

Hans-Holger Bleß  
Manuel Recker MSc.  
Sarah Wetzel MSc.

# Evidenzanforderungen für die Substitution von Biosimilars

## Eine Aktualisierung der verfügbaren Evidenz zu Biosimilar Switch-Studien

Anhand der Stellungnahmen zum GSAV wird erkennbar, dass neben anderen Akteuren insbesondere die Ärzteschaft erhebliche Kritik an der geplanten Regelung zur Austauschbarkeit von Biosimilars formuliert. So verweist die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) darauf, dass Biosimilars nicht „durch den Apotheker ohne engmaschige Kontrolle durch den Arzt automatisch substituierbar sind“ [2]. Auch der Bundesrat hat deutliche Vorbehalte gegenüber der Gesetzesänderung formuliert und festgestellt, dass derzeit „valide Daten zur Beurteilung der Auswirkungen der Substitution auf Adhärenz und Therapieergebnisse fehlen“. Zugleich warnt der Bundesrat vor „einem erheblichen Risiko für den Erfolg einer Therapie und die Patientensicherheit“, das mit einer aut-idem-Substitution von Biosimilars einhergehen kann [3]. Der GKV-Spitzenverband begrüßt hingegen die vorgesehene Regelung ausdrücklich und bedauert das verzögerte Inkrafttreten, das für den Verband „auch inhaltlich nicht nachvollziehbar“ ist [4]. Der vorliegende Bericht soll einen Beitrag zur gesundheitspolitischen Diskussion um die Anforderungen an die zugrunde liegende Evidenz für eine etwaige Austauschbarkeit von Biosimilars leisten.

>> Innerhalb der Europäischen Union (EU) erfolgt die Zulassung von Biosimilars durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA). Hierbei wird die Biosimilarität mit dem Referenzarzneimittel auf Basis von Vergleichbarkeitsstudien überprüft. Im Zulassungsprozess erfolgt allerdings keine Überprüfung und Bestätigung einer etwaigen Austauschbarkeit von Biosimilars mit dem Referenzprodukt. In dem gemeinsam von der EMA und der Europäischen Kommission erstellten Leitfaden für medizinische Fachkräfte zu Biosimilars wird unter dem Begriff „Austauschbarkeit“ zwischen dem unter ärztlicher Aufsicht erfolgtem Wechsel und der Substitution unterschieden, die auf Apotheken-Ebene ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt erfolgt [5]. Der Leitfaden verweist darauf, dass „die Entscheidung darüber, ob ein Austausch oder eine Substitution des Referenzarzneimittels mit dem Biosimilar erlaubt ist, [...] auf nationaler Ebene getroffen“ wird, da die „Verantwortlichkeit für die Verschreibungspraktiken [...] im Zuständigkeitsbereich der Mitgliedstaaten“ liegt [5].

Das in Deutschland als nationale Zulassungsbehörde für biologisch hergestellte Arzneimittel zuständige Paul-Ehrlich-Institut (PEI) verweist darauf, dass es in dieser Frage nicht zuständig sei und dass eine Entscheidung durch das nationale Gesundheitssystem getroffen werden müsse. Mit Ausnahme der in Deutschland erlaubten Substitution von Bioidenticals ist die (nicht-ärztliche)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der vorliegende Bericht soll einen Beitrag zur gesundheitspolitischen Diskussion um die Anforderungen an die zugrunde zu legende Evidenz für eine etwaige Austauschbarkeit von Biosimilars auf Apothekenebene leisten.

**Methodik:** Basierend auf dem Biosimilar-Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde eine Aktualisierung und Neubewertung dieser Arbeit vorgenommen. Anhand einer systematischen Literaturrecherche wurde untersucht, wie sich die Biosimilar-Substitution auf die therapeutische Wirksamkeit, Arzneimitteltherapiesicherheit, Pharmakokinetik/-dynamik auswirkt.

**Ergebnisse:** Drei der 35 eingeschlossenen, neu identifizierten Studien verwendeten Studiendesigns mit mehrmaligem Medikationswechsel, welche den methodischen FDA-Standards zur Biosimilar-Austauschbarkeit entsprechen. Der Leitfaden der AkdÄ enthielt keine Switch-Studien, die den von der FDA geforderten Evidenzanforderungen vollständig entsprachen.

**Konklusion:** Die FDA-Anforderungen an die beizubringende Evidenz sind im Wesentlichen auch für die in Deutschland zu untersuchende Fragestellung geeignet. Um die Auswirkungen einer möglichen Substitution auf Apothekenebene zu prüfen, sollten Studien die Biosimilar-Substitution unter realen Versorgungsbedingungen begleitend beforschen.

## Schlüsselwörter

Biosimilars, aut-idem-Substitution, Austauschbarkeit, Evidenzanforderungen, Evidenzbewertung

## Crossref/doi

doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2216

Substitution in keinem der EU-Mitgliedstaaten erlaubt. Der (ärztlich vorgenommene) Wechsel wird jedoch vom PEI als unproblematisch angesehen [6].

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat in ihrem Leitfaden zu Biosimilars auf Basis einer Literaturrecherche die mit Stand vom 15.08.2017 vorliegende Evidenz zum Austausch von Biosimilars dargestellt und bewertet. Während der Wechsel auf Basis der vorliegenden Daten als unproblematisch bewertet wird, lehnt die AkdÄ die automatische Substitution eines Referenzarzneimittels durch Biosimilars ab [7].

Der ärztlich vorgenommene Wechsel ist nach Auffassung der AkdÄ mit dem Zulassungsverfahren hinreichend evidenzbasiert, da er auf dem Nachweis der gleichen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur Referenzarznei basiert. Zur automatischen Substitution folgert die AkdÄ, dass „valide Daten zur Beurteilung der Effekte der Substitution auf Adhärenz und Therapieergebnis [fehlen]“ [7]. Hinsichtlich der Frage der Substituierbarkeit wurde im Rahmen dieses Reviews eine Aktualisierung und Neubewertung des AkdÄ-Leitfadens vorgenommen.

## Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen Regelungsauftrag für die Austauschbarkeit von Biosimilars erteilt. Der G-BA soll nach den Regelungen des GSAV in der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) nach § 92 SGB V innerhalb eines Jahres nach Inkrafttreten des Gesetzes Feststellungen zur Austauschbarkeit von Biosimilars unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit beschließen. Nach Ablauf von drei Jahren soll der G-BA in der AM-RL Regelungen zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken treffen. Der Gesetzgeber stellt in der Gesetzesbegründung klar, „dass es um die Beurteilung der Austauschbarkeit von Biosimilars zum jeweiligen Referenzarzneimittel geht“ [1]. Die Überprüfung der Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander ist demnach nicht Gegenstand des Auftrages an den G-BA. Sobald der G-BA die Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel festgestellt hat, greift die Verpflichtung der Apotheker zu einer Substitution (aut-idem) nach § 129 SGB V, die bislang nur für wirkstoffidentische Generika sowie Bioidenticals galt. Innerhalb der drei Jahre sollen nach Willen des Gesetzgebers „wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden“.

## Das Konzept der FDA

Anders als bei der EMA ist bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) ein unabhängiges zweistufiges Zulassungsverfahren für Biosimilars verankert. Die eigentliche Zulassung erfolgt über den Nachweis der Biosimilarität. In einem zweiten unabhängigen Schritt kann jedoch auch der Status der „Interchangeability“ verliehen werden, was bei entsprechender Regelung der einzelnen Bundesstaaten die Erlaubnis der Substitution auf Apotheken-Ebene beinhaltet.

Zu den Anforderungen an die vorzulegende Evidenz für die automatische Substitution von Biologicals hat die FDA im Mai 2019 eine Richtlinie verabschiedet [8]. Mit Stand Oktober 2019 ist der Status der Austauschbarkeit jedoch noch keinem Biosimilar zuerkannt worden.

Die methodischen Anforderungen an die vorzulegende Evidenz richten sich dabei an drei Punkten aus, von denen die ersten beiden über die Zulassung als Biosimilar bereits beantwortet wurden:

- Das biologische Produkt ist dem Referenzprodukt biosimilar
- Es ist zu erwarten, dass bei jedem Patienten das gleiche klinische Ergebnis wie beim Referenzprodukt erzielt wird
- Bei einem Produkt, das mehrmals an eine Person verabreicht wird, erhöht sich das Risiko in Bezug auf die Sicherheit oder verminderte Wirksamkeit durch den Wechsel des Produkts und des Referenzprodukts nicht

Als Studiendesign fordert die Food and Drug Administration, nach einer Einführungsphase, in der die Behandlung mit dem Referenzprodukt stattfindet, eine Randomisierung in zwei Studienarme vorzunehmen. Hierbei ist die Weiterbehandlung mit dem Referenzprodukt mit dem mehrmaligen Wechsel zu vergleichen. Dabei ist zu beachten, dass eine ausreichende Dauer der Einführungsphase in Hinblick auf eine solide Baseline in Abhängigkeit von den Studienzielen gewährleistet ist. Im Switcharm müssen mindestens drei Switches enthalten sein, wobei der letzte vom Referenzprodukt zum vorgeschlagenen austauschbaren Produkt führen sollte.

Als Endpunktkategorien sind Pharmakokinetik/-dynamik (PK/PD), Immunogenität und Sicherheit zu untersuchen. Ergänzend können Wirksamkeitsendpunkte berichtet werden. Für pharmakokinetische Daten sind validierte Assays zu verwenden. Als Validierungsstudie dient dabei die dem Biosimilaritätsnachweis zugrunde liegende Studie mit vergleichbaren Ergebnissen für Biosimilar und Referenzprodukt.

Die vergleichende Bewertung sollte dann während der letzten Expositionsperiode erfolgen, nach angemessener Auswaschperiode von mindestens drei oder mehr Halbwertszeiten [8].

## Übertragbarkeit auf Deutschland

Im Rahmen der Bewertung von Interventionen durch die Selbstverwaltung sind die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin (EbM) konsentierter Standard. Die seit vielen Jahren vom IQWiG und vom G-BA praktizierte Anwendung der internationalen Standards der EbM wurde stets mit dem Schutz der Patienten vor potenzieller Schädlichkeit bzw. mangelnder Wirksamkeit einer Intervention verargumentiert. Der Stellenwert dieses Prinzips wird auch daran deutlich, dass der G-BA sich in seiner Verfahrensordnung selbst dazu verpflichtet hat, „den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten

Medizin“ zu ermitteln. Es liegen keine erkennbaren Gründe dafür vor, diese Grundsätze bei der Entscheidung zur Substituierbarkeit von Biologicals nicht anzuwenden. Vielmehr sind bei der Überprüfung der potenziellen Schädlichkeit einer geplanten Maßnahme grundsätzlich die gleichen strengen Anforderungen zu stellen, die z. B. im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden.

## Detaillierte FDA-Vorschläge für Studiendesign

Grundsätzlich sind die Anforderungen der FDA auch zur Beurteilung der Austauschbarkeit von Biologicals gegenüber dem Referenzpräparat in Deutschland geeignet. Das geforderte Studiendesign ist hinreichend und notwendig, um die Frage nach der Unbedenklichkeit eines mehrmaligen Wechsels zwischen Referenzprodukt und Biosimilar zu beantworten.

Abweichend von den in Deutschland üblichen Anforderungen an die Patientenrelevanz von Endpunkten werden bei der Überprüfung der automatischen Austauschbarkeit pharmakokinetische oder -dynamische Endpunkte betrachtet, die hier üblicherweise als Surrogatendpunkte eingestuft werden. Hintergrund ist jedoch die hohe Sensitivität pharmakokinetischer/-dynamischer Parameter für den Austausch, die auch bei der Überprüfung der Biosimilarität maßgeblich ist. Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte werden hingegen als weniger sensitiv eingeschätzt und haben lediglich eine unterstützende Funktion bei der Bewertung.

Trotz nachzuweisender Unbedenklichkeit des mehrfachen Wechsels zwischen Referenzpräparat und Biosimilar sind die Auswirkungen auf die Adhärenz und den Therapieerfolg einer automatischen Substitution auf Apothekenebene unter kontrollierten Studienbedingungen nicht sinnvoll zu erheben. Auch denkbare Nocebo-Effekte, d.h. unerwünschte Ereignisse allein aufgrund einer negativen Erwartungshaltung des Patienten, sollten in die Betrachtung einbezogen werden. Notwendig hierfür sind letztlich Daten aus dem Versorgungsalltag. Diese wiederum wären erst bei einer Implementierung der aut-idem-Substitution zu erheben. Eine Forderung nach entsprechender Evidenz vor Implementierung der vorgesehenen Regelungen zur automatischen Substitution würde die gesetzliche Intention konterkarieren. Allein vor diesem Hintergrund muss von einer entsprechenden Forderung Abstand genommen werden. Dennoch ist zu fordern, dass die Umsetzung der aut-idem-Regelung für geeignete Biosimilars mit entsprechenden Versorgungsforschungsstudien begleitet wird. Hierzu wäre es zielführend, die Substitution zunächst regional begrenzt einzuführen und zu evaluieren.

## Übertragbarkeit auf andere Indikationsgebiete

Für den FDA-Status „Interchangeability“ ist eine Extrapolation auf andere Indikationen grundsätzlich zulässig, muss aber wissenschaftlich begründet werden. Diese Forderung entspricht im Wesentlichen den Zulassungsanforderungen für Biosimilars. Dort erfolgt der Verzicht auf zusätzliche Studien für andere Indikationen, wenn

1. anhand von Sicherheits-, Wirksamkeits- und Immunogenitäts-Daten in einer der zugelassenen Indikationen nachgewiesen wurde, dass keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen und
2. der relevante Wirkmechanismus bzw. die an der extrapolierten Indikation beteiligten Rezeptoren die gleichen sind.

Unter der Voraussetzung, dass die Extrapolation auf andere In-

dikationsgebiete im Rahmen der Zulassung überprüft und bestätigt wurde, sollten für die Austauschbarkeit keine separaten Nachweise gefordert werden.

Hieraus ergeben sich folgende grundsätzliche Anforderungen an die Evidenz zur automatischen Austauschbarkeit von Biosimilars:

1. Randomisiert, kontrolliertes Studiendesign
2. Fragestellung der Studie muss der geplanten Intervention entsprechen
3. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf weitere von der Zulassung umfasste Indikationen kann basierend auf den Entscheidungen der Zulassungsbehörde zur Extrapolation beruhen
4. Die Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte kann in begründbaren Fällen aufgrund der höheren Sensitivität anhand geeigneter Surrogatparameter bewertet werden
5. Studien sollten in Hinblick auf etwaige Auswirkungen auf die Adhärenz durch Real-World-Evidence (RWE) ergänzt werden

## Recherche und Bewertung vorhandener Evidenz

Basierend auf dem Leitfaden der AkdÄ wird im Folgenden die Aktualisierung und Neubewertung dieser Arbeit vorgestellt. Zu diesem Zweck wurde für die systematische Literaturrecherche folgende Fragestellung untersucht: Wie wirkt sich die Substitution von Referenzarzneimitteln mit Biosimilars oder die Substitution von Biosimilars mit anderen Biosimilars aus in Hinblick auf die therapeutische Wirksamkeit, Arzneimittelsicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik? Die Forschungsfrage wurde bewusst weiter gefasst, um sämtliche verfügbare Studien mit Medikationswechseln von Biologika in der Datenbanksuche zu identifizieren und durch Anwendung der FDA-Kriterien im Rahmen der Evidenzbewertung einzugrenzen.

### Suchprozess, Auswahl und Datenextraktion

Die Suchstrategie richtete sich nach den Grundsätzen des PRISMA-Statements [9]. Die Datenbank PubMed wurde systematisch durchsucht nach Studien, die nach dem 15.08.2017 publiziert wurden. Die Suchsyntax verwendete unter anderem die MeSH-Terms „biosimilar pharmaceuticals“, „drug substitution“ und „therapeutic equivalency“ und Stichwörtern, die einen Medikamentenwechsel im Studienaufbau anzeigten (cross-over, switch). Ausgewählt wurden Humanstudien mit vergleichendem Design, welche den ein- oder mehrmaligen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar oder zwischen verschiedenen Biosimilars untersuchten. Anschließend erfolgte die Extraktion relevanter Endpunkte der selektierten Studien (Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, unerwünschte Ereignisse).

### Evidenzbewertung der Suchergebnisse

Sowohl die von der AkdÄ im Rahmen der Literaturrecherche als auch die im Rahmen der Aktualisierung gefundenen Studien wurden anhand eines Evidenzrasters in Anlehnung an die Anforderungen der FDA auf ihre Eignung hin überprüft, die Unbedenklichkeit des Austausches zwischen Referenzprodukt und Biosimilar zu bewerten. Die Kriterien Studienaufbau, Switch versus Non-Switch, Definition der Kontrollgruppe und Anzahl der Medikationswechsel wurden auf die Suchergebnisse angewendet, um Studien zu identifizieren, welche die größte Kongruenz mit den Vorgaben der FDA aufwiesen.

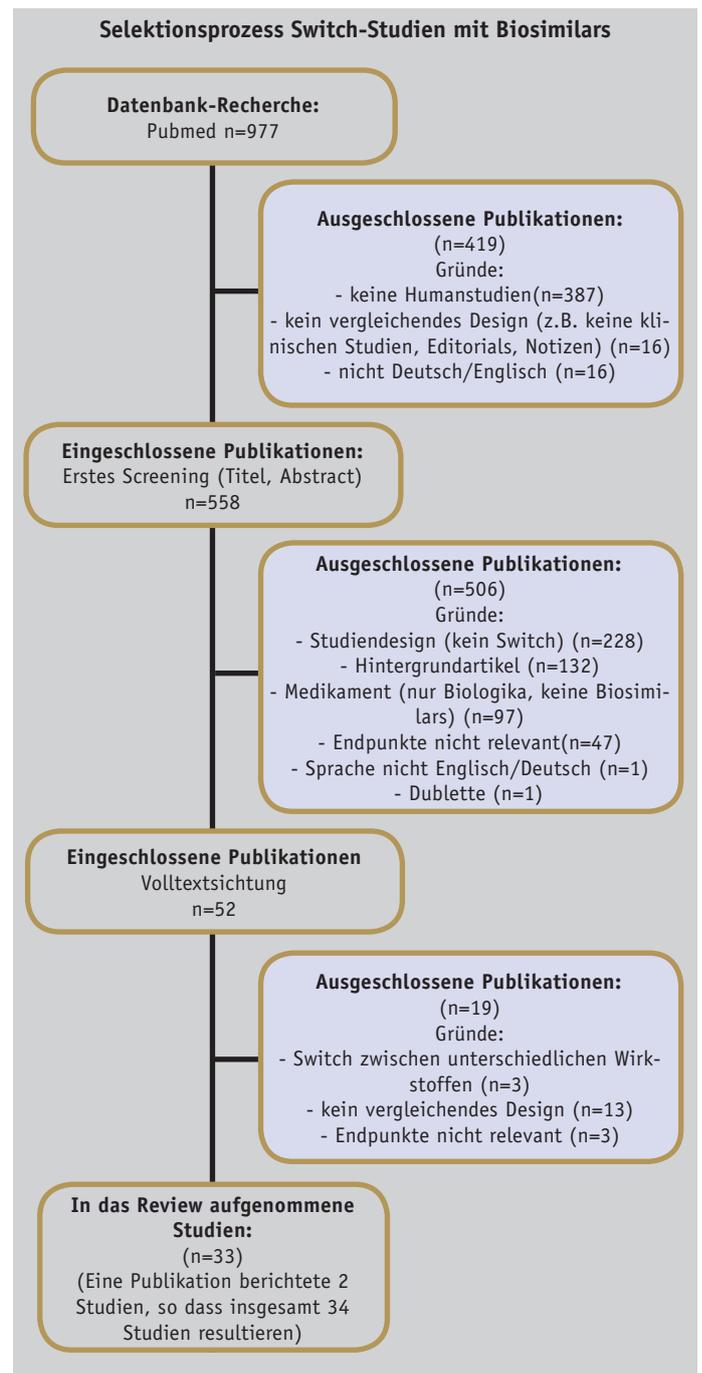


Abb. 1: Selektionsprozess Switch-Studien mit Biosimilars.

### Aktualisierte Literaturrecherche

Die im Rahmen der Aktualisierung eingeschlossenen 35 Studien (Abb. 1) enthielten 15 randomisierte kontrollierte Studien (Abb. 2). Dieses Studiendesign entspricht der Grundvoraussetzung der FDA-Evidenzanforderungen zur automatischen Austauschbarkeit von Biosimilars.

Eine weitere FDA-Anforderung zum Nachweis der Austauschbarkeit ist die Untersuchung eines Medikamentenwechsels von Referenzprodukt und Biosimilar im Hinblick auf Sicherheit, veränderte Wirksamkeit, Immunogenität und PK/PD-Parameter im Vergleich zur konstanten Behandlung mit dem Referenzprodukt. Dazu rät die FDA zur Verwendung von Studien mit Switch-Design, bestehend aus einem kontrollierenden Studienarm, in dem die Studienteilnehmer

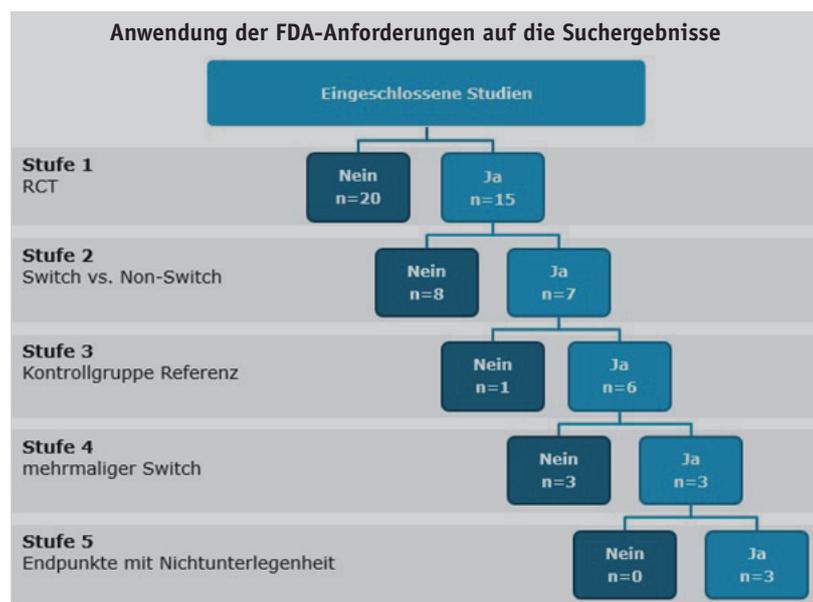


Abb. 2: Anwendung der FDA-Anforderungen auf die Suchergebnisse.

kontinuierlich mit dem Referenzmedikament behandelt werden, und mindestens einem anderen Studienarm, der mehrfache Wechsel zwischen der Behandlung mit Referenzprodukt und Biosimilar beinhaltet [8].

Unter den 15 RCT-Studien konnten sieben Studien identifiziert werden, welche sowohl einen Switch-Arm enthielten als auch einen Studienarm mit konstanter Behandlung [10-16].

Laut Empfehlung der FDA sollte der Kontroll-Studienarm eine konstante Behandlung mit dem Referenzprodukt verwenden. Sechs Studien entsprachen diesem Kriterium und untersuchten den Switch-Arm im Vergleich zur dauerhaften Behandlung mit dem Referenzprodukt.

Des Weiteren empfiehlt die FDA mindestens zwei Expositionszeiträume, sowohl für Referenzprodukt als auch für das Biosimilar (d. h. mindestens drei Wechsel zwischen den zwei Produkten). Von den sieben Studien wiesen drei Studien einen solchen mehrmaligen Switch auf (Blackwell et al. [10], Blauvelt [11], Gerdes et al. [13]). Die Studie von Blackwell et al., Blauvelt et al. und die von Gerdes et al. analysierte EGALITY-Studie werden im Folgenden näher erläutert.

### Blackwell et al. Studie

In einer vierarmigen RCT-Studie untersuchten Blackwell et al. die Auswirkungen einer alternierenden Behandlung mit dem Filgrastim-Biosimilars EP2006 „Zarzio“ und dem Referenzprodukt „Neupogen“ [10]. Eingeschlossen wurden 218 Patientinnen mit Brustkrebs in neoadjuvanter myelosuppressiver Chemotherapie. Diese wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Studienarme randomisiert (siehe Abb. 3). Zwei Studienarme erhielten über die gesamte Studiendauer entweder das Biosimilar „Zarzio“ oder das Referenzprodukt „Neupogen“. Die Studienteilnehmerinnen der zwei anderen Arme erhielten eine abwechselnde Behandlung mit Referenzprodukt und Biosimilar (beginnend mit dem Referenzprodukt oder mit dem Biosimilar) pro Periode.

Die primären Endpunkte der Studie verglichen die Studienarme hinsichtlich Wirksamkeit, PD/PK (absolute Neutrophilenzahl), Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) und Immunogenität. Die Studie

enthielt sechs Zyklen mit jeweils fünf Medikationswechseln in den Studienarmen mit Switch.

Die Studienergebnisse belegten, dass in beiden Switch-Gruppen zwar insgesamt 3,4% (n=3) mehr febrile Neutropenien (FN) auftraten als im Vergleichsarm mit Referenzproduktbehandlung (n=0), sich insgesamt jedoch eine Nicht-Unterlegenheit des Biosimilars EP2006 für das Auftreten von FN feststellen ließ. In der Gesamtheit wurde nur ein Studienteilnehmer des Switch-Studienarms im sechsten Zyklus aufgrund von FN hospitalisiert. Nebenwirkungen wurden in ähnlicher Größenordnung sowohl von Studienteilnehmern der Referenzgruppe berichtet (39,2%) als auch von Studienteilnehmern der Switch-Arme (42,1%).

Muskoskeletale Störungen nach der Filgrastim-Therapie berichteten 39,2% (Referenzprodukt) und 35,5 % (Biosimilar) der Studienteilnehmer. 33,3% bzw. 30,8% der Studienteilnehmer (Referenzprodukt bzw. Switch-Studienarm) gaben an unter Knochenschmerzen zu leiden. Zudem ließen sich weder für Sicherheits-Endpunkte noch für andere Wirksamkeit- und Immunogenitätsparameter klinisch relevante Unterschiede feststellen zwischen den Studienteilnehmern beider Switch-Arme und den Studienteilnehmern in konstanter Behandlung.

### ADACCESS-Studie (Blauvelt et al.)

Die zweite Studie, die an die FDA-Evidenzanforderungen zur Austauschbarkeit angelehnt ist, ist die Adalimumab-Biosimilar Zulassungsstudie von Blauvelt et al. Diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie bildet den vierfachen Wechsel zwischen dem Adalimumab-Originator („Humira“) und dem Biosimilar GP2017 („Hyrimoz“) ab.

Nach einer sechsmonatigen Auswaschperiode wurden die Patienten 1:1 randomisiert und erhielten subkutan entweder eine Initialdosis des Referenzprodukts oder des Biosimilars. Im ersten Studienabschnitt erfolgte im zweiwöchigen Rhythmus eine 40 mg Dosis bis zur 15. Woche (siehe Abb. 4). Patienten, die im ersten Studienzeitraum eine  $\geq 50\%$ ige Verbesserung der PASI-Skala (Psoriasis Area and Severity Index) zeigten, wurden erneut im Verhältnis 2:1 randomisiert. Diese Patienten erhielten im zweiten Studienabschnitt (Woche 17-35) entweder weiterhin eine Behandlung mit dem Produkt des ersten Studienabschnitts (Kontrollgruppe) oder wechselten dreimalig für jeweils sechs Wochen zwischen Referenzprodukt und Biosimilar. Im letzten Studienabschnitt der Verlängerungsphase erhielten alle Patienten wieder die im ersten Studienabschnitt zugewiesene Medikation.

Die Studie bestätigte die Biosimilarität von GP2017 zum Adalimumab-Referenzprodukt durch vergleichbare Sicherheits-, Wirksamkeits- und PK/PD-Parametern in der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Es konnten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich Immunogenität und Sicherheit zwischen Referenzprodukt und Biosimilar festgestellt werden, weder unter Studienteilnehmern mit mehrfachen Medikationswechseln noch unter Studienteilnehmern mit konstanter Referenzprodukt bzw. Biosimilar-Behandlung.

### EGALITY-Studie (Gerdes et al.)

Die dritte Studie, welche die Anforderungen der FDA bezüglich „Interchangeability“ umfänglich erfüllt (mit Ausnahme der Unter-

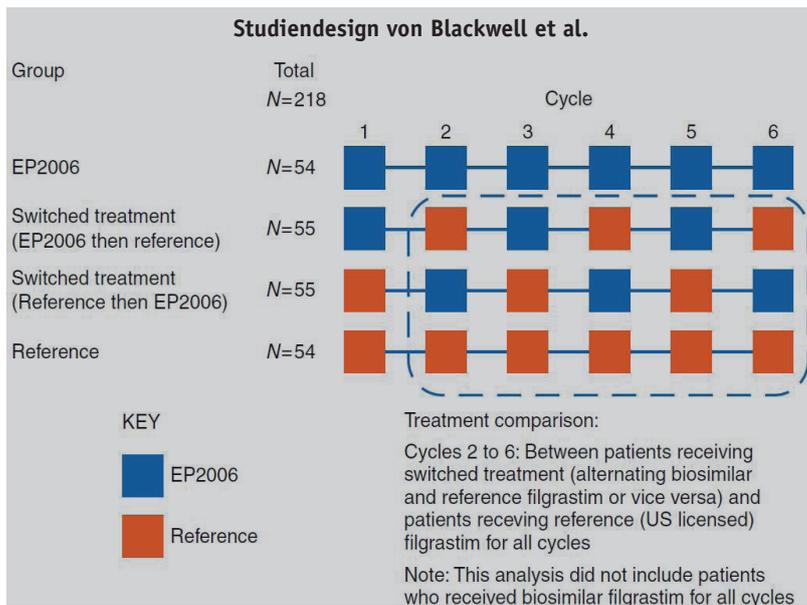


Abb. 3: Studiendesign von Blackwell et al. (2017).

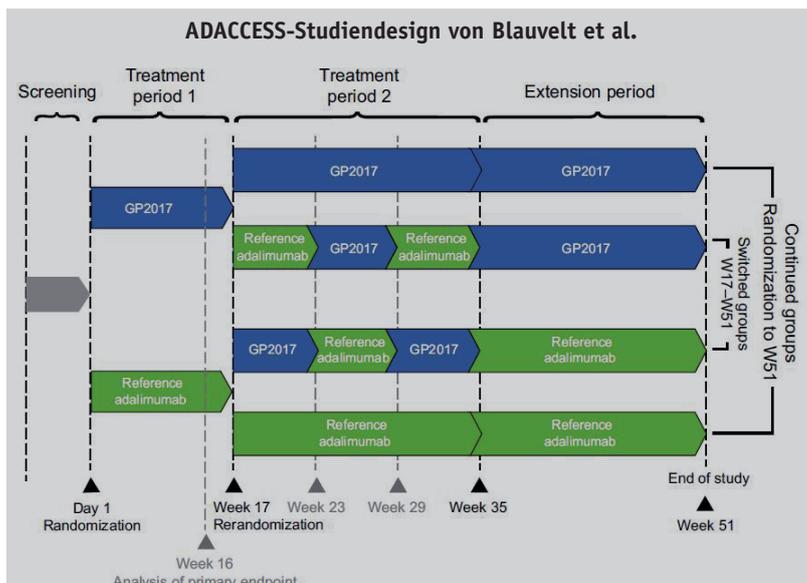


Abb. 4: ADAACCESS-Studiendesign von Blauvelt et al. (2018).

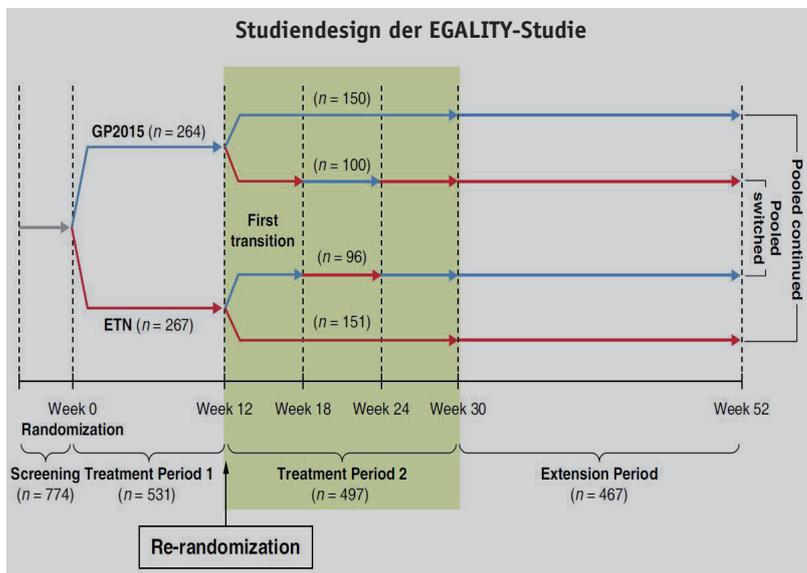


Abb. 5: Studiendesign der EGALITY-Studie (Gerdes et al. 2017).

suchung von PD/PK-Parametern), ist die EGALITY Studie, welche von Griffith et al. [17] durchgeführt und von Gerdes et al. hinsichtlich Auswirkungen multipler Medikationswechsel analysiert wurde. Diese Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie beforstete den multiplen Wechsel zwischen dem Etanercept Biosimilar GP2015 und dem Referenzprodukt ETN „Enbrel“. Die Studie wurde multizentrisch in 11 europäischen Ländern und Südafrika durchgeführt und schloss 531 Patienten mit chronischer Schuppenflechte ein, welche bereits eine Lichttherapie oder systemische Psoriasisstherapie erhalten hatten. Innerhalb der ersten Studienperiode verabreichten sich die Studienteilnehmer nach vorheriger Randomisierung selbstständig zweimal pro Woche entweder das Referenzarzneimittel oder das Biosimilar. Studienteilnehmer, die nach den ersten 12 Wochen der Studie eine  $\geq 50\%$ ige Verbesserung der von Psoriasis betroffenen Körperfläche zeigten, wurden erneut randomisiert. Die weitere Behandlung im zweiten Studienzeitraum erfolgte entweder mit dem Medikament, welches im ersten Studienzeitraum verabreicht wurde, oder mit einem dreimaligen Medikationswechsel zwischen Biosimilar und Referenzprodukt (siehe Abb. 5).

Die Studienergebnisse zeigten einen ähnlichen Behandlungsverlauf unter den Studienteilnehmern mit konstanter Behandlung und denen mit mehrmaligem Biosimilar-Referenzproduktwechsel. Die Inzidenz von Nebenwirkungen verhielt sich annähernd gleich (36,7% Switch-Studienarme (aggregiert) vs. 34,9% konstante Behandlung). Diese Studie zeigt beispielhaft, dass ein multipler Medikationswechsel zwischen Etanercept Biosimilar und dem Etanercept Referenzprodukt mittelfristig keine signifikanten Auswirkungen auf klinische Parameter besitzt.

Sowohl die Studien von Blackwell et al. und Blauvelt et al. sowie die EGALITY-Studie entsprechen durch das verwendete Studiendesign mit mehrmaligem Medikationswechsel dem Standard, den die FDA in ihren Richtlinien postuliert.

### Evidenzbewertung der Studien des AkdÄ-Leitfadens

Von den 59 im AkdÄ-Leitfaden eingeschlossenen Switch-Studien wiesen 44 Studien ein RCT-Studiendesign auf (siehe Abb. 6).

Bei Kontrolle auf die weiteren FDA-Kriterien für eine unbedenkliche Biosimilar-Substitution besaßen nur acht RCT ein Design mit einem kontrollierenden Studienarm und einem Switch-Arm. In vier dieser Studien bestand der Kontrollarm aus einer Biosimilarbehandlung. Die anderen vier Studien erfüllten die Evidenzanforderungen der FDA indem sie die Studienteilnehmer des Kontrollarms mit dem Referenzprodukt behandelten.

Im Vergleich zur aktualisierten Literaturrecherche berichtete der Leitfaden der AkdÄ keine Studien, die den von der FDA geforderten Evidenzanforderungen vollständig entsprachen. Vier Studien erfüllten zwar wesentliche FDA-Kriterien für einen unbedenklichen Austausch, un-

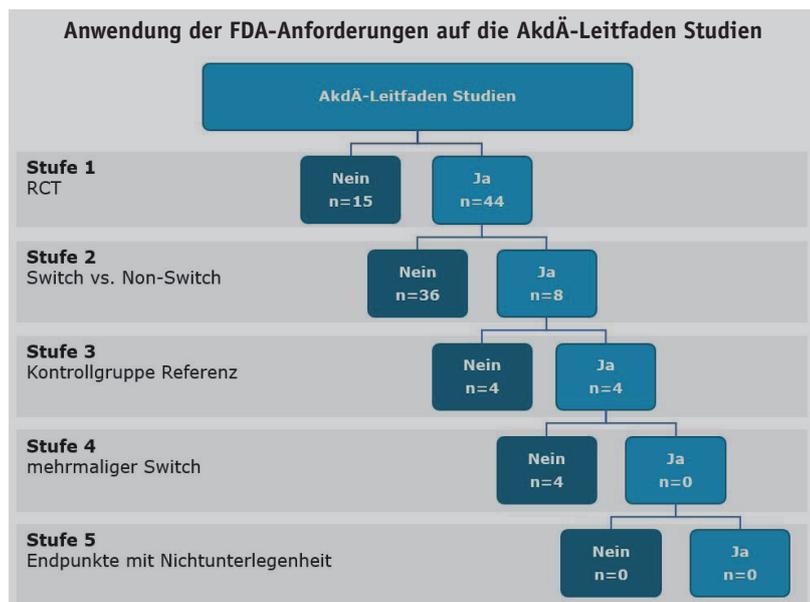


Abb. 6: Anwendung der FDA-Anforderungen auf die AkdÄ-Leitfaden Studien.

tersuchten jedoch lediglich den einmaligen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar.

### Real-World-Evidenz

Eine der im AkdÄ-Leitfaden aufgeführten Studien entspricht zwar nicht den Evidenzanforderungen der FDA, liefert dafür aber im RCT-Design nicht abbildbare Evidenz aus dem Real-World-Setting. Die dänische, nationale DANBIO-Kohortenstudie untersuchte die automatische, nicht-ärztliche Substitution vom Infliximab Referenzprodukt mit entsprechendem Biosimilar [18]. Die Studie schloss 802 Teilnehmer mit arthritischen Erkrankungen ein und erhob Wirksamkeitsparameter als Endpunkte. Adhärenzparameter wurden im Zuge der Studie nicht untersucht. Mithilfe des DANBIO-Registers wurden die Studienteilnehmer regelmäßig auf ihre Krankheitsaktivität vor, während und nach dem Wechsel auf das Biosimilar überwacht. Diese Studie konnte sowohl eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars als auch eine mit dem Referenzarzneimittel vergleichbare Drop-out-Rate feststellen.

Zudem publizierten die Autoren im Jahr 2019 eine ähnliche Folgestudie auf Grundlage der DANBIO-Registerdaten [19]. Die Studie ähnelte im Studienaufbau und der Intervention der Studie aus dem Jahr 2017. Insgesamt schloss die Studie 2.091 Studienteilnehmer ein und untersuchte klinische Parameter und den Behandlungserfolg der Studienteilnehmer mit Biosimilar-Umstellung und konstanter Referenzprodukt-Behandlung. Als Grund für Medikamentenwechsel der Switch-Gruppe zum Referenzprodukt benannten die Autoren patientenbezogene Faktoren und unspezifische Medikamentenwirkungen.

Aufgrund der wenig sensitiven Wirksamkeitsendpunkte und der nicht untersuchten Auswirkungen auf die Adhärenz der Patienten beantwortet diese Studie dennoch nicht die relevanten Fragen zur Auswirkung von Substitution auf Apothekenebene.

### Fazit und Empfehlungen

Mit dem GSAV beauftragt der Gesetzgeber den G-BA zur Ermittlung wissenschaftlicher Grundlagen für die Austauschbarkeit von

Biosimilars in Bezug auf deren Referenzprodukt. Darauf aufbauend soll der G-BA im Einzelfall die Möglichkeit der Substitution eines Referenzproduktes durch ein Biosimilar auf Apothekenebene beschließen. Ausdrücklich regelt der neue § 129 SGB V die „Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel“, die Fragestellung der Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander ist somit nicht durch die Regelung des GSAV adressiert. Im Gegensatz zum Wechsel vom Referenzarzneimittel zum Biosimilar sind für den (multiplen) Medikationswechsel zwischen verschiedenen Biosimilars untereinander bislang keine Studien verfügbar, welche die Auswirkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Adhärenz von Patienten untersuchen [20]. Aus der im GSAV vorgenommenen Differenzierung wird weiterhin deutlich, dass der Nachweis der Substituierbarkeit produktbezogen erfolgen muss und nicht von einem Biosimilar auf andere geschlossen werden kann. Die Substituierbarkeit von Bioidenticals untereinander ist hiervon unbenommen.

Für die Bewertung von Interventionen durch die Selbstverwaltung der GKV sind die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin konsentierter Standard. So hat sich der G-BA in seiner Verfahrensordnung verpflichtet, „den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin“ zu ermitteln. Es liegen keine erkennbaren Gründe dafür vor, diese Grundsätze bei der Entscheidung zur Substituierbarkeit von Biologicals nicht anzuwenden. Vielmehr sind bei der Überprüfung der potenziellen Schädlichkeit einer geplanten Maßnahme grundsätzlich die gleichen strengen Anforderungen zu stellen, die z. B. im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden.

Anders als in Europa, wo die Entscheidung zur etwaigen Substituierbarkeit in der Verantwortung der Mitgliedstaaten liegt, wird die Frage der Substituierbarkeit von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Rahmen eines gesonderten Zulassungsverfahrens geregelt. Die dort verankerten Anforderungen an die beizubringende Evidenz sind im Wesentlichen auch für die in Deutschland zu untersuchende Fragestellung geeignet. Wesentliches Element ist dabei die Notwendigkeit, im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie den mehrfachen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar gegenüber der kontinuierlichen Therapie mit dem Referenzprodukt zu untersuchen. Studien, die lediglich den einmaligen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar untersuchen, behandeln eine abweichende Intervention, als vom GSAV intendiert ist. Solche Studien entsprechen nicht der in der evidenzbasierten Medizin üblichen Verwendung des PICO-Schemas, wie es beispielsweise bei Cochrane-Reviews angewendet wird. Das von der FDA geforderte Studiendesign erlaubt indes eine zuverlässige vergleichende Bewertung der beiden relevanten Therapieregime.

Die Recherche ergab drei Studien, die diese Anforderungen erfüllen, wenngleich weitere Anforderungen der FDA nur durch eine detailliertere Bewertung der Studien zu überprüfen sind. Mit den vorhandenen Studien wird allerdings die Realisierbarkeit der Anforderungen der evidenzbasierten Medizin auf die vorliegende Fragestellung bestätigt. Allerdings können mögliche Auswirkungen auf die Adhärenz der Patienten oder ein denkbarer Nocebo-Effekt in diesem Design nicht sinnvoll untersucht werden. Ein etwaiger Beschluss zur Substitution auf Apothekenebene sollte daher immer den Auftrag an die Selbstverwaltung beinhalten, diese Maßnahme

unter realen Versorgungsbedingungen begleitend zu beforschen. Vor dem Hintergrund, dass auch international keine relevanten Erfahrungen mit der vom Gesetzgeber geplanten Intervention vorliegt, wäre eine zunächst regional begrenzte Einführung der neuen Regelung zielführend. <<

## Literatur

1. Drucksache des Deutschen Bundestages 19/10681 (2019): Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2019): Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). In: [https://www.kbv.de/media/sp/2019\\_04\\_09\\_GSAV\\_KBV\\_Stellungnahme\\_Regierungsentwurf.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/2019_04_09_GSAV_KBV_Stellungnahme_Regierungsentwurf.pdf) [abgerufen am 5. November 2019]
3. Bundesärztekammer (2019): Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). In: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/GSAV\\_RefE.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/GSAV_RefE.pdf) [abgerufen am 5. November 2019]
4. GKV-Spitzenverband (2019): Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 03.04.2019 zum Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). In: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/p\\_stellungnahmen/190403\\_Stn\\_GKV-SV\\_GE\\_GSAV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/p_stellungnahmen/190403_Stn_GKV-SV_GE_GSAV.pdf) [abgerufen am 5. November 2019]
5. European Medicines Agency (2019): Biosimilars in der EU - Leitfaden für medizinische Fachkräfte. In: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf) [abgerufen am 5. November 2019]
6. Paul Ehrlich Institut (2017): Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. In: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoeper/monoklonale-antikoeper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html> [abgerufen am 5. November 2019]
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017): Leitfaden „Biosimilars“. In: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf> [abgerufen am 5. November 2019]
8. US Food and Drug Administration. (2017): Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry. Abrufbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf> [abgerufen am 5. November 2019]
9. Moher, D./Liberati, A./Tetzlaff, J./Altman, D. G. (2009): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. In: *Annals of internal medicine*, 151(4), 264-269
10. Blackwell, K., Gascon, P., Krendyukov, A., Gattu, S., Li, Y., Harbeck, N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy.
11. Blauvelt, A., Lacour, J. P., Fowler Jr, J. F., Weinberg, J. M., Gospodinov, D., Schuck, E., ... & Leonardi, C. L. (2018). Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP 2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *British Journal of Dermatology*, 179(3), 623-631.
12. Cohen, S. B., Alonso-Ruiz, Alberto, Klimiuk, Piotr A, Lee, Eric C, Peter, Nuala, Sonderegger, Ivo, Assudani, Deepak. (2018). Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study (Vol. 77).
13. Gerdes, S., Thaçi, D., Griffiths, C. E. M., Arenberger, P., Poetzl, J., Wuertth, G., ... & Woehling, H. (2018). Multiple switches between GP 2015, 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(3), 420-427.
14. Smolen, J. S., Choe, J. Y., Prodanovic, N., Niebrzydowski, J., Staykov, I., Dokoupilova, E., ... & Ciferska, H. (2018). Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(2), 234-240.
15. von Minckwitz, G., Colleoni, M., Kolberg, H.-C., Morales, S., Santi, P., Tomasevic, Z., ... Hanes, V. (2018). Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(7), 987-998.
16. Weinblatt, M. E., Baranaukaite, Asta, Dokoupilova, Eva, Zielinska, Agnieszka, Jaworski, Ja-nusz, Racewicz, Artur, Pileckyte, Margarita, Jedrychowicz-Rosiak, Krystyna, Baek, Inyoung, Ghil, Jeehoon. (2018). Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results (Vol. 70).
17. Griffiths, C. E. M., Thaçi, D., Gerdes, S., Arenberger, P., Pulka, G., Kingo, K., ... & Woehling, H. (2017). The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP 2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 176(4), 928-938.
18. Glinborg, B., Sørensen, I. J., Loft, A. G., Lindegaard, H., Linauskas, A., Hendricks, O., ... & Klarlund, M. (2017). A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1426-1431.
19. Glinborg, B., Loft, A. G., Omerovic, E., Hendricks, O., Linauskas, A., Espesen, J., ... & Chrysidis, S. (2019). To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(2), 192-200.
20. Cohen, S. B., Alonso-Ruiz, Alberto, Klimiuk, Piotr A, Lee, Eric C, Peter, Nuala, Sonderegger, Ivo, Assudani, Deepak. (2018). Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study (Vol. 77).

## Evidence assessment for biosimilar substitution – an update of available evidence from biosimilar switching studies

**Background:** This report aims to contribute to the health policy discussion surrounding evidence requirements for a possible interchangeability of biosimilars.

**Methods:** Based on the AkdÄ biosimilar guide, an update and reassessment of this work was undertaken. Based on a systematic literature search, it was examined how the biosimilar substitution affects the therapeutic efficacy, drug safety, pharmacokinetics / dynamics.

**Results:** Three out of the 35 newly identified studies included study designs with multiple medication switches that meet FDA's methodological standards for biosimilar interchangeability. The AkdÄ guideline did not include switch studies that fully met the FDA-required evidence requirements.

**Conclusion:** The FDA evidence requirements for biosimilar substitution are to a great extent also suitable for examining the health policy question of interest in the German context. In order to examine a possible substitution at the pharmacy level, studies should investigate the biosimilar substitution using real-world-evidence.

### Keywords

biosimilars, aut-idem regulation, interchangeability, evidence requirements, evidence assessment

### Autorenerklärung

Die Autoren sind beim Institut für angewandte Versorgungsforschung inav GmbH tätig. Das Konzept wurde mit finanzieller Unterstützung von Pro Generika erstellt.

### Zitationshinweis

Bleß, H., Recker, M., Wetzel, S.: „Evidenzanforderungen für die Substitution von Biosimilars“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 66-73, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2216

### Hans-Holger Bleß

ist seit Januar 2019 Mitinhaber und Geschäftsführer des privaten Instituts für angewandte Versorgungsforschung (inav GmbH). Seine Arbeitsschwerpunkte bestehen in der strategischen Planung für den Markteintritt neuer Arzneimittel, der wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Begleitung der Nutzenbewertung. Er studierte Pharmazie an der Freien Universität Berlin.

Kontakt: [bless@inav-berlin.de](mailto:bless@inav-berlin.de)



### Manuel Recker MSc.

ist seit 2019 als wissenschaftlicher Mitarbeiter am privaten Institut für angewandte Versorgungsforschung (inav GmbH) tätig. Der Schwerpunkt seiner Arbeit liegt in der Durchführung, Konzeption von Versorgungsforschungsstudien und innovativen, digital gestützten Versorgungskonzepten und deren Evaluation. Er studierte European Public Health (B.Sc.) an der Maastricht University und Global Health (M.Sc.) an der London School of Economics and Political Science. Kontakt: [recker@inav-berlin.de](mailto:recker@inav-berlin.de)



### Sarah Wetzel MSc.

unterstützt das inav seit Oktober 2018 als wissenschaftliche Mitarbeiterin anhand ihrer Kenntnisse der Ökonomie und im Bereich Public Health sowie durch ihre Erfahrungen mit quantitativen Methoden. Im Anschluss an ihren Bachelorabschluss in Volkswirtschaftslehre (B.Sc.) an der Universität Mannheim absolvierte Sarah Wetzel ein Masterstudium in International Health and Social Management (M.A.) am Management Center Innsbruck. Kontakt: [wetzel@inav-berlin.de](mailto:wetzel@inav-berlin.de)

