



DIERKS ⁺ **BOHLE**
RECHTSANWÄLTE

Anspruch der Patientinnen - Rechtliche Aspekte der Biosimilars

Penzberg 06.11.2013

Christian Dierks



SGB V - Anspruchsgrundlage

- Pflichtversicherung
- Beitragspflicht
- Heilbehandlung
- Ärztliche Behandlung
- Verordnung von Arzneimitteln
- Konkretisierungskonzept des BSG
- State of the Art
- Wirtschaftlichkeitsgebot



Besonderheiten

Biosimilars zeichnen sich durch Besonderheiten aus hinsichtlich

- Zulassung
- Substitution
- Preisregulierung
- Nutzenbewertung



Terminologie

- „Generika“: für biopharmazeutische Zweitpräparate unzutreffend
- „Biogeneric“: missverständlich und unpräzise
- „follow-on protein products“
- „subsequent entry biologics“
- „similar biotherapeutic products“

- „Biosimilar“



Definition Biological

Ziffer 3.2.1.1 lit. b des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG („Gemeinschaftskodex Humanarzneimittel“)

- *„Ein biologisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff ein biologischer Stoff ist. Ein biologischer Stoff ist ein Stoff, der **biologischen Ursprungs** ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Prüfungen und **die Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erforderlich** sind. Biologische Arzneimittel umfassen immunologische Arzneimittel, aus menschlichem Blut und Plasma gewonnene Arzneimittel entsprechend den Definitionen in Artikel 1 Absatz 4 und 10, Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen und die in Teil IV dieses Anhangs definierten Arzneimittel für neuartige Therapien.“*



Unterschiede chemische Wirkstoffe

The process is the product

- Produktionsvorgang hat auf Wirkstoffstruktur und Menge an Nebenprodukten erheblichen Einfluss
- Unterschiede in Zelllinie, Produktionsprozess und Glykosylierung eines Moleküls: Unterschiede in Wirksamkeit, Verträglichkeit, pharmakodynamischen Eigenschaften
- Reinigungsprozess: Auswirkungen auf Verträglichkeit und Sicherheit
- Restbestandteile von Wirtszelle, DNA, virale Verunreinigungen: Immunogenitätsprobleme
- „Upscaling“ von Labor auf industriellen Produktionsstandard nimmt Jahre in Anspruch
- zentrale Bedeutung des Herstellungsprozesses für biologische Aktivität
- der gesamte Produktionsprozess wird im Rahmen der Zulassung mitbewertet und ggf. mitgenehmigt



EMA

Guideline on similar biological products, Ziffer 2.1

- *“Biological medicinal products are usually more difficult to characterise than chemically derived medicinal products. Moreover, parameters such as the three-dimensional structure, the amount of acido-basic variants or post-translational modifications such as the glycosylation profile can be significantly altered by changes, which may initially be considered to be ‘minor’ in the manufacturing process. ...*
- *... Due to the complexity of biological/biotechnology-derived products the generic approach **is scientifically not appropriate** for these products. ...*
- *It should be recognized that, **by definition, similar biological medicinal products are not generic medicinal products**, since it could be expected that there may be subtle differences between similar biological medicinal products from different manufacturers or compared with reference products, which may not be fully apparent until greater experience in their use has been established.*

CHMP/437/04.



Myozyme

- Zulassung bezog sich auf Produktionsstätte mit 160 l Tank
- 2008 beantragte das Unternehmen Genehmigung eines 2000 l Tanks in firmeneigener Produktionsstätte („Scale-Up“)
- FDA lehnte Genehmigung wegen unterschiedlicher Glykosylierung ab und verlangte vollständige Neuzulassung für das Produkt aus der 2000 l Produktionsstätte
- Präparat aus dem 2000 l Tank im Verhältnis zum 160 l Tank:
 - 30% niedrigere Bioverfügbarkeit
 - 28-80% höhere Aufnahme in die Leber
 - 20-65% niedrigere Aufnahme in das Muskelgewebe



Zulassung eines Nachahmerpräparates im Bereich der Biopharmazeutika

- Ergebnisse geeigneter vorklinischer oder klinischer Versuche sind vorzulegen (Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EG) .
- Module 1 („Administrative Angaben“), 2 („Zusammenfassungen“) und 3 („Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/ oder biologische Wirkstoffe enthalten“)
- im Einzelfall Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit
- Die im Generika-Bereich nach Teil II Ziffer 2 des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG zulässige Beschränkung der bereitzustellenden Angaben gilt nicht für Biosimilars
- Für Module 4 („Präklinische Berichte“) und 5 („Berichte über klinische Studien“) von der EMA für jedes einzelnen Arzneimittel festgelegt, welche Angaben erforderlich sind
- Vorgaben zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für jede Indikation des Arzneimittels



Substitution

- Pflicht für Apotheker (§ 129 Abs. 2 SGB V)
 - soweit in Wirkstärke und Packungsgröße **identisch**, für ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform
- Zusätzlich Präferenz für Rabattvertragsarzneimittel
- EMA: “Since biosimilar and biological reference medicines are **similar but not identical**, the decision to treat a patient with a reference or a biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified healthcare professional”
Doc.Ref.EMA/74562/2006 Rev.1:



Rahmenvertrag nach § 129 Abs.2 SGB V

§ 4 Abs. 1a

- *„Wirkstoffgleich sind auch biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden.“*



Therapiefreiheit des Arztes

- Vertrauen in die Patientin/Ärztin-Beziehung
- primär Entscheidung nach state of the art
- Medikationsentscheidung unter Berücksichtigung
 - Diagnose
 - persönlicher Erfahrung
 - Präferenz der Patientin – Adhärenz
 - ggf. Bewertung der Galenik und Hilfsstoffe
 - zugelassen im Anwendungsgebiet
 - Information Beipackzettel
- ökonomische Aspekte nachrangig



Qualität und Wirtschaftlichkeit

- „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem *allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse* zu entsprechen und den *medizinischen Fortschritt* zu berücksichtigen.“ (§ 2 Abs. 1 S. 3 SGB V)
- „Die Leistungen müssen *ausreichend, zweckmäßig* und *wirtschaftlich* sein; sie dürfen das Maß des *Notwendigen* nicht überschreiten.“ (§ 12 Abs. 1 S. 1 SGB V)

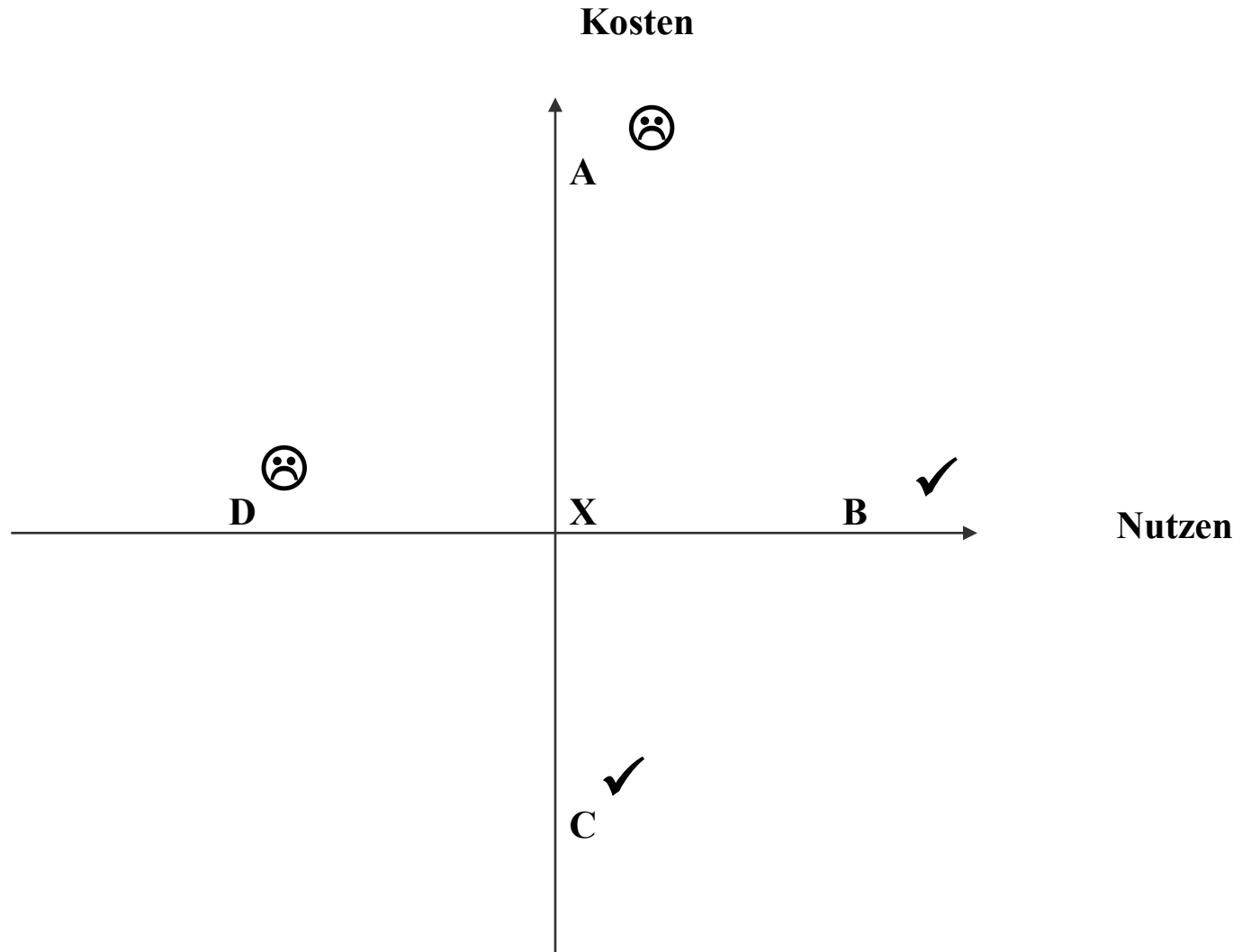


Wirtschaftlichkeitsgebot

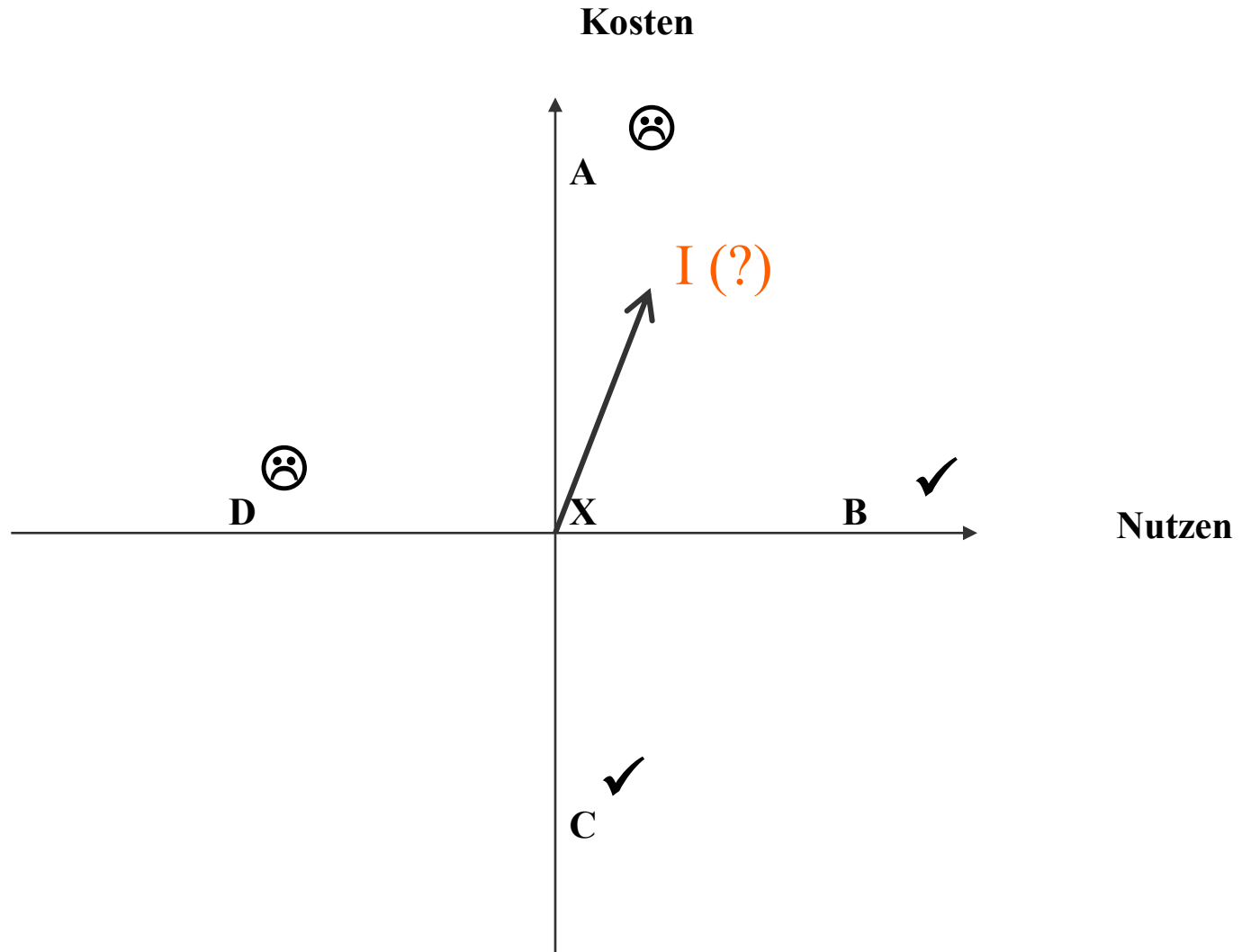
- Was heißt eigentlich „wirtschaftlich“ ?
- Gleiche Leistung, unterschiedlicher Preis
→ wirtschaftlich ist die preiswertere Therapieoption
- Gleicher Preis, unterschiedliche Leistung
→ wirtschaftlich ist die bessere Therapieoption (Nutzen, Risiken etc.)



Gesundheitsökonomie der Arzneimittel



Gesundheitsökonomie der Arzneimittel



Ungleiche Leistung - Kostenadäquanz?

- BSG v. 20.10.2004 (B 6 KA 41/03 - Volon A):
- Das Wirtschaftlichkeitsgebot fordert:
 - Vergegenwärtigung der Kosten
 - einzelfallbezogene Abwägung, ob preiswerteres AM „vertretbar“
 - oder
 - „Anlass zur Verordnung des teureren Medikaments“



Patientenanspruch

- Behandlung state of the art
- Zugelassenes Arzneimittel
- Auswahl in Ansehung der individuellen Besonderheiten
- Berücksichtigung der Bioäquivalenz
- Biosimilars initial genauso berechtigt wie Originale
- fortlaufende Wechsel und unkontrollierte Substitution erzeugen Probleme hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen



Preisgebung Biosimilars

- Neues Biosimilar: AMNOG-Verfahren?
- frühe Nutzenbewertung für neuartige Wirkstoffe
- Dossierpflicht
- Feststellung Zusatznutzen
- Preisverhandlung
- Preisanker zweckmäßige Vergleichstherapie
 - welche ist das?
- Zielkonflikt: Biosimilar niedrigerer Preis als Original
 - wie verhandeln?



Neuartiger Wirkstoff?

§ 2 Abs. 1 S. 1 AM-NutzenV:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Sinne dieser Verordnung sind

„Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind.“



Amtliche Begründung

- „die Neuregelung [...] damit beispielsweise nicht für Generika oder sonstige Arzneimittel mit Wirkstoffen [gilt, Einf. d.V.], deren Wirkung der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt ist.“
- „Generika“ = identische chemische Kopien
- „sonstige Arzneimittel mit Wirkstoffen, deren Wirkung der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt ist“ = Biosimilars?
 - Wirkungen des Biosimilars durch Zulassungsunterlagen und Studien während der zehnjährigen Exklusivitätsphase des Originators der medizinischen Wissenschaft hinreichend bekannt?
 - gilt nicht für alle Wirkungen des Biosimilars gegenüber dem Referenzarzneimittel
 - signifikante Unterschiede aufgrund von Unterschieden im Herstellungsprozess in der Bioverfügbarkeit



§ 2 Abs. 1 Satz 2 NutzenV

- *Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne dieser Verordnung gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.*
- Zulassung § 24b Abs. 1 AMG zugelassen
- zusätzliche Studien (§ 24b Abs. 5 AMG)
- kein Unterlagenschutz, auch nicht gegenüber einem nachfolgenden Biosimilar
- Unterlagenschutz nur für Vorantragsteller des Referenzarzneimittels
- ein nach § 24b Abs. 1 Abs. 5 AMG zugelassenes Biosimilar kommt nicht als „Referenzarzneimittel“ für ein ihm nachfolgende Biosimilar in Betracht:, da dies nach der overarching guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 stets ein Arzneimittel sein muss, das auf Grundlage eines vollständigen Dossiers zugelassen worden ist



Parallele Me-too?

- § 2 Abs. 1 AMNutzenV gilt für „me-too“-Präparate
- Varianz einer bereits bekannten Molekülstruktur eines Wirkstoffes Patentschutz
- können bereits neben „ähnlichem“ Erstpräparat auf den Markt gebracht werden
- „me-too“-Präparate: nie bezugnehmend, stets eigenständig zugelassen
- Inanspruchnahme der Unterlagen des Vorgängers hätte Unterlagenschutz nach § 24b Abs. 1 S. 3 AMG
- steht aber im Gegensatz zum eigenständigen Patentschutz

vgl. Stellungnahme des Bundesrates zum AMNOG, BT-Drs. 17/3116, Anlage 3, S. 9.



Auffassung GBA?

- **Festbeträge** = „derselbe“ Wirkstoff (§ 13 Kap. 4 VerfO GBA)
- Arzneimittel nicht „neue“ = „normalen“
Regulierungsmöglichkeiten
- Fall: zwei weitere Biosimilars neben dem nicht mehr patentgeschützten Originator-Biological:
Festbetragsgruppenbildung veranlassen
- Position im März 2009: Grundsatzentscheidung zu biotechnologisch Somatropin:
 - im Einzelfall „bezugnehmend“ nach § 24b AMG zugelassene Biosimilars werden als derselbe Wirkstoff behandelt



Änderung der Verfahrensordnung

§ 13 Kapitel 4 VerfO (Juli 2009)

- ... ist derselbe Wirkstoff „auf biotechnologischem Weg hergestellt und weist, im Falle von Proteinen dieselbe Aminosäuresequenz auf; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden“
§ 13 Abs. 2 Spiegelstrich 3, Kap. 4 VerfO GBA
- erst Unterschiede in der Sekundärstruktur können gegen das Vorliegen „desselben“ Wirkstoffes sprechen
- Unterschiede zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar zur Anforderung zusätzlicher Unterlagen nach § 24b Abs. 5 AMG werden vom GBA nicht berücksichtigt
- anders der Osloer District Court



Unterschiede

- auch solche Wirkstoffe gelten als derselbe Wirkstoff, die durch unterschiedliche, einschließlich biotechnologische Verfahren hergestellt worden sind (§ 13 Abs. 3 Kap. 4VerfO)
- bei der Festbetragsgruppe 1 müssen für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten Berücksichtigung finden (§ 35 Abs. 1 S. 2 Hs. 2 SGB V)
- ein Arzneimittel ist „wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimitteln unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist.“ (§ 14 Kapitel 4 VerfO)
- negative Abweichungen der Bioverfügbarkeit werden nicht erfasst



Konsequenz

- Falls keine Voraussetzungen einer Festbetragsgruppenbildung:
„langsame“ Nutzenbewertung
(§ 35a SGB V a.F., § 139a SGB V)
- Einschränkung oder Ausschluss
(§ 92 Abs. 1 Hs. 3, 4 SGB V)
- Preisbildung dem Wettbewerb überlassen
- Abschluss von Rabattverträgen (§ 130a SGB V)
 - gilt die gesetzliche Pflicht des Apothekers zur vorrangigen Abgabe des Rabattarzneimittels? (§ 129 Abs. 1 S. 3 SGB V)



Fazit

- Das Wirtschaftlichkeitsgebot fordert vom **Arzt** im jeweiligen Einzelfall
 - medizinische Begründbarkeit von **Mehrkosten**,
 - aber **keine Kosten-Nutzen-Abwägung**
- Vom Gemeinsamen Bundesausschuss
 - (Kosten-)Nutzen-Bewertungen (Arzneimittel)
- Übertragung auf Apothekerin?



Haftungsfragen Apotheker/Ärztin

- traditionelles Verständnis: Arzt verordnet, Apotheker liefert
- Haftung des Apothekers (Eugynon/Enzynorm LG Itzehoe FamRZ 1969, 90)
- Problemfall aut-idem-Substitution
- Apothekerprüfung § 17 Abs. 5 ApoBetrO
- vertrauensvolles Zusammenspiel gefordert
- Haftungsabgrenzung erforderlich



Fazit

- Kritischer Blick auf die Ökonomisierung
- Transparenz für Ärztinnen und Patienten
- Im Prinzip gleichwertige therapeutische Alternativen
- Dennoch: keine Substitution ohne ärztliche Entscheidung
- Derzeit noch unklare Vorgaben für die Nutzenbewertung und Preisfindung





DIERKS ⁺ **BOHLE**
RECHTSANWÄLTE

Prof. Dr. med. Dr. iur. Christian Dierks
Küfurstendamm 195, D – 10707 Berlin
Tel: 030 - 327 787 22 | Fax: 030 - 327 787 77
dierks@db-law.de
www.db-law.de

I c h d a n k e f ü r I h r e A u f m e r k s a m k e i t