

Biopharmazeutika – Originalprodukte und Biosimilars

vfa und vfa bio vertreten biopharmazeutische Unternehmen mit ausgewiesener Expertise im Bereich Forschung, Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika – Originalpräparaten sowie Biosimilars. Der Wettbewerb biopharmazeutischer Therapieoptionen ist ein essenzielles Element zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen. Der Einsatz von Biosimilars eröffnet dem Gesundheitssystem finanzielle Freiräume, die ihrerseits wiederum für innovative Arzneimittel genutzt werden können.

Zusammenfassung

Biopharmazeutika sind biologische Arzneimittel, die mit Hilfe gentechnisch veränderter Zellen – z.B. Mikroorganismen, tierischen Zellen oder seltener auch pflanzlichen Zellen – hergestellt werden. Mit dem Ablauf des Patentschutzes von Biopharmazeutika kommen zunehmend Biosimilars auf den Markt, die jeweils ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem Originalpräparat (Referenzprodukt) sind. Für die Zulassung von Biosimilars gibt es in der EU klar definierte Vorgaben und Standards, die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Produkte gewährleisten.

Da Biopharmazeutika keine chemisch-synthetischen Arzneimittel sind, sind demzufolge Biosimilars auch nicht mit Generika vergleichbar. Die Instrumente, die den Generikamarkt regeln, können deshalb nicht einfach auf Biopharmazeutika übertragen werden, sondern müssen entsprechend angepasst werden. vfa und vfa bio setzen sich für folgende Rahmenbedingungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars – ein, wobei die Patient:innen stets im Mittelpunkt stehen müssen:

- Therapieentscheidung nur durch die behandelnden Ärzt:innen, primär auf Basis medizinisch-basierter Überlegungen unter Beachtung der

Wirtschaftlichkeit, unter Einbeziehung der Patient:innen und mit entsprechender produktgenauer Dokumentation.

- Eindeutige Identifizierbarkeit inkl. Rückverfolgbarkeit durch Angabe von Handelsnamen und Chargennummer:
 - Verschreibung von Biopharmazeutika: mit Handelsnamen oder PZN (Pharmazentralnummer)
 - Patientenakte: Angabe des Handelsnamens oder der PZN und möglichst der Chargennummer
 - Nebenwirkungsmeldungen: Angabe des Handelsnamens und der Chargennummer.
- Keine ökonomisch getriebene Verordnungssteuerung.
- Auch weiterhin keine automatische Substitution in der Apotheke.

Ausgangslage

Biopharmazeutika sind biologische Arzneimittel, die mit Hilfe gentechnisch veränderter Zellen hergestellt werden. Ihre Qualität wird, anders als bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln, ganz wesentlich durch die eingesetzten lebenden Organismen sowie den Herstellungsprozess bestimmt. Der Herstellungsprozess eines Biopharmazeutikums ist sehr aufwendig. Bereits kleine Änderungen im Prozess können zu Unterschieden im

Produkt führen, die die Wirksamkeit des Arzneimittels oder auch dessen Verträglichkeit nachhaltig verändern können. Dies gilt auch für niedermolekulare Heparine, weil es sich hierbei um komplexe biologische Arzneistoffgemische handelt, deren Charakteristika im Wesentlichen durch den Produktionsprozess und dessen Kontrolle bestimmt werden. Daher werden zur Beurteilung von therapeutischer Wirkung und Sicherheit eines Biopharmazeutikums umfangreiche nicht-klinische und klinische Studien durchgeführt.

Im Hinblick auf den Ablauf der ersten Patente von Biopharmazeutika hatte sich in der EU die Frage ergeben, wie die Zulassung von Nachahmerpräparaten von Biopharmazeutika geregelt werden soll. Hierbei wurde in der EU-Gesetzgebung im Rahmen der Ende März 2004 abgeschlossenen Revision der EG-Arzneimittelgesetzgebung der Begriff „ein dem biologischen Referenzarzneimittel ähnliches biologisches Arzneimittel“ (**Biosimilar**) geprägt, da ein biopharmazeutisches Nachahmerpräparat ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem Originalpräparat ist. Dieser Begriff hat sich rasch in der EU durchgesetzt und wird auch in anderen Teilen der Welt, z.B. in den USA verwendet.

Von Arzneimitteln, deren Wirkstoff chemisch-synthetisch hergestellt wird, gibt es bereits seit Jahrzehnten Generika im Markt. Dies sind Medikamente, die dem Produkt des Originalherstellers gleichen und den chemisch identischen Wirkstoff in der gleichen Menge enthalten. Solche Generika können nach Ablauf des Patentschutzes auf Basis einer Bioäquivalenzstudie zugelassen werden, ohne dass das jeweilige Unternehmen eigene Prüfungen auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durchführen muss, da es sich – ohne diese zu kennen – auf die entsprechenden Unterlagen des Originalherstellers berufen kann. Da Generikahersteller somit den größten Teil der Forschungs- und Entwicklungskosten von 1,0 bis 1,6 Milliarden US-Dollar für ein neues Arzneimittel sparen, können sie ihre Medikamente viel preiswerter anbieten als die Originalhersteller.

Für ein Biopharmazeutikum sind hingegen umfangreiche Entwicklungsarbeiten im Hinblick auf einen geeigneten Herstellungsprozess erforderlich. Biosimilars sind den biopharmazeutischen Originalpräparaten ähnlich, aber nicht identisch,

da das vollständige Nachahmen des komplexen Herstellungsprozesses und eine reine Bezugnahme auf die Unterlagen des Originalherstellers nicht möglich sind. Stattdessen muss jeder neue Hersteller eines Biopharmazeutikums, also auch der eines Biosimilars, im Interesse der Sicherheit der Patienten nicht-klinische und klinische Studien durchführen. Für die Zulassung von Biosimilars gibt es in der EU klar definierte Vorgaben und Standards, die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Produkte gewährleisten.

Biopharmazeutikum vs. Biosimilar vs. Bioidentical

Folgende Produkte sind zu unterscheiden:

- **Biopharmazeutische Originalpräparate (Referenzpräparate)**
- **Biosimilars**
- **Spezialfall Biopharmazeutika mit mehreren Handelsnamen** (sogenannte Zweitmarken oder **Bioidenticals**): stammen aus ein und derselben Produktionsstätte, sind daher untereinander identisch und damit auch untereinander substituierbar. Es muss jedoch berücksichtigt werden, ob sich zwei produktionsidentische Arzneimittel hinsichtlich ihrer Devices (Applikationshilfen) und deren Handhabung unterscheiden.

Biosimilars in Deutschland – Status Quo

Die Qualitätsstandards in der EU für die Zulassung von Biosimilars sind hoch und haben sich bewährt (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>). In Europa wird jährlich eine zunehmende Zahl an Biosimilars zugelassen.

Für eine detaillierte Übersicht über die in Europa zugelassenen Biosimilars und deren Referenzprodukte: www.vfa-bio.de/biosimilars.

Mittlerweile werden Biosimilars von Ärzt:innen in Deutschland nach ihrem Markteintritt meist zügig und häufig verordnet. Biosimilars weisen dadurch

in Deutschland ein sehr starkes Wachstum auf. Für den Verordnungsanteil der Biosimilars sind u.a. das Datum des Markteintritts, die jeweilige Substanzgruppe, die Höhe des Preisunterschieds zum Originalprodukt sowie die Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte entscheidend. In Deutschland gewinnen Biosimilars mittlerweile bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung signifikante Marktanteile von bis zu 60 %, bei Bevacizumab sogar von bis zu 80%. Der aktuelle Marktanteil der Biosimilars war im November 2021 (basierend auf Tagesdosen, Gesamtmarkt Apotheke und Klinik) bei vielen Produkten hoch: 70 % für Infliximab-, 73% für Adalimumab-, 78 % für Trastuzumab-, 80 % für Etanercept-, 85 % für Bevacizumab- und sogar 87 % für Rituximab-Biosimilars¹.

vfa/vfa bio-Position

Mit dem Ablauf des Patentschutzes von Biopharmazeutika kommen zunehmend Biosimilars, die jeweils ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem Originalpräparat sind, auf den Markt. Dafür gibt es in der EU klar definierte Vorgaben und Standards. Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der in der EU zugelassenen Biosimilars sind durch adäquate Zulassungsanforderungen gewährleistet.

Studien sind vor und nach der Biosimilar-Zulassung erforderlich

Ein Biosimilar-Hersteller muss für sein Produkt eine umfassende Datensammlung für alle Herstellungsschritte, angefangen bei seinem Ausgangsmaterial, wie einer eigenen Zellbank, über seinen Herstellungsprozess und die wichtigsten Zwischenprodukte bis zu den In-Prozess-Kontrollen und Referenzstandards haben. Dabei entwickelt er einen eigenen Prozess, mit dem er im Ergebnis dem Produkt des Originalherstellers so nah wie möglich kommen muss.

Die Ähnlichkeit der klinischen Eigenschaften des Biosimilars und dessen Referenzpräparates muss in der Regel durch ausreichend große, vergleichende Studien, die sowohl die Wirksamkeit und Sicherheit als auch die Immunogenität untersuchen, gezeigt werden. Darüber hinaus werden

Biosimilars – ebenso wie alle anderen Biopharmazeutika – auch nach der Zulassung in der breiteren Anwendung beobachtet, um mögliche Immunogenitätsreaktionen und seltene Nebenwirkungen zu erfassen.

Konsequenterweise müssen Zulassungsanträge von Biosimilars ausführliche vergleichende Daten zur Qualität sowie nicht-klinische und klinische Daten umfassen, um zu zeigen, dass ein Biosimilar pharmazeutisch und klinisch im Vergleich zu dem jeweiligen Originalprodukt ähnlich ist. Wirksamkeitsstudien sind dabei insbesondere bei komplexen Molekülen (z.B. monoklonale Antikörper) oder beim Fehlen validierter Surrogatparameter erforderlich. Dies ist durch das bewährte EU-Regelwerk für „Biosimilars“ gewährleistet, das auch Vorbild für die Regularien in anderen Ländern war. Der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu, insbesondere im Hinblick auf den sich abzeichnenden Trend zu weniger klinischen Studien für Biosimilars.

Produktgenaue Verordnung und Dokumentation in Patientenakten sowie eindeutige Identifizierbarkeit inklusive Rückverfolgbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen sind essenziell

1. Produktgenaue Verordnung von Biopharmazeutika

Anders als bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln ist die produktgenaue Verordnung von Biopharmazeutika und damit auch die Vermeidung unkontrollierter Produktwechsel während der Therapie essenziell für die Patientensicherheit. Deshalb sollten Biopharmazeutika ausschließlich unter Angabe des Handelsnamens oder der PZN (Pharmazentralnummer) verordnet werden. Dies ist deshalb erforderlich, da allein aus der Wirkstoffbezeichnung (INN) meist nicht erkennbar ist, um welches Biopharmazeutikum es sich handelt. Denn die meisten Biosimilars haben identische INN zum Referenzprodukt, die Produkte sind aber untereinander nicht identisch. Ärzt:innen sollten daher bei der Verschreibung biologischer Arzneimittel zur Angabe des Handelsnamens oder der PZN bei der Verordnung verpflichtet werden; eine

¹ IQVIA Arzneimittelverbrauch (AMV) Datenbank: Klinikmarktdaten aus IQVIA DKM® (Deutscher Krankenhaus Markt), Apothekenmarktdaten aus IQVIA PharmaScope® National

entsprechende Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung ist notwendig.

2. Produktgenaue Dokumentation von Biopharmazeutika in der Patientenakte

Das verordnete Biopharmazeutikum sollte in den Patientenakten durch Ärzt:innen produktgenau über Handelsnamen oder PZN und möglichst auch unter Angabe der Chargennummer dokumentiert werden. Denn nur so lässt sich beispielsweise im Falle einer schweren Nebenwirkung sofort erkennen, welches Biopharmazeutikum inkl. welcher Charge die Patient:innen genau erhalten haben. Ärzt:innen und Behörden sowie Zulassungsinhaber können darauf aufbauend geeignete Gegenmaßnahmen einleiten.

Eine genaue Dokumentation wurde seit 2009 von der EMA bereits für alle Epoetin-Präparate vorgegeben und wird seit August 2016 für alle Biopharmazeutika - Originalprodukte und Biosimilars – verlangt („Guideline on good pharmacovigilance practices“: „The product name and batch number of an administered biological should be recorded by the healthcare professional and be provided to the patient.“).

3. Produktgenaue Dokumentation von Biopharmazeutika bei Nebenwirkungsmeldungen

Gemäß Art. 102 e der Richtlinie 2001/83/EG müssen die Mitgliedstaaten sicherstellen, dass sämtliche biologischen Arzneimittel bei Meldungen eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung eindeutig identifiziert werden können, und zwar durch Angabe der Chargenbezeichnung und des Namens des Arzneimittels. Im Hinblick auf die Patientensicherheit ist es dringend geboten, dass gerade bei biologischen Arzneimitteln im Falle von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten diese eindeutig einem bestimmten biologischen Arzneimittel bzw. der entsprechenden Arzneimittelcharge zugeordnet werden können, da unterschiedliche biologische Wirkstoffe mit identischen Wirkstoffnamen ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil aufweisen können. Dies ist für Deutschland im Rahmen des „Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ angegangen worden (in Kraft seit Ende 2016): Dort wird geregelt, dass bei Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln der Name des Arzneimittels und die Herstellungcharge genau angegeben werden sollen. Eine Muss- anstelle einer Soll-

Regelung sowie die Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (s. oben) wären folgerichtige und erforderliche nächste Schritte.

Seit 2021 wird zwar die elektronische Patientenakte (ePA) stufenweise eingeführt. Eine lückenlose Dokumentation der Biopharmazeutika, die die Patient:innen erhalten, ist jedoch nicht gewährleistet. Denn es handelt sich bei der ePA um eine freiwillig genutzte, patientengeführte Akte, was zugleich bedeutet, dass die Patient:innen eigenständig entscheiden, welche Dokumente darin abgelegt werden und wer wie lange einen Zugriff auf die eigene ePA hat.

4. Unterschiedliche Kennzeichnung wirkstoffähnlicher Biopharmazeutika beim schwarzen Dreieck

In den EU-Mitgliedsstaaten sind Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, seit 2013 mit dem schwarzen Dreieck versehen. So gekennzeichnete Arzneimittel sollen besonders beobachtet werden, um mögliche unbekannte Nebenwirkungen schneller zu erkennen und damit die Patientensicherheit zu verbessern. Jedes neu zugelassene Biologikum wird für fünf Jahre mit dem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Das führt dazu, dass nicht alle wirkstoffähnlichen Biopharmazeutika dieses Kennzeichen tragen. Eine automatische Substitution in der Apotheke sollte bei diesen Produkten konsequenterweise unterbleiben, auch um Patient:innen durch die unterschiedliche Kennzeichnung nicht zu verunsichern.

Keine automatische Substitution in der Apotheke, sondern Wahrung der Therapiefreiheit der Ärzt:innen

Die automatische Substitution in der Apotheke zwischen Originalpräparat und Biosimilar (ebenso wie zwischen verschiedenen Originalpräparaten oder verschiedenen Biosimilars untereinander) ist in Deutschland gemäß geltenden gesetzlichen Regelungen bisher nicht zulässig (Ausnahme: Bioidenticals, die in der Anlage 1 zum Rahmenvertrag zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband gesondert aufgeführt sind). Biopharmazeutika – Originalprodukte und Biosimilars – dürfen nur nach entsprechender Verordnung der Ärzt:innen und unter Einbeziehung der Patient:innen untereinander ausgetauscht werden.

Originalprodukte und Nachahmerpräparate biologischer Arzneimittel, die als Biosimilar zugelassen sind, aber nicht gentechnisch hergestellt werden (z.B. niedermolekulare Heparine), sollten auch von der Substitution ausgeschlossen werden.

Die Therapieentscheidung über das einzusetzende Biopharmazeutikum muss bei den Ärzt:innen liegen und sollte dabei primär auf medizinischen Gründen beruhen. Ferner sollte die Therapiewahl unter Einbeziehung der Patient:innen mit entsprechender produktgenauer Dokumentation und unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes erfolgen. Biologische Arzneimittel können vom Körper als „fremd“ erkannt werden, so dass inhärent die Möglichkeit besteht, dass sie unerwünschte Immunreaktionen aufgrund ihrer Zusammensetzung und molekularen Größe verursachen und Einfluss auf Wirksamkeit und/oder Sicherheit haben können. Ein medizinisch unbegründeter Produktwechsel ist bei Biopharmazeutika zu vermeiden, solange keine ausreichende Evidenz verfügbar ist.

Ein Produktwechsel ohne ausreichende Dokumentation würde die Zuordnung unerwünschter Ereignisse zu einem Produkt unmöglich machen, insbesondere wenn es sich um Nebenwirkungen handelt, die erst im späteren Therapieverlauf auftreten. Deshalb – und auch weil die behandelnden Ärzt:innen für die Verschreibung die Haftung übernehmen – sind Biopharmazeutika nicht ohne Entscheidung der behandelnden Ärzt:innen und nicht ohne Information der Patient:innen austauschbar. Zudem stünde die automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke der zentralen Rolle der Ärzt:innen bei Therapieentscheidungen diametral entgegen und ist in Deutschland gemäß Gesetzgebung sowie aufgrund der genannten regulatorischen Anforderungen zur Pharmakovigilanz bisher auch nicht zulässig.

Biopharmazeutika sind außerdem anspruchsvolle Produkte im Hinblick auf die häufig bei chronischen Erkrankungen erforderlichen und hilfreichen Devices (Applikationshilfen), die die Patient:innen für die Selbstinjektion des Arzneimittels benötigen und die sich i.d.R. von Produkt zu Produkt unterscheiden. Zudem kann es Unterschiede bei den Devices im Hinblick auf Nadelfreiheit oder Kühllagerung geben, was ebenfalls mit Auswirkungen

auf die Adhärenz und Produktsicherheit einhergehen kann. Auch deshalb ist die Abstimmung zwischen Ärzt:innen und Patient:innen über das konkret zur Anwendung kommende Biopharmazeutikum von besonderer Relevanz.

Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV): Geplante automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke

Gemäß GSAV (in Kraft seit August 2019) hat der G-BA Austauschhinweise für Ärzte erstellt: Demnach sind Ärzte angehalten, bei Biopharmazeutika künftig mehrfache Umstellungen aus nicht-medizinischen Gründen vorzunehmen, was im Hinblick auf Pharmakovigilanz-Aspekte und Therapietreue seitens der Patient:innen von vielen Akteuren im Gesundheitswesen – insbesondere von Ärzt:innen und Patient:innen und deren Verbänden – abgelehnt wird. Darüber hinaus soll der G-BA auch konkrete Hinweise für den zulässigen Austausch von Referenzarzneimittel durch Biosimilars in Apotheken erarbeiten, die spätestens im August 2022 in Kraft treten sollen. Da Ärzt:innen bei einem Austausch in der Apotheke keine Information darüber bekäme, welches Arzneimittel die Patient:innen tatsächlich erhalten haben, wäre die rechtlich vorgeschriebene Dokumentation inkl. eindeutiger Identifizierbarkeit und Rückverfolgbarkeit nicht umsetzbar. Die automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke steht somit sowohl der Therapiefreiheit als auch der Patientensicherheit diametral entgegen.

Außerdem hat die automatische Substitution von Generika in Verbindung mit Rabattverträgen mit dazu beigetragen, dass die Versorgung mit Generika in Deutschland in hohem Maße von anderen Ländern abhängig geworden, was mit etwaigen Versorgungsengpässen für die Patient:innen einhergehen kann. Die automatische Substitution von Biopharmazeutika könnte sich mittel- bis langfristig nachteilig auch auf die Produktion von Biopharmazeutika in Deutschland und Europa auswirken. Dies würde das erklärte Ziel der EU und der Bundesregierung nach Stärkung des Standorts Deutschland und Europa sowie nach größerer Autonomie konterkarieren.

Der Wettbewerb zwischen Original-Biopharmazeutika und Biosimilars in Deutschland ist bereits in

vollem Gange und bekommt gegenwärtig sogar noch mehr Schwung, weil immer mehr umsatzstarke Biopharmazeutika aus dem Patent laufen. Deshalb bedarf es keiner weiteren dirigistischen Maßnahmen, die zudem noch die Arzneimittelsicherheit und die Rahmenbedingungen für die Produktion in Deutschland und Europa verschlechtern. Die zentrale Rolle der Ärzt:innen bei der Erstverordnung und beim Wechsel der biopharmazeutischen Therapie unter adäquater Einbeziehung der Patient:innen ist und bleibt die entscheidende Voraussetzung für die qualitätsgesicherte Anwendung von Biopharmazeutika.

Auch ist fraglich, ob innerhalb der vergangenen drei Jahre tatsächlich weitere wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen wurden (wie in der GSAV-Begründung vorgesehen), die dem G-BA nunmehr ermöglichen, wirkstoffbezogen die Risiken einer automatischen Substitution durch die Apotheker:innen belastbar abzuschätzen.

Gründe gegen die automatische Substitution in der Apotheke

Der entsprechende Passus im GSAV zur automatischen Substitution von Biopharmazeutika sollte – wie auch von der Mehrheit aller Akteure im Gesundheitswesen gefordert – konsequenterweise aus dem Gesetz wieder gestrichen werden:

- Für die Aufrechterhaltung der Therapiefreiheit der Ärzt:innen!
- Für einen resilienten Hightech-Produktionsstandort Deutschland und Europa!
- Für ein Höchstmaß an Versorgungssicherheit bei Biopharmazeutika für Patient:innen!

vfa/vfa bio-Empfehlungen

vfa und vfa bio vertreten biopharmazeutische Unternehmen mit ausgewiesener Expertise im Bereich Forschung, Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika – Originalpräparaten sowie Biosimilars. Der Wettbewerb biopharmazeutischer Therapieoptionen ist ein essenzielles Element zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen.

Der Einsatz von Biosimilars eröffnet dem Gesundheitssystem finanzielle Freiräume, die ihrerseits wiederum für innovative Arzneimittel genutzt werden können.

Da Biopharmazeutika keine chemisch-synthetischen Arzneimittel sind, sind demzufolge Biosimilars auch nicht mit Generika vergleichbar. Die Instrumente, die den Generikamarkt regeln, können deshalb nicht einfach auf Biopharmazeutika übertragen werden, sondern müssen entsprechend angepasst werden. vfa und vfa bio setzen sich für folgende Rahmenbedingungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars – ein, wobei die Patient:innen stets im Mittelpunkt stehen müssen:

- **Therapieentscheidung nur durch die behandelnden Ärzt:innen**, primär auf Basis medizinisch-basierter Überlegungen unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit, unter Einbeziehung der Patient:innen und mit entsprechender produktgenauer Dokumentation. Hierbei ist folgendermaßen zu differenzieren:
 - Bei der **erstmaligen Einstellung** von Patient:innen auf ein Biopharmazeutikum haben die Ärzt:innen durch den Markteintritt biosimilarer Produkte mehr Auswahlmöglichkeiten und sollten das für die Patient:innen jeweils am besten geeignete Produkt verordnen.
 - Beim **Wechsel** von einem Referenzpräparat zum Biosimilar, von einem Biosimilar auf ein anderes entsprechendes Biosimilar oder von einem Biosimilar auf das Referenzprodukt: Die Entscheidung, stabil eingestellte Patient:innen auf ein anderes Biopharmazeutikum umzustellen, sollte zwischen Ärzt:innen und Patient:innen in einer Einzelfallabwägung erfolgen. Ein substanzübergreifender Präparatewechsel sollte immer medizinisch begründet sein.
- **Eindeutige Identifizierbarkeit inkl. Rückverfolgbarkeit durch Angabe von Handelsnamen und Chargennummer** bei Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars:
 - Keine Verschreibung von Biopharmazeutika basierend auf INN (International Non-Proprietary Name), sondern ausschließlich basierend auf Handelsnamen oder PZN (Pharmazentralnummer).

- In der Patientenakte Angabe des Handelsnamens oder der PZN und möglichst der Chargennummer.
- Bei Nebenwirkungsmeldungen Angabe von Handelsname und Chargennummer.
- **Keine ökonomisch getriebene Verordnungssteuerung:** Rein ökonomisch getriebene Verordnungssteuerungen, wie z.B. Quoten für Biopharmazeutika sind abzulehnen, da die Entscheidung über die jeweilige Verschreibung immer bei den Ärzt:innen liegen muss und dabei primär auf medizinischen Gründen basieren sollte. Quoten nehmen Ärzt:innen einen Teil ihrer notwendigen medizinischen Entscheidungsfreiheit und verlagern den Entscheidungsschwerpunkt von medizinischen zu wirtschaftlichen Aspekten.
- **Auch weiterhin keine automatische Substitution in der Apotheke** (Ausnahme: Bioidenticals): Ein Wechsel vom Originalpräparat zum Biosimilar, vom Biosimilar zum Original ebenso wie zwischen verschiedenen Originalpräparaten oder verschiedenen Biosimilars untereinander darf nur mit ausdrücklicher ärztlicher Verordnung und konsequenter medizinischer Überwachung erfolgen. Auch bei der Neueinstellung von Patient:innen darf es nicht zu einem Produktaustausch in der Apotheke kommen, da die Therapieentscheidung durch die Ärzt:innen und unter Einbeziehung der Patient:innen zu erfolgen hat.

Die Gesamtevidenz aller Daten inklusive derer aus klinischen Prüfungen stellt die Grundlage für die Zulassung eines Biosimilars dar. Auch künftig sollten für die Zulassung von Biosimilars ausführliche vergleichende Analytik, Qualitäts- und nicht-klinische Daten vorgelegt werden. Des Weiteren sind – wie bei allen Biopharmazeutika – Beobachtungsstudien inklusive der Beteiligung an bestehenden Registern nach der Zulassung von Biosimilars erforderlich, um mögliche Immunogenitätsreaktionen und seltene Nebenwirkungen (Pharmakovigilanzstudien) zu ermitteln. Risikomanagementpläne sind im bewährten europäischen Zulassungswerk auch für Biosimilars gut etabliert und sollten beibehalten werden.