



ZENTRALINSTITUT FÜR DIE
KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG
IN DEUTSCHLAND

Rx-Trendbericht: Thema im Fokus



Biosimilars

Autoren: Kerstin Klimke, Joana Griesler

Berlin, 10.10.2018

Korrespondenz an:

Kerstin Klimke, kklimke@zi.de

Biosimilars

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika oder Biopharmazeutika) gewinnen immer mehr an Bedeutung. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Onkologie und bei der Behandlung anderer schwerwiegender Erkrankungen, wie z.B. bei Diabetes, Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Niereninsuffizienz [1].

Biologika enthalten Wirkstoffe, die entweder von lebenden Organismen hergestellt werden oder sie stammen von einem solchen. Meist werden sie von gentechnisch veränderten Zellen oder Mikroorganismen in einem komplexen biotechnologischen Prozess produziert. Deshalb lassen sich diese Arzneistoffe - im Gegensatz zu chemisch synthetisierten Wirkstoffen - nicht allein durch ihre Molekülstruktur definieren, sondern darüber hinaus durch das Gewinnungsverfahren selbst [2]. Aufgrund der Herstellung in lebenden Zellsystemen besteht deshalb auch zwischen den einzelnen Chargen desselben Wirkstoffs bei gleicher Aminosäuresequenz eine geringfügige natürliche Variabilität (Mikroheterogenität).

Definition und Zulassung von Biosimilars

Nach Ablauf des Patentschutzes können für chemisch definierte Arzneimittel Generika auf den Markt gebracht werden. Wegen der Komplexität der biologischen Wirkstoffe und ihrer Herstellung kann es für Biologika keine Generika (identische Wirkstoffe) geben. Das Biologika-Äquivalent zu chemischen Generika sind Biosimilars. Der Wirkstoff eines biosimilaren Arzneimittels besitzt eine strukturell hohe Ähnlichkeit zu einem bereits zugelassenen Biologikum, dem Referenzarzneimittel, und übt eine identische pharmakologische Wirkung im Körper aus. Ein Biosimilar darf nicht stärker vom Referenzarzneimittel abweichen als jede neue Charge des Referenzarzneimittels selbst. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens muss belegt werden, dass das Biosimilar hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit dem Referenzarzneimittel entspricht. Die Zulassungen für alle Biopharmazeutika inklusive Biosimilars werden in der EU ausschließlich von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erteilt. In Europa tragen biosimilare Wirkstoffe den gleichen Namen (INN-System) wie ihre Referenzarzneimittel, international gibt es dafür aber keine einheitliche Regelung [3]. Auch außerhalb von Europa ist die Zulassung von Nachfolgeprodukten von patentfreien Biopharmazeutika geregelt. Allerdings sind die Standards bisher keinesfalls harmonisiert, weshalb eine gegenseitige Anerkennung nicht möglich ist [9]. Nicht in Europa zugelassene Biosimilars sind hier auch nicht verkehrsfähig und dürfen am Patienten nicht eingesetzt werden.

Historie und aktuelle Situation

Als erste Biosimilars wurden im April 2006 von der EMA zwei Wachstumshormonpräparate (Somatropin) zugelassen, die in Deutschland 2007 auf den Markt kamen. Eine Therapie mit Wachstumshormonen ist sehr kostenintensiv. Daher fallen diese ersten und zu dem Zeitpunkt einzigen Biosimilars trotz eines gegenüber dem Referenzarzneimittel reduzierten Preises in den Verordnungsstatistiken durch sehr hohe Kosten pro Packung oder pro DDD (definierte Tagesdosis) auf. Noch im selben Jahr wurden die im Vergleich dazu deutlich kostengünstigeren Epoetin-Biosimilars in Deutschland eingeführt. 2008 kam Filgrastim dazu, ein weiterer hämatopoetischer Wachstumsfaktor. Obwohl bei der EMA bereits produktspezifische Richtlinien z.B. für Insuline oder Follitropin vorlagen, wurden bis 2013 keine neuen

biosimilaren Wirkstoffe zugelassen. Ein Interferon-beta-Biosimilar wurde von der EMA abgelehnt, der Zulassungsantrag für ein biosimilares Insulin wurde vom Hersteller 2012 zurückgezogen [11]. Das illustriert nochmals die im Sinne von Qualität und Sicherheit hohen Ansprüche der EMA bei der Zulassung von Biosimilars. Inzwischen haben weitere verordnungstarke Biologika ihren Patentschutz verloren. Die Zahl der in der EU zugelassenen Biosimilars ist auf 46 Präparate mit 15 unterschiedlichen Wirkstoffen angewachsen (Stand 03.08.2018) [4]. Auf dem deutschen Markt sind gegenwärtig 12 biosimilare Wirkstoffe vertreten (Epoetin alfa und zeta getrennt gezählt trotz gleichen ATC-Codes). Das niedermolekulare Heparin Enoxaparin-Natrium wurde von der EMA wegen der komplexen Struktur der Heparine und der Heterogenität des biologischen Ausgangsmaterials als Biosimilar zugelassen, obwohl das Referenzarzneimittel Clexane kein Biologikum ist und der Wirkstoff weder rekombinant noch von lebenden Organismen hergestellt wird. Wegen der fehlenden Biologika-Kennzeichnung der Referenz ist Enoxaparin-Natrium nicht in den Auswertungen und Grafiken des Rx-Trendberichts zu Biosimilars enthalten. Seit Mai 2018 ist der bei Brust- und Magenkrebs eingesetzte monoklonale Antikörper Trastuzumab als Biosimilar in Deutschland verfügbar. Das Umsatzvolumen aller Biosimilars zu Lasten der GKV in Deutschland hat 2017 einen Bruttobetrag von fast 543 Mio. € erreicht. Die Entwicklung der Umsatzvolumina zeigt Abbildung 1.

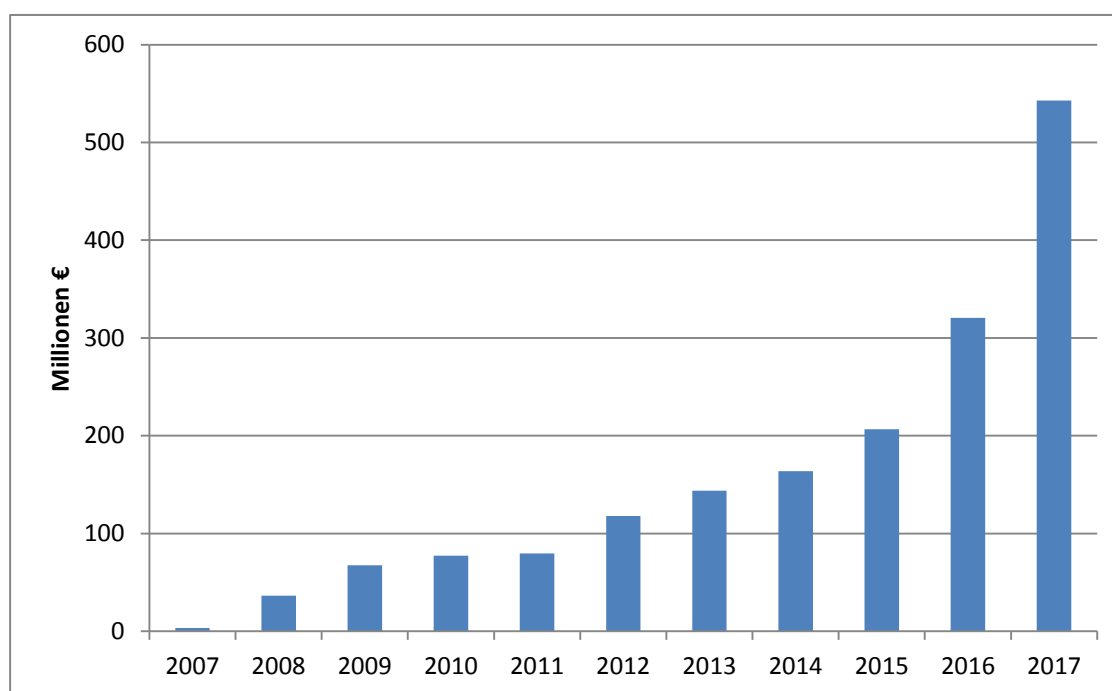


Abb. 1: Entwicklung der Umsatzvolumina von Biosimilars in Deutschland (GKV), Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Die Preisunterschiede zwischen Biosimilar und Original sind meist nicht so hoch wie bei klassischen Generika, vor allem wegen des komplexen Herstellungsverfahrens und des Aufwands für klinische Prüfungen. So müssen für Biosimilars neben dem Beleg der pharmazeutischen Qualität auch pharmakologisch-toxikologische und klinische Untersuchungen sowie Vergleichsstudien mit dem Referenzarzneimittel vorgelegt werden [3]. Auch das Preisniveau der Arzneimittel im betreffenden Indikationsbereich spielt eine Rolle – Onkologie, Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose als wichtige Einsatzgebiete für Biologika sind tendenziell teuer [6]. Grafiken zu Bruttoumsatz und Verordnungsmenge von Biosimilars und

Vergleichsarzneimitteln (Referenzarzneimittel sowie weitere Originalprodukte mit demselben ATC-Code) zeigt der Rx-Trendbericht.

Die meisten Verordnungen von nicht mehr patentgeschützten Biopharmazeutika entfallen auf die Insulinanaloga Insulin Lispro (Biosimilar auf dem deutschen Markt seit 1.9.2017) und Insulin Glargin (Biosimilar auf dem deutschen Markt seit 1.9.2015). Insuline sind die Biopharmazeutika mit den geringsten Tagestherapiekosten bzw. Kosten je Verordnung. Die Marktanteile der Biosimilars sind hier gering, der weitaus größte Anteil der verordneten Packungen entfällt auf die Originalprodukte (90% bei Insulin Glargin und fast 99% bei Insulin Lispro). Bei den deutlich kostenintensiveren Biosimilar-Neuzugängen Infliximab, Etanercept und Rituximab sind die absoluten Verordnungszahlen im Vergleich zu den Insulinen zwar viel geringer, der Biosimilar-Anteil ist aber seit Markteintritt sehr schnell angestiegen. So stehen einige „teure“ Biosimilars vielen „preiswerten“ Original-Verordnungen gegenüber (siehe dazu auch Abbildungen 2 und 3). Bei gemeinsamer Betrachtung der Kosten je Verordnung aller Biosimilars und aller Vergleichsarzneimittel in der Grafik im Rx-Trendbericht entsteht der Eindruck, Biosimilars wären im Zeitverlauf teurer geworden als Originale. Bei der Bewertung dieser Kostenübersicht sind jedoch die starken Marktbewegungen und die oben genannten Besonderheiten zu berücksichtigen, da dieser Effekt auf dem Mengen- und Preisgefüge der unterschiedlichen Vergleichsarzneimittel beruht.

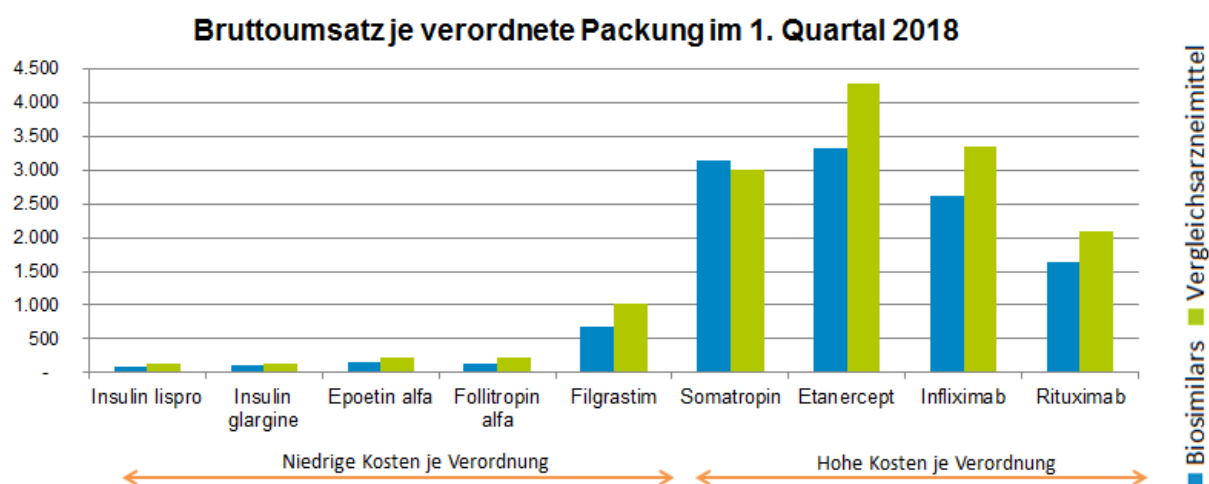


Abb. 2: Kosten je verordnete Packung je Wirkstoff im 1. Quartal 2018, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

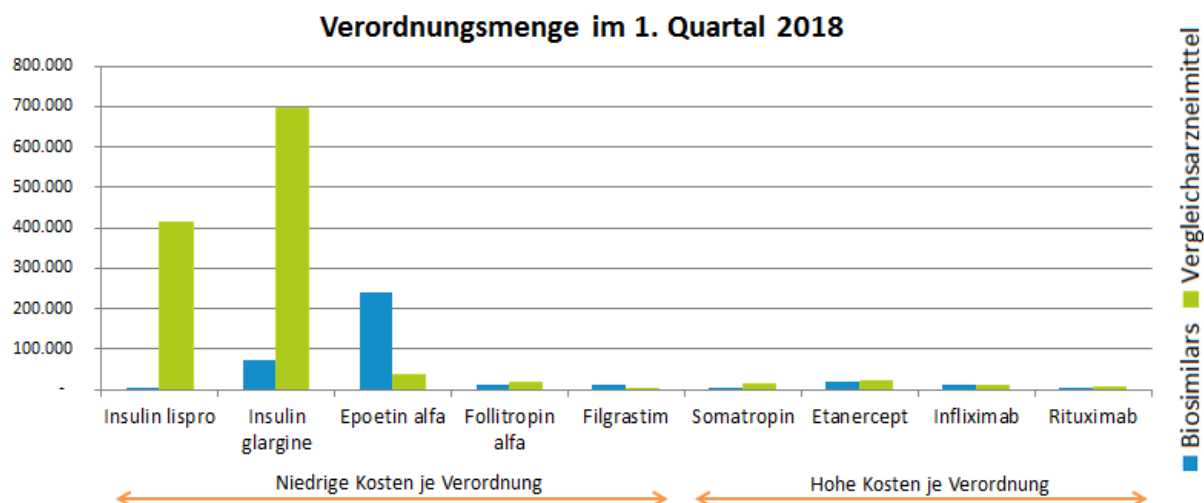


Abb. 3: Anzahl verordneter Packungen je Wirkstoff im 1. Quartal 2018, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Ausblick

Im Oktober 2018 läuft der Patentschutz für Biologika mit dem Wirkstoff Adalimumab aus [5]. Das unter anderem bei Rheumatoider Arthritis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zugelassene Referenzprodukt Humira ist in Deutschland das Arzneimittel mit dem höchsten Bruttoumsatz, über 1 Milliarde € im Jahr 2017 (nur GKV, eigene Berechnungen, Datengrundlage: Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V). Die EMA hat bereits 6 Biosimilars mit dem Wirkstoff Adalimumab zugelassen, davon 3 Bioidenticals [4]. Als solche werden biologische Arzneimittel bezeichnet, die im gleichen Herstellungsprozess vom gleichen Hersteller produziert werden, aber von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen unter verschiedenen Handelsnamen vertrieben werden [3]. Der Patentschutz für das Osteoporosemittel Teriparatid endet 2019 [10], dann können die bereits zugelassenen Biosimilars auf den Markt kommen, auch das erste EMA-zugelassene Bevacizumab-Biosimilar steht schon einige Zeit vor Patentablauf in den Startlöchern.

Biosimilars als wirtschaftliche Versorgungsalternative

Wenn Ärzte das Einsparpotential von Biosimilars nutzen wollen, müssen sie diese aktiv verordnen. Ein Austausch zu rabattierten Produkten wie bei Generika findet bei Biopharmazeutika - ausgenommen Bioidenticals - in der Apotheke nicht statt. In den jährlich zwischen KBV und GKV-Spitzenverband vereinbarten Rahmenvorgaben wird den Vertragspartnern auf Landesebene für 2019 bereits für sieben als Biosimilars verfügbare Wirkstoffe (Epoetine, Infliximab, Etanercept, Rituximab, Trastuzumab, Filgrastim und Enoxaparin) die Vereinbarung von Ordnungsmindestquoten für die Biosimilars empfohlen. Die Unterschiede zwischen den KVen bei der Umsetzung sind groß. In Anlage 3 der Rahmenvorgaben Arzneimittel 2018 sind die im 1. Halbjahr 2017 tatsächlich erreichten Ordnungsquoten der einzelnen KV-Bereiche in bestimmten Arzneimittelgruppen dargestellt. Bei der Verordnung von biosimilarem Etanercept beispielsweise erreicht Westfalen-Lippe bereits eine Quote von 57,0% (Min=7,7%) [7]. Die regional erreichten Quoten werden allerdings auch durch die regional unterschiedlich wirkenden Rabattverträge zwischen Krankenkassen und pharmazeu-

tischen Unternehmen wesentlich beeinflusst. Obwohl als Biosimilar erst seit Anfang 2016 auf dem Markt, nimmt der Wirkstoff Etanercept mit 37% inzwischen den größten Anteil der Biosimilar-Verordnungskosten ein. Die Verteilung der Kosten auf die einzelnen biosimilaren Wirkstoffe im 1. Quartal 2018 zeigt Abbildung 4. Die neu zugelassenen Adalimumab-Biosimilars werden nach Markteintritt hier für deutliche Verschiebung sorgen. Die Entwicklung kann im Rx-Trendbericht zeitnah verfolgt werden.

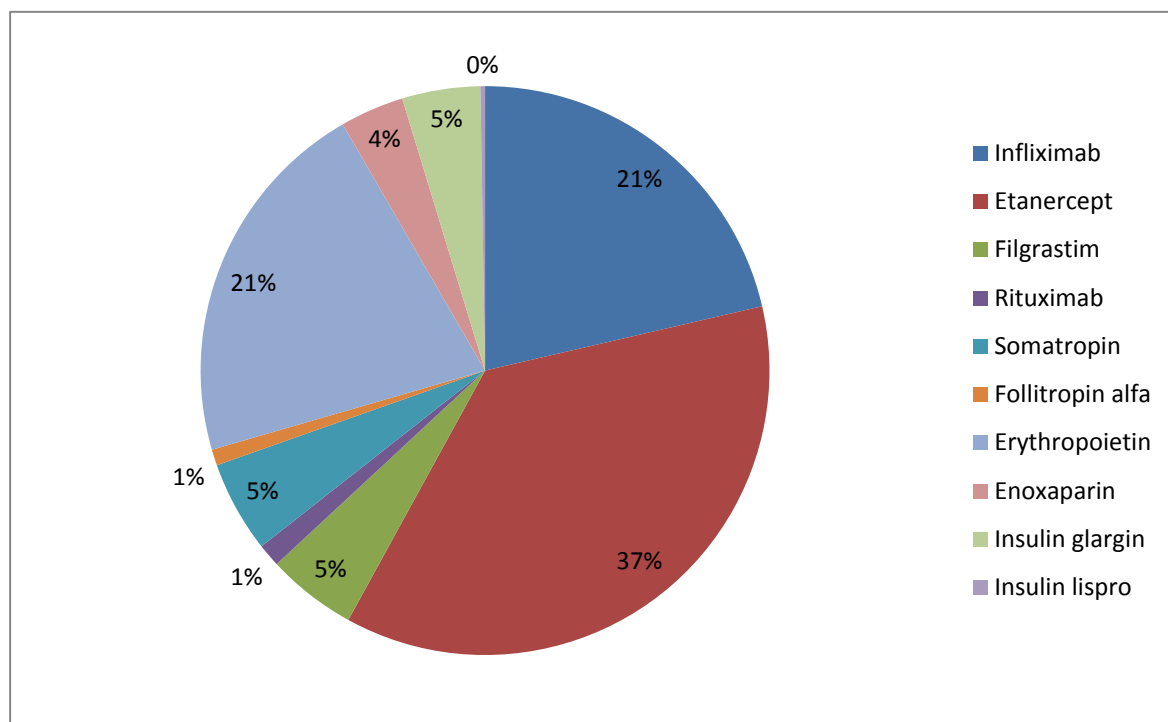


Abb. 4: Verteilung der Verordnungskosten von Biosimilars in Deutschland (GKV) auf die einzelnen Wirkstoffe im 1. Quartal 2018, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Zusammenfassung

Ein breiter Konsens zwischen Fachgesellschaften, Ärzteorganisationen und Zulassungsbehörden besteht darüber, dass Biosimilars bezüglich ihrer Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit ihren jeweiligen Referenzprodukten nicht nachstehen. Für das zentralisierte europäische Zulassungsverfahren sind umfangreiche präklinische und klinische Studien, die Qualität und Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel belegen, zwingend erforderlich. In den mittlerweile über zehn Jahren Erfahrung mit Biosimilars ist in keinem Fall ein relevanter Unterschied in der Wirksamkeit oder beim Auftreten von Nebenwirkungen zum jeweiligen Referenzarzneimittel gezeigt worden [3]. Informationsquellen zum Thema Biosimilars sind zahlreich: Mehrere Leitlinien der EMA beleuchten alle Aspekte von Biologika und Biosimilars, von Pharmakokinetik bis klinische Sicherheit, allgemein und auch produktspezifisch [[HTTPS://WWW.EMA.EUROPA.EU](https://www.ema.europa.eu)], weitere umfangreiche Informationen enthalten auch die Publikationen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [3] und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [8]. Zahlen zur Entwicklung der Biosimilars finden Sie ab sofort als neue Rubrik auch im Rx-Trendbericht unter WWW.RX-TRENDBERICHT.DE.

Literatur:

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
WWW.GESUNDHEITSINFORMATION.DE/BIOLOGIKA-UND-BIOSIMILARS.3155.DE.HTML,
Erstellt am 4. April 2018
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
WWW.BFARM.DE/DE/ARZNEIMITTEL/ARZNEIMITTELZULASSUNG/ZULASSUNGSARTEN/ZULASSUNG_VON_BIOSIMILARS/_NODE.HTML
- [3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
WWW.AKDAE.DE/ARZNEIMITTEL/THERAPIE/LF/BIOSIMILARS/INDEX.HTML, 1. Auflage, Version 1.1 Berlin, August 2017
- [4] Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa): Übersicht über zentralisiert in der EU zugelassene Biosimilars [HTTPS://WWW.VFA.DE/BIOSIMILARS](https://www.vfa.de/biosimilars)
- [5] DAZ.online: WWW.DEUTSCHE-APOTHEKER-ZEITUNG.DE/NEWS/ARTIKEL/2018/01/19/WELCHE-ARZNEIMITTEL-2018-AUS-DEM-PATENT-LAUFEN
- [6] Zylka-Menhorn, V., Korzilius, H.: Biosimilars – Das Wettrennen ist in vollem Gange; Deutsches Ärzteblatt, Jg. 111, Heft 11, 14.März 2014, S. 452-455
[HTTPS://WWW.AERZTEBLATT.DE/ARCHIV/156737/BIOSIMILARS-DAS-WETTRENNEN-IST-IN-VOLLEM-GANGE](https://www.aerzteblatt.de/archiv/156737/biosimilars-das-wettrennen-ist-in-vollem-gange)
- [7] KBV: Rahmenvorgaben nach §84 Abs.7 SGB V - Arzneimittel – für das Jahr 2018
[HTTP://WWW.KBV.DE/HTML/1150_31482.PHP](http://www.kbv.de/html/1150_31482.php)
- [8] Paul-Ehrlich-Institut (PEI):
[HTTPS://WWW.PEI.DE/DE/ARZNEIMITTEL/IMMUNOGLOBULINE-MONOKLONALE-ANTIKOERPER/MONOKLONALE-ANTIKOERPER/ZUSATZ/POSITION-PEI-INTERCHANGEABILITY-BIOSIMILARS-INHALT.HTML?NN=3257580](https://www.pei.de/DE/ARZNEIMITTEL/IMMUNOGLOBULINE-MONOKLONALE-ANTIKOERPER/MONOKLONALE-ANTIKOERPER/ZUSATZ/POSITION-PEI-INTERCHANGEABILITY-BIOSIMILARS-INHALT.HTML?NN=3257580)
- [9] Pro Generika e.V. – AG Pro Biosimilars (Hrsg.): Handbuch Biosimilars (Stand Januar 2017), S.54 [HTTPS://PROBIOSIMILARS.DE/PUBLIKATIONEN/HANDBUCH-BIOSIMILARS-2017/](https://probiosimilars.de/publikationen/handbuch-biosimilars-2017/)
- [10] DAZ online: [HTTPS://WWW.DEUTSCHE-APOTHEKER-ZEITUNG.DE/NEWS/ARTIKEL/2016/11/14/ZULASSUNG-FUER-TERIPARATID-BIOSIMILAR-FUER-2017-ERWARTET](https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/14/zulassung-fuer-teriparatid-biosimilar-fuer-2017-erwartet)
- [11] Dingermann, T., Zündorf, I.: Biosimilars – Nicht gleich, aber ähnlich; Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 40/2013. [HTTPS://WWW.PHARMAZEUTISCHE-ZEITUNG.DE/AUSGABE-402013/NICHT-GLEICH-ABER-AEHNLICH/](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-402013/nicht-gleich-aber-aehnlich/)