

Stakeholderrückmeldungen zum Scoping Bericht “Infliximab Originalprodukt vs. Biosimilar zur Behandlung von rheumatischer Arthritis”

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum Scoping Bericht angeschrieben.

Adressaten

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte

FRC - Fédération romande des consommateurs

GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren

GSASA - Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker

H+ - Die Spitäler der Schweiz

Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars

Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz

iQone Healthcare Switzerland

Konsumentenforum

Merck Sharp & Dohme AG

Pfizer AG

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

Rheumaliga Schweiz

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

SGAIM Schweiz. Gesellschaft allgemeine Innere Medizin

SGR Schweizerische Gesellschaft Rheumatologie

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Folgende sieben Stakeholder haben Stellungnahmen zum Scoping Bericht eingereicht:

Curafutura, Interpharma, Merck Sharp & Dohme AG, Pfizer AG, santésuisse, SGR Schweizerische Gesellschaft Rheumatologie, Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg

Stellungnahmen, welche nicht im vorgegebenen Feedbackformular eingingen, wurden sinngemäss ins Feedbackformularformat übertragen. Die in den Stellungnahmen enthaltenen Kommentare wurden in zwei Formulare eingeteilt: Formular A beinhaltet Kommentare zum vorliegenden Scoping Bericht, Formular B beinhaltet Kommentare zum HTA-Prozess im Allgemeinen. Die individuellen Kommentare der Stakeholder zum vorliegenden Scoping Bericht sowie die Würdigung der Kommentare durch die Sektion HTA des BAG und durch die Auftragnehmer sind im Formular A nachfolgend aufgeführt. Die Würdigung der Kommentare in Formular B zum HTA-Prozess im Allgemeinen ist im Rahmen der Stakeholderkonsultation zum vorliegenden Scoping Bericht nicht vorgesehen.

Formular A: Kommentare und Stellungnahmen der Stakeholder zum vorliegenden Scoping Bericht

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon- der	Nr.
General comment				
<i>Curafutura</i>	Aus wissenschaftlicher Sicht ist der Scoping-Bericht solide und umfassend gemacht. Für curafutura stellt sich jedoch die Frage, ob ein HTA zu diesem Thema sinnvoll ist, geht es doch um ein grundsätzliches Problem, um die Anerkennung von Biosimilars. Bereits in der Einleitung empfehlen die Autoren Biosimilars als kosteneffektive Alternative zum Infliximab Referenzprodukt in der Schweiz zu fördern. Dazu sind jedoch erst grundsätzliche politische und rechtliche Schritte und Massnahmen notwendig. Daher vertritt curafutura die Auffassung, dass HTA nicht zwingend der richtige Weg ist, um die Verwendung von Biosimilars als Alternative zum Referenzprodukt zu fördern. Ein HTA zu diesem Thema könnte zu Unsicherheiten bei der Verschreibung von Biosimilars führen und damit das teurere Referenzprodukt fördern, was nicht kosteneffizient wäre.	Die Anerkennung von Biosimilars ist eine Grundsatzfrage, die innerhalb der Eidgenössische Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK) geführt worden ist. Sie liegt ausserhalb des Auftragsbereichs der HTA Sektion, deren Auftrag es ist, eine systematische Evidenzanalyse des Infliximab Referenzprodukt im Vergleich zu den Infliximab Biosimilars durchzuführen.	BAG	1
<i>Freiburger Ärzte</i>	MFÄF souhaite protester contre le fait de recevoir un tel document avec uniquement un mois pour répondre et de surcroît en plein été. Ceci est vraiment désolant.	Gerne weisen wir darauf hin, dass wir Sie vier Wochen im Voraus über diese Stakeholderkonsultation informiert haben und Sie anschliessend über drei Wochen Zeit hatten, Stellung zu diesem Bericht zu nehmen. Dies entspricht den Standard-Fristen unseres HTA-Programms, wie sie auch unserer Homepage zu entnehmen sind. (https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-bezeichnung-der-leistungen/re-evaluation-hta.html)	BAG	2
<i>Interpharma</i>	Das BAG plant ein HTA eines Referenzprodukts und dessen Biosimilars durchzuführen. Während die geplante breite Outcome-Betrachtung zu begrüßen ist, präsentiert sich die Datenlage insbesondere für Switch Patienten sehr eingeschränkt. Damit ist die Aussagekraft des geplanten HTAs grundsätzlich in Frage gestellt und dessen Ergebnis reduziert sich auf die Darstellung einer ex ante bekannten Preisdifferenz. Es ist deshalb auf die Durchführung des geplanten HTAs zu verzichten. Für den gegenteiligen Fall, sind zwingend alle drei Fragestellungen zu untersuchen. Der guten Ordnung halber sei angefügt, dass sich die Ergebnisse des geplanten HTA nur auf Infliximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beziehen und sich nicht verallgemeinern lassen. In Abweichung von der Forschungsfrage wird in Kapitel 8 eine arbiträre Übersicht internationaler Zulassungs- und Vergütungssysteme erstellt. Wir möchten mit Nachdruck festhalten, dass ein HTA nicht das Instrument für eine Systemdiskussion ist.	Die Datenlage unterscheidet sich stark zwischen den drei PICO. Aufgrund fehlender Daten in Bezug auf PICO 3 kann dieses nicht im Full-HTA untersucht werden. (WIG) Im vorliegenden Scoping-Bericht wurde die Evidenzlage zum Infliximab Referenzprodukt im Vergleich zu den Infliximab Biosimilars zur Behandlung von rheumatischer Arthritis aufgearbeitet. Die Ergebnisse des HTAs werden eine Antwort auf die untersuchte Fragestellung geben und sich nicht darüber hinaus verallgemeinern lassen. Es ist jedoch möglich, dass in Zukunft weitere HTAs zu anderen Indikationen von Infliximab oder zu anderen	WIG/BAG	3

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
		<p>Referenzpräparaten und deren Biosimilars folgen werden. (BAG)</p> <p>Das EUnetHTA Core Model empfiehlt ebenfalls legale und organisatorische Aspekte im Rahmen von HTAs zu untersuchen. Die in Kapitel 8 (8.2.7 Regulatory principles and reimbursement of biosimilars in selected countries) zu findende Übersicht soll als Ergänzung zur legalen und organisatorischen Domäne verstanden werden und nicht als Instrument für eine Systemdiskussion. (BAG)</p> <p>Wie im Kapitel 7.1.2 im Scoping Bericht beschrieben, wurde bei der Länderauswahl der Fokus auf die Länder des APV gerichtet. Diese Länder wurden ergänzt durch die verbleibenden Benelux Staaten (Luxemburg) und nordischen Länder (Norwegen). Italien und Spanien wurden aufgrund ihrer Bedeutung für den Europäischen Pharma-Markt ergänzt; Australien, Canada und USA aufgrund ihrer Bedeutung für den internationalen Pharma-Markt. (WIG)</p>		
MSD	<p>Der HTA Scoping Bericht ist umfangreich, übersichtlich strukturiert und gemäss PRISMA-Guidelines verfasst.</p> <p>Im Zentrum einer HTA-Analyse steht normalerweise der therapeutische Mehrwert einer neuen Gesundheitstechnologie und deren Kosten, im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmethoden. Im Bezug auf Infliximab wird jedoch keine neue Therapiealternative eingeführt, sondern genügend ähnliche (similäre) Arzneimittel miteinander verglichen. Alle Infliximab-Produkte sind ähnlich wirksam und erfüllen WZW, was ein Full-HTA in diesem Bereich überflüssig macht.</p> <p>Deshalb wurde der Scope dieser HTA-Übung erweitert, sodass der eigentliche Fokus auf ethisch-moralischen, rechtlichen und organisatorischen Fragestellungen liegt (S. 67).</p> <p>Insgesamt ist die Datenlage dünn, weswegen auch PICO3 gestrichen werden musste. Zudem ist wichtig, dass Resultate dieses HTAs nicht auf andere Therapiegebiete ausserhalb RA oder auf andere Biologika übertragbar sind. Deshalb erachten wir dieses HTA als überflüssig.</p>	<p>HTAs werden nicht nur bei neuen Technologien eingesetzt sondern, wie im vorliegenden Fall, auch bei Disinvestment-Fragen. Das HTA ist eine objektive, systematische Evidenzanalyse in der eine Technologie mit einer anderen verglichen wird, unabhängig ihrer Ähnlichkeit. Bei der Durchführung von HTAs sind die ELSO-Domänen gemäss EUnetHTA Core Model der Standard. (BAG)</p> <p>Wie korrekt angemerkt wurde, unterscheidet sich die Datenlage stark zwischen den drei PICOs. Aufgrund fehlender Daten in Bezug auf PICO 3 kann dieses nicht im Full-HTA untersucht werden. (WIG)</p> <p>Im vorliegenden Scoping-Bericht wurde die Evidenzlage zum Infliximab Referenzprodukt im Vergleich zu den Infliximab Biosimilars zur Behandlung von rheumatischer Arthritis aufgearbeitet. Die Ergebnisse des HTAs werden eine Antwort auf die untersuchte Fragestellung geben und sich nicht darüber hinaus verallgemeinern lassen. Es ist jedoch möglich, dass in Zukunft weitere HTAs zu</p>	WIG/BAG	4

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
		anderen Indikationen von Infliximab oder zu anderen Referenzpräparaten und deren Biosimilars folgen werden. (BAG)		
Pfizer	<p>1. The scoping report lacks a clearly defined policy question and the objective of the HTA for Infliximab (IFX) in Rheumatoid Arthritis (RA) (p.10) remains vague.</p> <p>2. The lack of a clear policy question is a limitation to providing feedback on this scoping report.</p> <p>3. The scope of the report, the literature search, the analysis and synthesis as defined by the PICO are focused on IFX and the use in RA. As such no conclusion of a potential HTA can be drawn to other indications and / or to other products.</p> <p>4. Pfizer reviewed the report in light of the defined scope on IFX and RA. Only by Swissmedic approved products shall be included (reference product is Remicade® and biosimilars are Remsima® and Inflectra®; p. 24).</p> <p>5. Overall, the research questions and methodologies applied seem according to standards and the synthesis relates back to the research questions and PICO.</p>	<p>1&2. Die Policy Question wurde angepasst (siehe Kapitel «1. Policy question and context»). Das Ziel des HTAs ist es jedoch, eine Antwort auf die Research Question zu geben. Die Research Question ist im Kapitel «2. Research questions» definiert.</p> <p>3. Im vorliegenden Scoping-Bericht wurde die Evidenzlage zum Infliximab Referenzprodukt im Vergleich zu den Infliximab Biosimilars zur Behandlung von rheumatischer Arthritis aufgearbeitet. Die Ergebnisse des HTAs werden eine Antwort auf die untersuchte Fragestellung geben und sich nicht darüber hinaus verallgemeinern lassen. Es ist jedoch möglich, dass in Zukunft weitere HTAs zu anderen Indikationen von Infliximab oder zu anderen Referenzpräparaten und deren Biosimilars folgen werden.</p> <p>4. Falls nicht in der Schweiz zugelassene Biosimilars im HTA-Bericht weiterhin eingeschlossen bleiben, gibt es die Möglichkeit, separate Subgruppenanalysen für in der Schweiz zugelassene und für nicht in der Schweiz zugelassene Biosimilars durchzuführen.</p>	BAG	5
Pfizer (Begleitbrief)	<p>Generell sehen wir nicht, dass ein HTA die geeignete Massnahme ist, um den Einsatz von Biosimilar unter Beibehalt der Therapiefreiheit des Arztes zu fördern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Schweiz gilt unverändert die Therapiefreiheit des Arztes. Er soll frei über die Neueinstellungen bzw. Umstellungen (= Switch) entscheiden können. Eine Umstellung durch den Apotheker (=Substitution) ist nach KVG Art. 52 nur für Generika aber nicht für Biosimilars erlaubt. • Es ist jedoch bekannt, dass es im Schweizer Gesundheitssystem Fehlanreize, wie z.B. höhere Vertriebsmargen bei Originalprodukten als bei Biosimilars, gibt. Die Anpassung dieser Vertriebsmargen wäre ein 1. Schritt einen Fehlanreiz ohne Einschränkung der Therapiefreiheit des Arztes zu beseitigen. <p>Ein HTA ist dafür aber nicht erforderlich.</p>	<p>Ein HTA ist tatsächlich keine Massnahme, um den Einsatz von Biosimilars zu fördern. Ein HTA ist eine systematische Evidenzanalyse um eine Technologie mit einer anderen zu vergleichen. Als solches ist es ein geeignetes Instrument, um die in diesem Bericht aufgeworfene Forschungsfrage zu beantworten. (BAG)</p> <p>Die Therapiefreiheit des Arztes ist ein zentraler Aspekt, welcher im HTA als Teil der rechtlichen Domäne ebenfalls berücksichtigt wird. (WIG)</p> <p>Die angesprochenen Fehlanreize wurden auch im Rahmen der während der Scoping-Phase durchgeführten Expertengespräche erwähnt. Dieser</p>	WIG/BAG	6

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
		wichtige organisatorische Aspekt soll deshalb im Full-HTA aufgegriffen werden. (WIG)		
<i>Santésuisse</i>	Der Scoping-Bericht ist übersichtlich aufgebaut. Er adressiert die relevanten Themen. Der direkte Vergleich zwischen dem Referenzprodukt und dem Biosimilar hinsichtlich der Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit ist von grosser Tragweite. Das HTA soll durchgeführt werden. Primär sollte geklärt werden, ob das Biosimilar dem Referenzprodukt nicht unterlegen ist. Zudem sollte das HTA Massnahmen unter Berücksichtigung der rechtlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz vorschlagen, wie die günstigeren Biosimilars gefördert werden können.	Die rechtlichen Rahmenbedingungen werden im HTA untersucht. Es ist jedoch nicht Aufgabe des HTAs, Massnahmen zur Förderung von Biosimilars vorzuschlagen.	WIG/BAG	7
<i>SSR/SGR</i>	This analysis focusses on the use of infliximab (IFX) in rheumatoid arthritis (RA). I would suggest broadening the focus somewhat to other inflammatory diseases (AS, PSA, IBD), as the trend for use of IFX in RA is clearly decreasing over the last couple of years. Indeed, in RA there are so many clinical alternatives , that IFX has become a fairly uncommon therapy for this indication. My guess is that the vast majority of IFX is now used in other indications than RA.	Besten Dank für diesen Hinweis. Im Rahmen dieses HTA-Berichts ist eine Ausweitung auf weitere Indikationen von Infliximab nicht vorgesehen. Die Erstellung von weiteren HTAs zu anderen Indikationen von Infliximab wird zurzeit geprüft.	BAG	8
Comments on PICO				
<i>Curafutura</i>	Die erste Forschungsfrage wurde bereits von den Zulassungsbehörden (Swissmedic und das BAG) bei der Zulassung von 2 Biosimilars (REMISMA und INFLECTRA) geklärt. Offensichtlich wurden die zugelassenen Biosimilars als gleichwertig zum Referenzprodukt und als wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich beurteilt. Diese erste Forschungsfrage erübrigt sich somit. Aus Versichersicht stellt sich viel mehr die Frage, ob man nicht das teurere Referenzprodukt (REMICADE) auf die Fälle limitieren sollte, bei denen eine Unverträglichkeit bei den kostengünstigeren Biosimilars festgestellt wird. Für diese Fragestellungen müssten in den PICO 1 und 2 „Intervention“ und „Comparator“ getauscht werden, so dass die Anwendung von Biosimilars im Vergleich zum Referenzprodukt untersucht würde. Die weiteren Fragestellungen des BAG (economical, ethical, legal, social and organizational key questions, Kapitel 6) müssen nicht im Rahmen eines HTA, sondern können auch in separaten Aufträgen untersucht werden.	Swissmedic prüft die Qualität, Sicherheit und klinische Wirksamkeit von einem Biosimilar im Vergleich zum Referenzprodukt für eine repräsentative Indikation und anhand der eingereichten Unterlagen. Ein HTA analysiert systematisch die ganze Evidenzlage für die ausgewählte Indikation(en). (BAG) Aufgrund der Frage des Disinvestments des Referenzprodukts wurde dieses als „Intervention“ und die Biosimilars als „Comparator“ gewählt. Auch so wird das HTA den Vergleich zwischen Biosimilars und Referenzprodukt untersuchen. (WIG/BAG) Bei der Durchführung von HTAs ist die Berücksichtigung der ökonomischen Domäne sowie der ELSO-Domänen gemäss EunetHTA Core Model der Standard. (WIG/BAG)	WIG/BAG	9
<i>Freiburger Ärzte</i>	-	-	-	10
<i>Interpharma</i>	Während die geplante breite Outcome-Betrachtung zu begrüßen ist, präsentiert sich die Datenlage insbesondere für Switch Patienten (PICO 2 und 3) sehr eingeschränkt. Damit ist die Aussagekraft des geplanten HTAs grundsätzlich in Frage gestellt und dessen Ergebnis reduziert	Die Datenlage unterscheidet sich stark zwischen den drei PICOs. Aufgrund fehlender Daten in Bezug auf PICO 3 kann dieses nicht im Full-HTA untersucht werden. (WIG)	WIG/BAG	11

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Response	Nr.
	<p>sich in der Konsequenz auf die Darstellung einer ex ante bekannten Preisdifferenz. Es ist deshalb auf die Durchführung des geplanten HTAs zu verzichten.</p> <p>Für den gegenteiligen Fall, sind auch mit Blick auf die Rechtsgleichheit zwingend alle drei Fragestellungen zu untersuchen. Der guten Ordnung halber sei weiter angefügt, dass sich die Ergebnisse des geplanten HTA nur auf Infliximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beziehen und sich nicht verallgemeinern lassen.</p>	<p>Im vorliegenden Scoping-Bericht wurde die Evidenzlage zum Infliximab Referenzprodukt im Vergleich zu den Infliximab Biosimilars zur Behandlung von rheumatischer Arthritis aufgearbeitet. Die Ergebnisse des HTAs werden eine Antwort auf die untersuchte Fragestellung geben und sich nicht darüber hinaus verallgemeinern lassen. Es ist jedoch möglich, dass in Zukunft weitere HTAs zu anderen Indikationen von Infliximab oder zu anderen Referenzpräparaten und deren Biosimilars folgen werden. (BAG)</p>		
MSD	<p>PIC: Grundsätzlich stimmen wir zu, jedoch kann es sinnvoll sein, als Erweiterung andere Wirkstoffe im Bereich RA mit Biosimilar miteinzubeziehen (zB Etanercept)</p> <p>O: Es ist zu begrüßen, dass zusätzlich zu den Standard-Outcomes (Wirksamkeit und Sicherheit) die Aspekte PROMs, Behandlungsabbrüche, Nocebo-Effekte und Pharmakokinetik in die Analyse integriert werden sollen. Für die gesundheitsökonomische Betrachtung sollten bei PICO 2 die kurz- bis mittelfristigen (Folge-) Kosten eines Switches vom Referenzprodukt auf Biosimilar analysiert werden und in die Berechnungen einfließen. Dies sollte bei PICO 2 explizit einfließen.</p> <p>Wir verstehen dass PICO3 mangels Daten gestrichen wird. Nur weil die Daten fehlen, heisst dies jedoch nicht, dass dieser Aspekt nicht wichtig wäre. Zudem geht es hier oft um einen Switch von Infliximab-Biosimilar auf einen neueren Wirkstoff/Wirkmechanismus mit häufig höheren Kosten, weil noch patentgeschützt und nicht auf einen Re-Switch. Dies sollte beachtet werden.</p>	<p>Gemäss der Policy Question und den daraus folgenden Forschungsfragen geht es im vorliegenden Fall ausschliesslich um den Vergleich zwischen Infliximab Referenzprodukt und Infliximab Biosimilars. Der Einbezug von anderen Wirkstoffen ist deshalb nicht im Fokus dieses HTAs.</p> <p>Vielen Dank für den Hinweis bezüglich den mit einem Switch in Zusammenhang stehenden Folgekosten. Dieser Aspekt wurde im Rahmen der während der Scoping-Phase durchgeführten Expertengespräche erwähnt sowie in der identifizierten Literatur hervorgehoben (siehe S. 61 Scoping-Report). Dieser wichtige Punkt wird in die gesundheitsökonomische Analyse des Full-HTA einfließen.</p>	WIG	12
Pfizer	<p>Without a clear policy question, no statement can be made on the appropriateness and relevance of the research questions for this HTA. Pfizer assumes (p.10) that the policy question focusses on RA and IFX only. For this case the research questions are adequate.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population, Intervention + Comparator: Only Biosimilars approved in Switzerland (Remsima® and Inflectra®, p.24) can be assessed. - Outcome: Cost-effectiveness should be specifically defined as cost-minimization outcome. <p>The HTA questions, ELSO issues (p.29f) and additional outcomes (p.31) are appropriate as per scope on IFX and RA. No feedback can be provided on their appropriateness to respond to the policy question since the latter is unclear.</p> <p>The assessment of regulatory-, pricing and reimbursement procedures in other countries may be appropriate to respond to legal issues. The selection criteria for included countries are insufficiently explained and don't demonstrate the potential added value for an HTA for in IFX and RA.</p>	<p>Falls nicht in der Schweiz zugelassene Biosimilars im HTA-Bericht weiterhin eingeschlossen bleiben, gibt es die Möglichkeit, separate Subgruppenanalysen für in der Schweiz zugelassene und für nicht in der Schweiz zugelassene Biosimilars durchzuführen. (BAG)</p> <p>Der Studientyp der gesundheitsökonomischen Evaluation wird anhand der Ergebnisse des klinischen Teils des HTAs definiert. Sollten keine Unterschiede in der Wirksamkeit resultieren, wird es eine cost-minimization Analyse geben. Andernfalls wäre eine cost-effectiveness Analyse angezeigt. (WIG)</p>	WIG/BAG	13

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
		Wie im Kapitel 7.1.2 im Scoping Bericht beschrieben, wurde bei der Länderauswahl der Fokus auf die Länder des APV gerichtet. Diese Länder wurden ergänzt durch die verbleibenden Benelux Staaten (Luxemburg) und nordischen Länder (Norwegen). Italien und Spanien wurden aufgrund ihrer Bedeutung für den Europäischen Pharma-Markt ergänzt; Australien, Canada und USA aufgrund ihrer Bedeutung für den internationalen Pharma-Markt. (WIG)		
<i>Santésuisse</i>	Die Forschungsfragen adressieren die relevanten Punkte primär im Zusammenhang mit der Wirksamkeit, Sicherheit und der Wirtschaftlichkeit. Die drei PICO-Fragen sind in diesem Zusammenhang nachvollziehbar. Dabei wird ebenfalls untersucht, welche Folgen ein Wechsel vom Referenzprodukt zum Biosimilar und umgekehrt hat. Damit werden Grundlagen für die Förderung von Biosimilars geschaffen. Die Berücksichtigung der Wirksamkeit der Therapie in der Praxis mit Hilfe von epidemiologischen Daten wird ausdrücklich begrüsst. Die Ausschlusskriterien für die Studienwahl sind zielführend. Die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Biosimilars im Vergleich mit dem Referenzprodukt sollte im Zentrum stehen. Die Beurteilung erfolgt mittels Studien zur Kosteneffizienz und zu den Kostenfolgen. Dieser Ansatz wird unterstützt. Relevant ist in diesem Zusammenhang ebenfalls die Frage, mit welchen Massnahmen eine stärkere Penetration von Biosimilars in der Schweiz realisiert werden könnte.	Es ist nicht Aufgabe des HTAs Massnahmen zur Förderung von Biosimilars in der Schweiz vorzuschlagen.	WIG/BAG	14
SSR/SGR	none	-	-	15
Comments on literature search				
<i>Curafutura</i>	Die Literatursuche wurde gewissenhaft durchgeführt. Es wurden 15 RCTs gefunden und berücksichtigt, damit wurde eine gute Basis für die Beantwortung der Fragen gelegt. In den klinischen Studien wurden Biosimilars wurden mit dem Referenzprodukt verglichen, was auch eine Beantwortung nach umgekehrten PICO Kriterien (vgl. oben) erlauben sollte.	-	-	16
<i>Freiburger Ärzte</i>	-	-	-	17
<i>Interpharma</i>	Die Datenlage insbesondere für Switch Patienten (PICO 2 und 3) ist sehr eingeschränkt. Damit ist die Aussagekraft des geplanten HTAs grundsätzlich in Frage gestellt und dessen Ergebnis reduziert sich in der Konsequenz auf die Darstellung einer ex ante bekannten Preisdifferenz. Es ist deshalb auf die Durchführung des geplanten HTAs zu verzichten.	Die Datenlage unterscheidet sich stark zwischen den drei PICOs. Aufgrund fehlender Daten in Bezug auf PICO 3 kann dieses nicht im Full-HTA untersucht werden.	WIG	18
<i>MSD</i>	- Literatursuche scheint umfangreich und gemäss Guidelines. - Die Literatursuche zu den Fragestellungen bzgl efficacy, safety, effectiveness und health economic outcomes beschränkte sich auf den Wirkstoff Infiximab. Bei der Literatursuche zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten wurden jedoch Quellen zu Biosimilars allgemein herbeigezogen. Wir glauben, dass dies auch bei der ersten Kategorie von	Die systematische Literatursuche hat zum Ziel Studien zu identifizieren, welche direkt die Forschungsfragen des HTAs adressieren. Deshalb ist es nicht zielführend, die systematische Literatursuche bezüglich efficacy, safety, effectiveness und health economic outcomes auf	WIG	19

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	Fragestellungen sinnvoll wäre, insbesondere dort, wo keine Infliximab-spezifische Studien gefunden wurden. Dies weil Aspekte wie Therapieabbruch, Wechsel-Kosten und weiterer Switches für andere Biosimilars in RA möglicherweise besser dokumentiert sind.--> Vorschläge für zusätzliche Literatur in nächster Box.	Biosimilars allgemein auszuweiten. Im Rahmen der Erarbeitung des gesundheitsökonomischen Modells kann aber durchaus zusätzliche Literatur beigezogen werden und diese kann Biosimilars allgemein betreffen, insbesondere dort wo keine Infliximab-spezifischen Daten vorhanden sind.		
<i>MSD</i>	<p>Tarallo, M. et al. 2019, "Costs associated with non-medical switching from originator to biosimilar etanercept in patients with rheumatoid arthritis in the UK</p> <p>Die Studie betrifft zwar nicht direkt Infliximab, zeigt aber auf, dass ein Wechsel vom Referenzprodukt auf das Biosimilar in RA mit erhöhten Kosten verbunden sein kann.</p> <p>Madenidou, AV. et al. 2019, "Switching patients with inflammatory arthritis from Etanercept (Enbrel) to the biosimilar drug SB4 (Benepali): A single-centre retrospective observational study in the UK and a review of the literature"</p> <p>Studie zeigt Therapieabbrüche und re-switches in RA.</p>	Vielen Dank für die zusätzlichen Literaturvorschläge. Der erste Vorschlag kann als Input für die gesundheitsökonomische Evaluation dienen. Der zweite Vorschlag sehen wir ausserhalb des Scopes des HTAs.	WIG	20
<i>Pfizer</i>	<p>The search strategy, data sources and study selection are valid. Search terms as well as inclusion and exclusion criteria were defined in alignment with the research questions and identified PICOs. Contrary to the authors statement that ELSO issues apply broadly to any patient population, Pfizer does believe that it is important to be more specific on RA either in the search strategy or in the analysis of findings. Further comments on this aspect are made in "3. Analysis".</p> <p>As mentioned, the validity of the selection criteria for target countries in the context of the research questions requires further explanation.</p>	<p>Viele Fragen zu den ELSO Domänen sind unabhängig von der Indikation zu beantworten und zielen primär auf die Gegenüberstellung von Referenzprodukt und Biosimilars. Nichtsdestotrotz werden wir im Full-HTA darauf achten, wo nötig RA-spezifische Antworten zu geben.</p> <p>Bei der Länderauswahl wurde der Fokus auf die Länder des APV gerichtet. Diese Länder wurden ergänzt durch die verbleibenden Benelux Staaten (Luxemburg) und nordischen Länder (Norwegen). Italien und Spanien wurden aufgrund ihrer Bedeutung für den Europäischen Pharma-Markt ergänzt; Australien, Canada und USA aufgrund ihrer Bedeutung für den internationalen Pharma-Markt.</p>	WIG	21
<i>Pfizer</i>	The following RCTs must be excluded (p.41f) since they assessed IFX biosimilars other than Remsima and Inflectra (CT-P13) (not approved in Switzerland; out of PICO): Cohen et al. 2020, Alten et al. 2019, Cohen et al. 2018, Matsuno et al. 2019, Smolen et al. 2018, Choe et al. 2018, Smoelen et al. 2017, Smoelen et al. 2018. Lila et al. 2019	Falls nicht in der Schweiz zugelassene Biosimilars im HTA-Bericht weiterhin eingeschlossen bleiben, gibt es die Möglichkeit, separate Subgruppenanalysen für in der Schweiz zugelassene und für nicht in der Schweiz zugelassene Biosimilars durchzuführen.	BAG	22
<i>Santésuisse</i>	Die Strategie für die Literatursuche kann nachvollzogen werden. Diese basiert auf relevanten Quellen. Neuste Studien sowie laufende Studien werden in den erwähnten Quellen jedoch nicht	Für die Evidenzanalyse in einem HTA können laufende Studie nicht in Betracht gezogen werden. Es wird jedoch	BAG	23

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	berücksichtigt. Solche Studien sind beispielsweise der Quelle "ClinicalTrials.gov" zu entnehmen und sollten in einem HTA ergänzend ebenfalls berücksichtigt werden. Die Konzentration auf RCTs im klinischen und epidemiologischen Setting wird unterstützt. Eine erste Literatursuche hat gezeigt, dass genügend qualitativ hochwertige Studien vorliegen. Damit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit die Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Intervention gezeigt werden. Der Vorschlag, wonach bestehende ökonomische Studien helvetisiert werden sollen, wird unterstützt.	ein Kapitel im HTA-Bericht geben, indem eine Übersicht über laufende Studien gegeben wird.		
<i>Santésuisse</i>	Diese Frage kann nicht mit ja oder nein beantwortet werden, da nicht alle relevanten Quellen untersucht wurden. Wie oben erwähnt, sollten für die Literatursuche auch Quellen mit aktuellen und laufenden Studien verwendet werden (e.g. "ClinicalTrials.gov").	Siehe Antwort zu Kommentar Nr. 23	WIG	24
<i>SSR/SGR</i>	none	-	-	25
Comments on analysis/synthesis				
<i>Curafutura</i>	Die Zusammenfassung der ersten Studienresultate ist gut gemacht. Es zeigt sich, dass Biosimilars im Vergleich zum Referenzprodukt gleichwertig sind bezüglich Wirksamkeit und Zweckmässigkeit. Bezüglich Kosten zeigt sich, dass der Einsatz von Biosimilars zu Kosteneinsparungen führt. Eine Analyse der Biosimilars verglichen mit dem Referenzprodukt (umgekehrte PICO Kriterien) kann daher gutgenutzt werden, Biosimilars zu fördern und damit Kosten zu senken.	-	-	26
<i>Freiburger Ärzte</i>	-	-	-	27
<i>Interpharma</i>	In Abweichung von der Forschungsfrage wird in Kapitel 8 eine arbiträre Übersicht internationaler Zulassungs- und Vergütungssysteme erstellt, welche letztlich darauf abzielt, die Verschreibungsfreiheit des Arztes einzuschränken. Leider werden zum wiederholten Male im Rahmen eines HTAs an der Fragestellung vorbei weitere Themen aufgenommen. Dieses Vorgehen ist aus methodisch-wissenschaftlicher wie politischen Perspektive vehement abzulehnen. Wir möchten mit Nachdruck festhalten, dass ein HTA nicht ein Instrument für eine Systemdiskussion ist.	Das EUnetHTA Core Model empfiehlt ebenfalls legale und organisatorische Aspekte im Rahmen von HTAs zu untersuchen. Die in Kapitel 8 (8.2.7 Regulatory principles and reimbursement of biosimilars in selected countries) zu findende Übersicht soll als Ergänzung zur legalen und organisatorischen Domäne verstanden werden. Die Übersicht wird nicht in die Evidenzanalyse einfließen, sondern dient lediglich als Zusatzinformation, die in einem Subkapitel im HTA-Bericht beschrieben wird.	BAG	28
<i>MSD</i>	- Im Bereich Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Sicherheit werden die Resultate dem Erwarteten entsprechen. Insbesondere der Aspekt des nicht-medizinischen Switches und damit verbundenen Therapieabbrüchen und Nocebo sollten hier jedoch detaillierter und eingehender betrachtet werden. - Erkenntnisse aus der Analyse der ethisch-moralischen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte sollten in den Resultaten der HTA-Analyse berücksichtigt werden. Insbesondere die	Der nicht-medizinische Switch und die Folgen davon werden im Full-HTA detailliert betrachtet. Die Ergebnisse aus den ELSO Domänen werden im Full-HTA berücksichtigt.	WIG	29

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
	rechtlichen Aspekte in Bezug auf therapeutische Freiheit und geschäftliche Autonomie des Arztes sowie die Rechte der Patienten.			
<i>Pfizer</i>	<p>With high probability a synthesis of the limited RWE-data for IFX in RA will not provide for significant results in RA and IFX (see conclusion p.54). Further sources (see below re ELSO issues) should be considered.</p> <p>Kobler et al. (2020) demonstrated a budget impact analysis across all indications and across all TNF-products. No direct conclusion can be drawn for the defined PICO.</p> <p>The patient population across the IFX spectrum is diverse (i.e. gender, age, symptoms). In an assessment of ELSO issues such differences must be considered. Beyond a literature search a full HTA should consider other sources (i.e. patient and prescriber voice) to understand the full impact of restricting therapy choice for RA patients (initiate or non-medical switch).</p> <p>It is unclear how findings from "regulatory/legal framework for biosimilars in selected countries" will be applied in an HTA in RA for IFX.</p>	<p>Leistungserbringer kommen in verschiedenen Phasen des HTAs zum Zuge: Als Experten, Stakeholder und während dem Appraisal (Vertretung in Kommissionen). Die Patienten sind ebenfalls wichtige Stakeholder, die auch beim Appraisal involviert sind. (WIG/BAG)</p> <p>Die Ergebnisse aus Abschnitt 8.2.7.1 (Regulatory/legal framework for biosimilars in selected countries) werden nicht in die Evidenzanalyse einfließen. Sie werden in einem Subkapitel im HTA-Bericht beschrieben und dienen als Zusatzinformation für die Kommissionen die die Vergütungsfrage beurteilen (Appraisal). (BAG)</p>	WIG/BA G	30
<i>Santésuisse</i>	Der Kommentar zur Analyse und Synthese ist gut aufgebaut und verständlich. Die Studienevidenz wird dabei nachvollziehbar erläutert. Die entsprechende Synthese ist nachvollziehbar. Die Bewertung der Studien mit dem Instrument GRADE wird begrüsst. Damit kann eine systematische Beurteilung der Qualität der Evidenz der Studienresultate vorgenommen werden. Die Durchführung von Meta-Analysen wird unterstützt.	-	-	31
<i>SSR/SGR</i>	<p>The obstacle to the use of biosimilars in Switzerland are not necessarily that practitioners don't think that these agents are less useful. I believe the barriers are elsewhere. Just to name a few:</p> <ul style="list-style-type: none"> - It does take time and energy for a physician or a nurse to explain the concept of biosimilar, reassure the patient, - but now compensation is billable for time spent e.g. by a nurse for this service. 	Der angesprochene Fehlanreiz wurde auch im Rahmen der während der Scoping-Phase durchgeführten Expertengespräche erwähnt. Dieser wichtige organisatorische Aspekt soll deshalb im Full-HTA aufgegriffen werden.	WIG	32
Feasibility HTA				
<i>Curafutura</i>	vgl. oben: durchführbar ja, aber erst mit umgekehrten PICO Kriterien sinnvoll (intervention und comparator).	Siehe Antwort zu Kommentar Nr. 9	WIG/BA G	33
<i>Freiburger Ärzte</i>	-	-	-	34
<i>Interpharma</i>	Die Datenlage insbesondere für Switch Patienten (PICO 2 und 3) ist sehr eingeschränkt. Damit ist die Aussagekraft des geplanten HTAs grundsätzlich in Frage gestellt und dessen Ergebnis reduziert sich in der Konsequenz auf die Darstellung einer ex ante bekannten Preisdifferenz. Es ist deshalb nicht zuletzt auch aus Kosten-Nutzen-Überlegungen auf die Durchführung des geplanten HTAs zu verzichten.	Siehe Antwort zu Kommentar Nr. 3	WIG/BA G	35

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	Für den gegenteiligen Fall, sind zwingend alle drei Fragestellungen zu untersuchen. Der guten Ordnung halber sei angefügt, dass sich die Ergebnisse des geplanten HTA nur auf Infliximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beziehen und sich nicht verallgemeinern lassen.			
<i>MSD</i>	<p>Die Durchführung eines HTAs bei similitären Wirkstoffen macht wenig Sinn, da per Definition Wirksamkeit und Sicherheit genügend ähnlich sein müssen. Wie vom Verfasser richtig erkannt, beschränkt sich die ökonomische Betrachtung hier auf eine Budget Impact Analyse, welche Einsparungen bei vermehrtem Einsatz von Infliximab-Biosimilar zeigen wird.</p> <p>Der eigentliche Fokus sind aus unserer Sicht die zu untersuchenden und zu diskutierenden ethisch-moralischen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte des vermehrten Einsatzes von Infliximab-Biosimilar.</p> <p>Bereits heute sind Neueinstellungen und auch Switches von Infliximab-Referenzprodukt auf ein Biosimilar möglich, solange diese durch den Arzt vorgenommen werden. Dies wird auch bereits gemacht. Dabei muss die Freiheit des Arztes bewahrt bleiben und eine Therapiewahl darf nicht durch Kostenüberlegungen alleine getrieben werden.</p> <p>Ein Bericht der ZHAW (Kobler et al.) kommt zum Schluss, dass die Einsparungen für Biosimilars bei nur rund 5% liegen.</p>	Siehe Antwort zu Kommentar 9.	BAG	36
<i>Pfizer</i>	<p>Without a clear policy question, no complete conclusion can be drawn about the feasibility of the HTA. Below evaluation is based on the research questions and PICO in RA and IFX.</p> <p>Pfizer agrees to exclude PICO 3.</p> <p>In addition to RCTs and RWEs further sources (such as patient and prescriber voices) would need to be included to have stronger evidence for PICO 1 and 2.</p> <p>The scope indicates (p.79) that a CEA could be conducted for PICO 1 and 2 but does not specify the type of CEA in the full HTA. In RCTs the efficacy and effectiveness of biosimilars against reference products is assessed for equivalence, rather than superiority (i.e. not which option is better but the similarity). Consequently, cost minimization analysis is the most appropriate type of CEA for assessing the cost effectiveness of reference products against their biosimilars.</p>	Siehe Antworten zu Kommentar Nr. 13 und 30	WIG/BAG	37
<i>Santésuisse</i>	Die Durchführung eines HTA wird unterstützt. Der Scoping-Bericht hat gezeigt, dass genügend Evidenz zur Beantwortung der Forschungsfragen vorliegt. Damit kann eine aktuelle Übersicht über die Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit von Biosimilars im Vergleich zum Referenzprodukt geschaffen werden. Damit kann die Grundlage für die Förderung von Biosimilars in der Schweiz geschaffen werden. Das HTA sollte entsprechende Vorschläge machen. Die Konzentration auf RCTs im klinischen und epidemiologischen Setting wird unterstützt. Eine erste Literatursuche hat gezeigt, dass genügend sowie qualitativ hochwertige Studien vorliegen, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Behandlung für zwei von vier vorselektionierten Indikationen zu zeigen.	Es ist nicht Aufgabe des HTAs Massnahmen zur Förderung von Biosimilars in der Schweiz vorzuschlagen.	BAG	38

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
SSR/SG R	-	-	-	39

Formular B: Allgemeine Kommentare und Stellungnahmen der Stakeholder zum HTA-Prozess des BAG

Stakeholder	Stakeholder comment	Nr.
SSR/SGR	<p>The obstacle to the use of biosimilars in Switzerland are not necessarily that practionners don't think that these agents are less useful. I believe the barriers are elsewhere. Just to name a few:</p> <ul style="list-style-type: none">- Typically, the health insurances have a system by which they monitor change in prescriptions, based on medication brands, not on medication active principles. Practically speaking, this means that a doctor deciding to switch his patient from IFX - Remicade(R) to biosimilar IFX - Inflectra(R), will receive a threatening letter from the health insurance shortly after the switch requesting a justification for the new therapy and withholding reimbursement of the service until then. Understandably, most doctors will thus just hold back from switching.	40