebiet könnten auch Abweichungen von der zugelassenen Dosierung oder Therapiedauer eine Off-Label-Situation begründen.

Literatur

- [1] Dingermann T: Biosimilars: Biologika 2. Klasse? *Verordnungsforum* 2017; 40: 4-8
- [2] Sträter B: Biosimilars aus Sicht des Juristen. *Dt Ärztebl* 2016; 113(9): A 373-6
- [3] vfa: Originalpräparate und Biosimilars (zugelassen in der EU), Stand April 2017. <https://www.vfa.de/biosimilars-uebersicht-originalpraeparate.pdf>
- [4] Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V zu § 4 Absatz 1 Buchstabe a). https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf
- [5] § 12 SGB V
- [6] AkdÄ: Biosimilars. 1. Auflage, Version 1.0, Juli 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>