

Biosimilars: Wirtschaftliche Aspekte und Austauschbarkeit

Mittlerweile befinden sich zahlreiche wirtschaftliche Behandlungsalternativen zu Original-Biologicals auf dem Arzneimittelmarkt. Waren Anfang 2017 in Deutschland ca. 20 Biosimilars im Verkehr, so ist diese Zahl bis 2022 auf über 50 angestiegen. Aufgrund großer Preisunterschiede zwischen Original-Biologicals und Biosimilars ist es notwendig, sich mit den wirtschaftlichen Aspekten und der Umstellung eines Original-Biologicals auf ein Biosimilar zu beschäftigen. Hierzu gibt es regelmäßig Einzelfallprüfanträge der Krankenkassen.

Die Frage der Wirtschaftlichkeit eines Biologicals wird durch die Produktauswahl des Arztes beeinflusst. Derzeit legt der Arzt mit seiner Verordnung fest, ob der Patient ein Original-Biological oder ein Biosimilar erhält. In der Apotheke darf **kein Austausch** zwischen diesen Produkten erfolgen, auch nicht bei Vorliegen eines Rabattvertrags (anders als beim Austausch von Generika).

Perspektivisch sollen die Apotheken austauschen dürfen. Bis auf Weiteres regelt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Optionen für eine Umstellung in Anlage VIIa zur Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (siehe Seite 2).

Eine Ausnahme bilden Bioidenticals. Diese dürfen jetzt schon in der Apotheke untereinander ausgetauscht werden [1], was sich anhand der Unterschiede von Biosimilar und Bioidentical erklären lässt.

Was sind Biologicals, Biosimilars und Bioidenticals?

Biologicals (= biotechnologisch hergestellte Arzneimittel) 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. Innerhalb unterschiedlicher Chargen von Original-Biologicals kann es zu strukturellen Variationen kommen. Wirkstoffgleiche Biologicals können sich trotz gleicher Aminosäuresequenz und räumlicher Anordnung in ihren Glykosylierungsmustern unterscheiden.

Biosimilars sind biotechnologisch hergestellte Nachahmerprodukte, die einem anderen Herstellungsprozess unterliegen als die jeweiligen Referenzprodukte (= Original-Biologicals). Damit sind sie trotz gleicher Wirkstoffbezeichnung lediglich „ähnlich“ zum Originalprodukt, jedoch nicht identisch, wie dies bei chemisch synthetisierten Generika der Fall ist. Sobald daher zu Biologicals entsprechende Biosimilars existieren, ist der Wirkstoffname nicht mehr eindeutig in Bezug auf die Auswahl des Präparats. Eine Wirkstoffverordnung kommt deshalb nicht infrage.

Die in der EU erhältlichen Biosimilars sind hochwirksame Präparate, die strenge Auflagen erfüllen müssen, um von der European Medicines Agency (EMA) eine Zulassung zu erhalten. Das Zulassungsverfahren der EMA stellt sicher, dass die therapeutische Vergleichbarkeit zu den Referenzprodukten gegeben ist. Original-Biologicals und zugehörige Biosimilars dürfen in der Apotheke nicht untereinander ausgetauscht werden.

Bioidenticals: Kommen verschiedene Präparate innerhalb einer Wirkstoffgruppe aus dem gleichen Herstellungsprozess, spricht man von Bioidenticals. 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]. Diese Präparate (Beispiele: Ratiograstim® ↔ Tevagrastim®, Inflectra® ↔ Remsima®) dürfen in der Apotheke untereinander ausgetauscht werden [1].

Hintergrundinformationen zu den Begrifflichkeiten finden Sie in unserer Publikation [Verordnungsforum: www.kvbawue.de/verordnungsforum/](http://www.kvbawue.de/verordnungsforum/)

- „Biosimilars: Biologika 2. Klasse?“ ([Verordnungsforum 40](#))
- „Biosimilars: Hinweise zur Verordnung und Wirtschaftlichkeit“ ([Verordnungsforum 42](#))

Biosimilars und zugehörige Referenzarzneimittel (Anlage VIIa AM-RL)

Der G-BA hat die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) um die neue Anlage VIIa „Biologika und Biosimilars“ ergänzt. Darin werden biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe aufgeführt, für die mindestens ein Biosimilar oder mehr als ein Originalarzneimittel verfügbar ist. Sie soll als Orientierungshilfe für eine wirtschaftliche Verordnungsweise dienen, **denn ein automatischer Austausch in der Apotheke findet weiterhin nicht statt**. Die Inhalte der Anlage VIIa sollen zukünftig auch über die Praxissoftware abrufbar sein.

In der ersten Tabellenspalte ist der Wirkstoff aufgeführt, in der zweiten Spalte der Handelsname des/der entsprechenden Original- bzw. Referenzarzneimittel(s), und in der dritten Spalte befinden sich die zugehörigen Biosimilars.

Die Anlage VIIa soll bei Marktveränderungen (z. B. neu oder nicht mehr zugelassene Biosimilars) jeweils zeitnah durch den G-BA angepasst werden. Kommen neue Biosimilars auf den Markt, die noch nicht in Anlage VIIa gelistet sind, können diese unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit ebenfalls verordnet werden.

Weitere Hinweise zu Anlage VIIa:

- **Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Tabellenzeile aufgeführten Arzneimittel in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen.** Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation sind daher insbesondere in Bezug auf die zugelassenen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen.
- In der Tabelle können auch Arzneimittel aufgeführt sein, die zwar in Deutschland zugelassen sind, aber nicht auf dem deutschen Markt vertrieben werden.
- Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter.

Die Anlage VIIa AM-RL sowie weitere Informationen zur AM-RL erhalten Sie unter: www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel » Arzneimittel-Richtlinie.

Im Jahr 2022 wurde auf Bundesebene kontrovers diskutiert, ob in Apotheken ein automatischer Austausch biotechnologisch hergestellter Arzneimittel (analog zum Generika-Austausch) stattfinden soll. Nachdem diese Diskussion bislang ergebnislos verlaufen ist, hat das Bundeskabinett mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz die Abstimmung möglicher Regelungen auf August 2023 verschoben.

Ein- und Umstellung auf ein Biosimilar – Wirtschaftlichkeitsaspekte beachten!

Die Patentabläufe von Original-Biologicals und die Zulassung von Biosimilars führen zu einem Wettbewerb mit teils erheblichen Preisdifferenzen. Durch die bevorzugte Verordnung von Biosimilars können deutliche Einsparungen erzielt und das Gesundheitssystem entlastet werden [3].

Demnach soll der behandelnde Arzt bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt bzw. nach Maßgabe einer wirtschaftlichen Ordnungsweise umgestellt werden. Dies gilt sowohl für die Umstellung des Original-Biologicals auf eines seiner Biosimilars als auch für die Umstellung zwischen Biosimilars untereinander, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

Nach § 40a Absatz 2 AM-RL gelten als **preisgünstige** Biologicals vorrangig solche Arzneimittel, für die ein Rabattvertrag mit der jeweiligen Krankenkasse des Versicherten besteht (Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 und 8a SGB V). Als preisgünstig werden demnach rabattierte Biosimilars sowie rabattierte Original-Biologicals gleichermaßen angesehen.

Deshalb gilt: Für Verordnungen rabattierter Original-Biologicals und Biosimilars ist die Wirtschaftlichkeit grundsätzlich durch § 130a Absatz 8 und 8a SGB V sichergestellt (AM-RL § 40a Absatz 2), die Versorgung mit einem **Rabattarzneimittel** gilt im Falle einer Wirtschaftlichkeitsprüfung somit grundsätzlich als wirtschaftlich.

Der Vertragsarzt kann aus medizinischen und therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen.

Die Rabattverträge der Krankenkassen sind in Ihrem Praxisverwaltungssystem (PVS) hinterlegt. Entsprechende Hinweise sowie die regelmäßige zeitnahe Durchführung der Updates sollten beachtet werden.

Medizinische Bedenken gegen eine Umstellung – unbegründet?

Im Zulassungsverfahren wird belegt, dass ein Biosimilar und das Original-Biological hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität und der Wirksamkeit als gleichwertig anzusehen sind. Daher können Biosimilars – jeweils in den zugelassenen Indikationen – wie das Original-Biological angewendet werden. Bereits 2008 hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in einer Stellungnahme erklärt, dass Biosimilars zu Beginn einer Therapie ebenso zum Einsatz kommen können wie Original-Biologicals [4]. Nach dem aktuellen Leitfaden der AkdÄ (2021) können Biosimilars auch zur Therapiefortführung von bereits mit dem Originalarzneimittel behandelten Patienten verordnet werden. Grundlage für diese erweiterte Empfehlung sind Erkenntnisse aus Studien zum Wechsel von Originalarzneimitteln auf Biosimilars (Switch-Studien). Die vorliegenden Studien zeigen keine Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Art, Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [5].

Vor der Umstellung ist zu prüfen, ob das Alternativarzneimittel zur Behandlung der vorliegenden Erkrankung zugelassen ist. Außerdem sollte eine praxistaugliche Einzeldosisstärke zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf und eine geeignete Darreichungsform (z. B. Applikationssysteme wie Fertigspritze, Pen, Injektor) gewählt werden [5]. Zur Prüfung einer Umstellung kann ein Patientenkontakt zum Facharzt sinnvoll sein, durch den die Einleitung und Überwachung der Therapie erfolgt. Eine Umstellung ist sorgfältig in der Patientenakte zu dokumentieren.

Weitere Unterstützung für eine Umstellung erhalten Sie durch den aktuell überarbeiteten Leitfaden der AkdÄ (<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>) [5] und die "Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars" (<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf>) [6].

Förderung der Adhärenz

Fachlich unbegründete Ängste seitens der Patienten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sind verbreitet und können die Adhärenz und damit den Therapieerfolg gefährden. Bei der Verordnung von Biosimilars, insbesondere bei Umstellungen, ist es daher besonders wichtig, dass der Arzt seine Patienten ausführlich informiert [5]. Das wichtigste Instrument zur Vermeidung sog. Nocebo-Effekte ist dabei eine positive Einstellung des behandelnden Arztes zum verordneten Arzneimittel.

Zur Aufklärung können Patienteninformationen, zum Beispiel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [7] oder der Europäischen Kommission, zum Einsatz kommen [8]. Darüber hinaus findet sich auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts Schulungsmaterial zu biomedizinischen Arzneimitteln [9]. Das behördlich genehmigte Schulungsmaterial (Blaue-Hand-Briefe) kann die Patientenschulung unterstützen.

Patienteninformation der KVBW:

<https://www.kvbawue.de/pdf4068>

Patienteninformation der Kassenärztlichen Bundesvereinigung:

https://www.kbv.de/media/sp/Patienteninformation_Biosimilars.pdf

Patienteninformation der Europäischen Kommission zu Biosimilars:

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643/attachments/1/translations/de/renditions/native>

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial:

<https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html>

Den Einsatz von Biosimilars weiter fördern – Zielvereinbarungen 2023

Für das Verordnungsjahr 2023 wurden mit den gesetzlichen Krankenkassen in Baden-Württemberg für Biosimilars verschiedene Zielvereinbarungen in Form sogenannter Mindestquotenregelungen [10] getroffen (Tabelle 1). Diese betreffen den Arzneimittel-Therapiebereich (AT) 37 (Wachstumsfaktoren für die Bildung roter Blutkörperchen), AT 38 (Wachstumshormone) und die exRW-Bereiche Onkologie und Ovulationsauslöser / Fertilitätsbehandlung.

Die Datenbasis der Zielvereinbarungen sind die Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V (Istwert MDK 2021 / KVBW 1. HJ 2022).

Tabelle 1: Zielvereinbarungen 2023 zum Anteil der Biosimilars (Mindestquotenregelungen, keine Gewähr auf Vollständigkeit)

Wirkstoffgruppe im AT	Kenngroße	Istwert Anteil der AT-Fälle	Zielwert 2023 Anteil der AT-Fälle
Biologicals im AT 37	Anteil Biosimilars an Erythropoietin		
<i>Richtwertgruppen:</i>			
192 Hausärzte (Allgemeinmediziner, Internisten und Praktische Ärzte)		57 %	≥ 60 %
194 FA Innere Medizin, SP Nephrologie		46 %	≥ 50 %
195 FA Innere Medizin, SP Hämato- und Onkologie		61 %	≥ 65 %
Abseamed®; Binocrit®; Epoetin alfa Hexal®; Eporatio®; Retacrit®; Silapo®			

Wirkstoffgruppe im AT	Kenngroße	Istwert Anteil der AT-Fälle	Zielwert 2023 Anteil der AT-Fälle
Biologicals im AT 38	Anteil Biosimilars an Somatotropin		
<i>Richtwertgruppen:</i>			
199 FA für Innere Medizin, SP Endokrinologie		13 %	≥ 20 %
231 Kinderheilkunde (hausärztlich und fachärztlich)		24 %	≥ 30 %
Omnitrope®			

Wirkstoffgruppe im exRW	Kenngroße	Istwert Anteil der AT-Fälle	Zielwert 2023 Anteil der AT-Fälle
Biologicals im exRW 911	Anteil Biosimilars an Pegfilgrastim		
Ziel für alle Richtwertgruppen		81 %	≥ 85 %
Cegfila®; Fulphila®; Grasustek®; Nyvepria®; Pelgraz®; Pelmeg®; Ziextenzo®			
Biologicals im exRW 927	Anteil Biosimilars an Follitropin alfa		
<i>Richtwertgruppen:</i>			
101 FA Frauenheilkunde und Geburtshilfe		53 %	≥ 60 %
Bemfola®; Ovaleap®			

Die in den Tabellen unter den Richtwertgruppen aufgeführten Produkte werden bezüglich der Zielwerterreichung im Rahmen der jeweiligen Kenngröße berücksichtigt. Die Aufzählung der Produkte entspricht der Biosimilarzuordnung der Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 6 SGB V. Biosimilars, die unterjährig auf den Markt kommen, werden ebenfalls berücksichtigt.

Fazit

- Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen gleichwertig zum jeweiligen Original-Biological und können wie dieses eingesetzt werden [5].
- Der verordnende Arzt entscheidet, ob der Patient ein Original-Biological oder ein Biosimilar erhält, denn der Apotheker darf bei Verordnung eines Original-Biologicals kein Biosimilar abgeben (und umgekehrt) – auch nicht bei Vorliegen eines Rabattvertrags. (In der Apotheke dürfen lediglich Bioidenticals gegeneinander ausgetauscht werden [1].)
- Existieren Biosimilars, ist der Wirkstoffname nicht mehr eindeutig in Bezug auf die Präparateauswahl. Eine Wirkstoffverordnung kommt daher nicht infrage.
- Wird ein rabattiertes Biological (Original-Biological oder Biosimilar) verordnet, handelt es sich um eine wirtschaftliche Ordnungsweise (§ 40a AM-RL).
- Wenn medizinische oder therapeutische Gründe dagegensprechen, kann im Einzelfall unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung abgesehen werden. Der Grund der Entscheidung sollte sorgfältig dokumentiert werden.

Literatur

1. Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V zu § 9 Absatz 1 Buchstabe d). https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/Rahmenvertrag_nach_129_Abs.2_SGB_V_vom_01.04.2020_.pdf
2. Sträter B: Biosimilars aus Sicht des Juristen. Dt Ärztebl 2016; 113(9): A 373–6
3. Schwabe, U, Ludwig WD (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag; 2021
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars (09.12.2008). <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf>
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biosimilars. 2. Auflage, Version 1.0, Januar 2021. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars (Stand: 2021). https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Patienteninformation – Biosimilars (Stand: Juli 2019). https://www.kbv.de/media/sp/Patienteninformation_Biosimilars.pdf
8. Europäische Kommission: Was ich wissen sollte über Biosimilars – Informationen für Patienten (Konsensinformationsdokument). <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643/attachments/1/translations/de/renditions/native>
9. Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Schulungsmaterial <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html>
10. Ziele in der Arzneimittelvereinbarung 2023. Verordnungsforum 2023; 64