

**vfa-/vfa bio-Positionspapier
Biopharmazeutika – Originalprodukte und Biosimilars**

ZUSAMMENFASSUNG

Biopharmazeutika sind 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 ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem Originalpräparat (Referenzprodukt) sind. Dies betrifft verschiedene Substanzklassen, z.B. monoklonale Antikörper, bestimmte Zytokine und Peptidhormone oder niedermolekulare Heparine. Für die Zulassung von Biosimilars gibt es in der EU bewährte Vorgaben und Standards. Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der in der EU zugelassenen Biosimilars sind durch adäquate Zulassungsanforderungen gewährleistet. Die EU ist mit ihren klaren Vorgaben zur Entwicklung und Zulassung von Biosimilars weltweit führend.

Seite 1/17

vfa und vfa bio, die biopharmazeutische Unternehmen mit und ohne Biosimilar-Aktivitäten vertreten, stehen für den Wettbewerb biopharmazeutischer Therapieoptionen, um die Versorgung von Patienten zu verbessern. Dabei steht der Patient im Mittelpunkt. Deshalb setzen sich vfa und vfa bio für folgende Rahmenbedingungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars – ein:

- Eindeutige Identifizierbarkeit inkl. Rückverfolgbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen:
 - Keine Verschreibung von Biopharmazeutika basierend auf INN (International Non-Proprietary Name), sondern ausschließlich basierend auf Handelsnamen oder ggf. PZN (Pharmazentralnummer).
 - In der Patientenakte Angabe von Handelsname oder ggf. PZN und möglichst der Chargennummer.
 - Bei Nebenwirkungsmeldungen Angabe von Handelsname und Chargennummer.
- Transparente Kennzeichnung in der Fachinformation von Biosimilars, welche Anwendungsgebiete durch klinische Vergleichsstudien belegt sind und welche ohne eigene zusätzliche klinische Daten (per Extrapolation) vom Biopharmazeutikum des Originalherstellers abgeleitet wurden.
- Keine automatische Substitution in der Apotheke.
- Therapiewahl auf Basis medizinisch-basierter Überlegungen und unter Einbeziehung des Patienten.
- Die Therapieentscheidung sollte immer dem Arzt obliegen; Quotenvorgaben, die die therapeutische Freiheit des Arztes beeinträchtigen, sind deshalb für Biopharmazeutika – Originalprodukte und Biosimilars – unangemessen.

INHALT

Seite 2/17

ZUSAMMENFASSUNG	1
A) Ausgangslage	3
B) Zugelassene Biosimilars in Europa – Status Quo	4
C) vfa/vfa bio-Position.....	5
Der Herstellungsprozess für Biopharmazeutika ist aufwendig und komplex und erfordert ein hohes Maß an technischem Fachwissen	5
Studien sind vor und nach der Biosimilar-Zulassung erforderlich	6
Produktgenaue Verordnung und Dokumentation in Patientenakten sowie eindeutige Identifizierbarkeit inklusive Rückverfolgbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen sind essenziell	7
Keine automatische Substitution in der Apotheke	8
Wahrung der Therapiefreiheit des Arztes	8
D)vfa/vfa bio-Empfehlungen	9
Appendix I: Eigenschaften der Wirkstoffe von Biopharmazeutika (Originalprodukte und Biosimilars).....	11
Appendix II: Zulassung von Biosimilars in Europa - Regelwerk ...	12
Appendix III: Zugelassene Biosimilars in Europa	15
Appendix IV: Unterschiede bei den Wirkstoffbezeichnungen von Biopharmazeutika.....	15
Appendix IV: Regelungen in anderen Ländern	17

A) Ausgangslage

Seite 3/17

Biopharmazeutika werden mit Hilfe gentechnisch veränderter Zellen (z.B. Mikroorganismen wie Hefen oder E. coli-Bakterien, tierischen Zellen wie beispielsweise vom chinesischen Hamster oder – seltener – auch pflanzlichen Zellen) hergestellt. 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. Die biologische Wirkung von Biopharmazeutika hängt von zahlreichen Faktoren ab, wie beispielsweise den Wachstumsbedingungen der Wirtszellen, Lösungszusätzen, Fermentationsprozessen, der Temperatur sowie anderen physikalischen Bedingungen. 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. Dabei muss ein Biosimilar seine Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzprodukt durch ausführliche Daten zur Qualität sowie durch nicht-klinische und klinische Daten belegen.

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 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 von hoher Qualität sind hingegen umfangreiche Entwicklungsarbeiten im Hinblick auf einen geeigneten Herstellungsprozess erforderlich. Für den Nachweis der Wirksamkeit und guten Verträglichkeit ist es darüber hinaus notwendig, aufwendige nicht-klinische und klinische Prüfungen durchzuführen. 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. Dafür gibt es in der EU bewährte Vorgaben und Standards.

Wenn der Biosimilar-Hersteller die Biosimilarität seines Produktes zum Referenzprodukt in einer Indikation nachgewiesen hat und es aus wissenschaftlicher Sicht keine Einwände gibt, kann die Europäische Zulassungsbehörde EMA ohne weitere klinische Daten das Biosimilar auch für alle (oder Teile) der weiteren Indikationen des Referenzproduktes zulassen. Diesen Vorgang nennt man Extrapolation.

Grundsätzlich sind folgende Produkte zu unterscheiden:

- **Biopharmazeutische Originalpräparate**
- **Biosimilars** (Nachahmerpräparate von biopharmazeutischen Originalpräparaten nach Patentablauf), die dem Originalpräparat ähneln, aber mit diesem nicht identisch sind und es damit auch nicht automatisch substituieren können
 - Spezialfall Biopharmazeutika mit mehreren Handelsnamen (sogenannte Zweitmarken oder Bioidenticals): stammen aus ein und derselben Produktionsstätte, sind daher untereinander identisch und damit auch untereinander substituierbar. (Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, ob sich zwei produktionsidentische Arzneimittel hinsichtlich ihrer Applikatoren und deren Handhabung unterscheiden.)

B) Zugelassene Biosimilars in Europa – Status Quo

Die Qualitätsstandards in der EU für die Zulassung von Biosimilars sind hoch und haben sich bewährt. In Europa sind bisher 14 Biosimilars zugelassen worden (s. Appendix III; für eine detaillierte Übersicht über die in Europa zugelassenen Biosimilars und deren Referenzprodukte: www.vfa.de/biosimilars-uebersicht-originalpraeparate.pdf).

Mittlerweile werden Biosimilars von Ärzten in Deutschland bereits häufig verordnet. Gemäß Angaben des GKV-Spitzenverbands (GKV-GAmSi, Daten für Januar bis Juni 2016) erzielten, bezogen auf DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis), die Epoetin-Biosimilars den höchsten Verordnungsanteil von 85 %, die Filgrastim-Biosimilars einen Anteil von 75 % und die erst im Verlauf von 2015 auf den Markt gekommenen Infliximab-Biosimilars bereits einen Wert von knapp 28 % im ambulanten Bereich. Quelle: Bundesbericht GAmSi, GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland nach § 84 Abs. 5 SGB V, http://www.gkv-gamsi.de/gamsi_statistiken/gamsi_statistiken.jsp.

C) vfa/vfa bio-Position

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

Der Herstellungsprozess für Biopharmazeutika ist aufwendig und komplex und erfordert ein hohes Maß an technischem Fachwissen

Der Herstellungsprozess für einen biologischen Wirkstoff definiert in signifikantem Ausmaß das daraus gefertigte Medikament, da diese Prozesse auf lebenden Zellen – oder im Falle der niedermolekularen Heparine auf biologischem Material – basieren. Anders als bei chemischen Produkten sind Biopharmazeutika als Resultat der Variabilität der lebenden Prozesse, mit Hilfe derer sie hergestellt werden, auf der molekularen Ebene heterogen. Dies gilt auch für Biosimilars, da diese ebenso wie die biopharmazeutischen Originalpräparate in lebenden Zellen hergestellt werden.

Wie bei anderen Arzneimitteln auch ist der Hersteller eines Biopharmazeutikums – Originalprodukt wie Biosimilar – laut Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG (Artikel 23) verpflichtet, die Herstellung und Kontrolle des Arzneimittels dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen. Daran haben sich alle Hersteller zu halten, sowohl die von Originalprodukten als auch die von Biosimilars, so dass Verfahrensänderungen im Laufe der Zeit erforderlich werden. Mögliche Auswirkungen der durchgeführten Änderungen müssen vom Hersteller im Rahmen des Nachweises der Vergleichbarkeit genau untersucht werden („comparability assessment“, Vergleich bei Änderungen desselben Produkts eines Herstellers; s. unten – Leitlinie EMEA/CHMP/ BMWP 101695/ 2006). Hierbei steigen die Anforderungen der Zulassungsbehörden mit dem Ausmaß der Veränderungen. So sind für Typ I-Änderungen (z.B. administrative Änderungen, Änderungen am Verpackungsmaterial oder an den Spezifikationsgrenzen etc.) und Typ II-Änderungen (z.B. Änderung des Herstellungsverfahrens oder -

standorts) selten klinische Daten erforderlich, sofern es sich nicht um tiefgreifende Änderungen handelt, wie z.B. die Änderung der Zelllinie, die das Biopharmazeutikum produziert, oder Änderungen der Formulierung. Für solch gravierende Änderungen, aber auch für Zulassungserweiterungen (z.B. neues Anwendungsgebiet) sind klinische Daten i.d.R. erforderlich.

Dabei hat der Hersteller eines Biopharmazeutikums – Originalprodukt wie Biosimilar – eine umfassende Datenanalyse für alle Herstellungsschritte und für alle wichtigen Zwischenprodukte zur Verfügung und hat In-Prozess-Kontrollen und Referenzstandards für sein jeweiliges Produkt etabliert. Im Laufe der Zeit erforderlich werdende Verfahrensänderungen sind bei ihm im Allgemeinen kleine Änderungen bei einem gut verstandenen, umfassend validierten Prozess, wobei alle anderen Aspekte der Herstellung unverändert bleiben. Oft sind die maßgeschneiderten Prozesse, die für die Herstellung von Biopharmazeutika entwickelt werden, geschütztes geistiges Eigentum oder Geschäftsgeheimnisse. Der Hersteller ist in der Lage, das vor und nach der Änderung hergestellte Produkt zu vergleichen, um der Zulassungsbehörde zu zeigen, dass die Änderung keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Produkts hat. Dazu muss der Hersteller ggf. vor der Einführung gravierender Prozessänderungen auch neue klinische Daten vorlegen. Dies hängt von den Ergebnissen der Charakterisierungsstudien für den Produktvergleich ab, mit denen etwaige Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bestimmt werden. Die erforderlich werdenden Veränderungen im Herstellungsprozess betreffen dabei Hersteller von Originalpräparaten wie von Biosimilars gleichermaßen.

Für die Zulassung eines Biosimilars müssen deren Hersteller gemäß WHO- und EMA-Leitlinien durch vergleichende analytische Untersuchungen belegen, dass sich das Biosimilar in seinen physiko-chemischen und biologischen Eigenschaften nicht grundlegend vom Referenzpräparat unterscheidet („similarity assessment“, Vergleich ähnlicher Produkte verschiedener Hersteller mit unterschiedlichen Herstellungsprozessen). Darüber hinaus sind Daten zur Präklinik und Klinik vorzulegen. Denn aufgrund der Komplexität von Biopharmazeutika ist es nicht möglich, nach Ablauf der Patente der Originalpräparate Nachahmerprodukte zu entwickeln, die identisch zum Referenzprodukt sind. Daher ist es unzulässig, dass lediglich Daten zur Qualität erhoben werden und die Bioäquivalenz nachgewiesen wird, wie dies bei chemisch synthetisierten Generika üblich ist.

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 eigenen Zellbanken, 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.

Seite 7/17

Die Ähnlichkeit der klinischen Eigenschaften des Biosimilars und dessen Referenzpräparates muss durch ausreichend große, vergleichende Studien, welche sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit 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.

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

Produktgenaue Verordnung von Biopharmazeutika:

Anders als bei Generika sind 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 ggf. der PZN (Pharmazentralnummer) verordnet werden. Dies ist deshalb erforderlich, da einige Biopharmazeutika die gleiche Wirkstoffbezeichnung haben, die Produkte aber untereinander nicht identisch sind. Ärzte sollten daher bei der Verschreibung biologischer Arzneimittel zur Angabe des Handelsnamens bei der Verordnung verpflichtet werden; eine entsprechende Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung ist notwendig.

Produktgenaue Dokumentation von Biopharmazeutika in der Patientenakte:

Das verordnete Biopharmazeutikum sollte in den Patientenakten durch den Arzt produktgenau über Handelsnamen oder ggf. 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 der Patient genau erhalten hat. Arzt und Behörden sowie Zulassungsinhaber können darauf aufbauend geeignete Gegenmaßnahmen einleiten.

Eine genaue Dokumentation wurde seit 2009 von der EMA bereits für alle Epoetin-Präparate verlangt 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.“).

Seite 8/17

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: Dort wird geregelt, dass bei Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln der Name des Arzneimittels und die Herstellungcharge genau angegeben werden sollen. Die Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung wäre nunmehr ein folgerichtiger und erforderlicher nächster Schritt (s. oben).

Keine automatische Substitution in der Apotheke

Die automatische Substitution in der Apotheke zwischen Originalpräparat und Biosimilar (ebenso wie zwischen verschiedenen Originalpräparaten oder verschiedenen Biosimilars untereinander) ist in Deutschland gemäß Gesetzgebung nicht zulässig (Ausnahme: Bioidenticals, die in der Anlage 1 zum Rahmenvertrag zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband gesondert aufgeführt sind; s. auch Appendix 1). Biopharmazeutika – Originalprodukte und Biosimilars – dürfen nur nach Anordnung des Arztes und unter Einbeziehung des Patienten untereinander ausgetauscht werden.

Wahrung der Therapiefreiheit des Arztes

Die Therapieentscheidung über das zu verabreichende Biopharmazeutikum muss beim Arzt liegen und sollte dabei primär auf medizinischen Gründen beruhen. Ferner sollte die Therapiewahl auf Basis medizinisch-basierter Überlegungen und unter Einbeziehung des Patienten 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 deshalb zu vermeiden. Zudem könnte ein Produktwechsel ohne ausreichende Dokumentation die Zuordnung unerwünschter Ereignisse zu einem Produkt unmöglich machen, insbesondere wenn es sich um Nebenwirkungen handelt, die erst im späteren Therapie-verlauf auftreten.

Deshalb – und auch weil der Arzt für die Verschreibung die Haftung übernimmt – sind Biopharmazeutika nicht ohne Entscheidung des behandelnden Arztes und nicht ohne Information des Patienten austauschbar. Dies erklärt auch, warum die automatische Substitution in der Apotheke in Deutschland nicht zulässig ist (s. auch Appendix 1).

Im Hinblick auf die Therapiefreiheit des Arztes sind Quoten für Biopharmazeutika abzulehnen, da die Entscheidung über die jeweilige Verschreibung immer beim Arzt liegen muss. Außerdem ignorieren Quotenvorgaben die herstellungsbedingten Unterschiede zwischen verschiedenen Biopharmazeutika sowie den erhöhten Aufwand bei Einstellung und Überwachung der Patienten bei einem Präparatewechsel. Des Weiteren nehmen Quoten dem Arzt einen Teil seiner notwendigen medizinischen Entscheidungsfreiheit und verlagern den Entscheidungsschwerpunkt von medizinischen zu wirtschaftlichen Aspekten.

D) vfa/vfa bio-Empfehlungen

vfa und vfa bio, die biopharmazeutische Unternehmen mit und ohne Biosimilar-Aktivitäten vertreten, stehen für den Wettbewerb biopharmazeutischer Therapieoptionen, um die Versorgung von Patienten zu verbessern. Dabei steht der Patient im Mittelpunkt. Deshalb setzen sich vfa und vfa bio für folgende Rahmenbedingungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars – ein:

- **Eindeutige Identifizierbarkeit inkl. Rückverfolgbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen** bei Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars:
 - Keine Verschreibung von Biopharmazeutika basierend auf INN (International Non-Proprietary Name), sondern ausschließlich basierend auf Handelsnamen oder ggf. PZN (Pharmazentralnummer).
 - In der Patientenakte Angabe von Handelsname oder ggf. PZN und möglichst der Chargennummer.
 - Bei Nebenwirkungsmeldungen Angabe von Handelsname und Chargennummer.
- **Ein Biosimilar sollte** in allen den Ärzten und Patienten vorliegenden Produktinformationen (Fachinformation, Packungsbeilage und EPAR) **als solches gekennzeichnet sein.**

- **Transparente Kennzeichnung in der Fachinformation von Biosimilars**, welche Anwendungsgebiete durch klinische Vergleichsstudien belegt sind und welche ohne eigene zusätzliche klinische Daten (per Extrapolation) vom Biopharmazeutikum des Originalherstellers abgeleitet wurden.
- **Keine automatische Substitution in der Apotheke** (Ausnahme: Bioidenticals, s. Appendix 1): Ein Wechsel vom Originalpräparat zum Biosimilar, vom Biosimilar zum Original ebenso wie zwischen verschiedenen Originalpräparaten oder verschiedenen Biosimilars untereinander darf nur mit ausdrücklicher ärztlicher Zustimmung und konsequenter medizinischer Überwachung erfolgen. Auch bei der Neueinstellung eines Patienten darf es nicht zu einem Produktaustausch in der Apotheke kommen, da die Therapieentscheidung durch den Arzt und unter Einbeziehung des Patienten zu erfolgen hat.
- **Therapiewechsel nur auf Basis medizinisch-basierter Überlegungen und unter Einbeziehung des Patienten:** Medizinisch unbegründeter Produktwechsel ist bei Biopharmazeutika zu vermeiden.
- **Wahrung der Therapiefreiheit des Arztes (keine Quotenvorgaben für Ärzte):** Quoten für Biopharmazeutika sind abzulehnen, da die Entscheidung über die jeweilige Verschreibung immer beim Arzt liegen muss und dabei primär auf medizinischen Gründen basieren sollte. Quoten nehmen dem Arzt einen Teil seiner notwendigen medizinischen Entscheidungsfreiheit und verlagern den Entscheidungsschwerpunkt von medizinischen zu wirtschaftlichen Aspekten.

Auch künftig sollten für die Zulassung von Biosimilars ausführliche vergleichende Analytik, Qualitäts- und nicht-klinische Daten vorgelegt werden. Die Gesamtevidenz aller Daten inklusive derer aus klinischen Studien stellt die Grundlage für die Zulassung eines Biosimilars dar. Des Weiteren sind Beobachtungsstudien inklusive der Beteiligung an bestehenden Registern nach der Zulassung von Biosimilars erforderlich, um mögliche Immunogenitätsreaktionen und seltene Nebenwirkungen (Pharmakovigilanzstudien) zu ermitteln. Dies ist im etablierten und bewährten europäischen Zulassungswerk inkl. der Risikomanagementpläne für Biosimilars so auch vorgegeben und sollte beibehalten werden.

Appendix I: Eigenschaften der Wirkstoffe von Biopharmazeutika (Originalprodukte und Biosimilars)

Seite 11/17

- Sie besitzen nachgewiesene biologische Aktivität(en).
- Sie haben ein hohes Molekulargewicht und eine hochkomplexe Struktur im Vergleich zu den meisten chemisch synthetisierten Wirkstoffen.
- Sie sind heterogen hinsichtlich ihrer Molekülstruktur. Die Heterogenität der Molekülstruktur sowie des Verunreinigungsprofils kann Auswirkungen auf Wirksamkeit, Wirkprofil und Sicherheit von biologischen Arzneimitteln haben.
- Ihre Qualität kann durch Unterschiede des biologischen oder genetischen Ausgangsmaterials, der Masterzellbank, des Expressionssystems und des Herstellungsprozesses beeinflusst werden, die zu unterschiedlichen posttranslationalen Modifikationen und damit zu Mikroheterogenitäten des Moleküls führen. Neben einer Vielzahl an Daten zur Qualität des Produktes und zur Präklinik sind klinische Studien für Biosimilars erforderlich, um die Auswirkungen der Mikroheterogenitäten auf die Produkteigenschaften zu zeigen bzw. zu bestätigen und um die Biosimilarität zu belegen.
- 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.
- Sie können sehr empfindlich in ihrer(n) biologischen Aktivität(en) gegenüber physikalischen Bedingungen (Temperatur, Licht, Scherkräfte, Phasen), Enzymaktivitäten im Herstellungsprozess (Sensitivität gegenüber Prozessänderungen) und Änderungen bei der Formulierung sein; dies stellt besondere Anforderungen an Lagerung und Transport.
- Sie können sehr spezifische Formulierungsbedingungen erfordern (z.B. Hilfsstoffe, Konjugation oder spezielle chemisch-physikalische Bedingungen), um die spezifische und volle biologische Aktivität bei der Verabreichung zu entfalten.
- Sie erfordern (einen) Bioassay(s) zur Charakterisierung und Stabilitätsbewertung zusätzlich zu den chemisch-physikalischen Tests zur Feststellung der Identität und der Reinheit von Charge zu Charge. Die Zahl der Tests ist weit höher als bei chemisch-synthetischen Medikamenten.
- Insbesondere die monoklonalen Antikörper sind hoch-komplexe Moleküle, die mitunter in sehr verschiedenen Anwendungsgebieten bei Patienten mit schweren Erkrankungen mit unterschiedlichen und zum Teil nicht vollständig aufgeklärten Pathomechanismen und ggf. unterschiedlichen Co-Medikationen und Co-Morbiditäten eingesetzt werden.

- Eine Sonderrolle nehmen die niedermolekularen Heparine ein, deren Wirkstoffe nicht gentechnisch hergestellt werden. Es handelt sich um heterogene Gemische aus stark sulfatierten, unterschiedlich langen Polysaccharidketten, deren Struktur-Wirkungsbeziehung bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist.
- Bioidenticals sind Zweitmarken, stammen aus ein und derselben Produktionsstätte und sind daher untereinander identisch. Dies wird auch im Rahmenvertrag zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband dahingehend beschrieben, dass wirkstoffgleiche biotechnologisch hergestellte Arzneimittel sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden dürfen. Nur bei diesen Produkten, die in der Anlage 1 zum Rahmenvertrag gesondert aufgeführt sind, hat die Apotheke ein der Verordnung entsprechendes, wirkstoffgleiches preisgünstiges Biopharmazeutikum auszuwählen (automatische Substitution bei Bioidenticals).

Appendix II: Zulassung von Biosimilars in Europa - Regelwerk

In der EU wurde im Rahmen der Ende März 2004 abgeschlossenen Revision der EG-Arzneimittelgesetzgebung u. a. auch eine Regelung für biologische Arzneimittel aufgenommen, die einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich sind (Biosimilars). **Artikel 10 Abs. 4 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG lautet:**

„Erfüllt ein biologisches Arzneimittel, das einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich ist, die in der Definition von Generika enthaltenen Bedingungen nicht, weil insbesondere die Rohstoffe oder der Herstellungsprozess des biologischen Arzneimittels sich von dem des biologischen Referenzarzneimittels unterscheiden, so sind die Ergebnisse geeigneter vorklinischer oder klinischer Versuche hinsichtlich dieser Bedingungen vorzulegen. Die Art und Anzahl der vorzulegenden zusätzlichen Daten müssen den relevanten Kriterien des Anhangs I und den diesbezüglichen Leitlinien entsprechen.“

Die Kriterien der Biosimilar-Zulassung sind auf Biopharmazeutika anzuwenden, da deren Wirkstoffe gentechnisch hergestellt werden. Des Weiteren gelten sie für niedermolekulare Heparine, weil es sich hierbei um komplexe biologische Arzneistoffgemische handelt, deren Charakteristika im Wesentlichen durch den Produktionsprozess und dessen Kontrolle bestimmt werden. Mehrere produktspezifische Leitlinien oder Anhänge wurden von der EMA ebenfalls bereits verabschiedet (s. unten).

Gemäß Anhang I, Teil II „Spezifische Zulassungsanträge und Anforderungen“ Punkt 4: „Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen“, darf sich eine auf ein biologisches Arzneimittel Bezug nehmende Zulassung hinsichtlich der einzureichenden Angaben nicht auf pharmazeutische, chemische

und biologische Daten sowie Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit beschränken. Art und Menge zusätzlicher Daten (toxikologische und weitere nicht-klinische sowie klinische Daten) sind je nach Einzelfall entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien festzulegen. Wegen der Verschiedenartigkeit der biologischen Arzneimittel ist von der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche der in Modul 4 (Präklinische Berichte) und Modul 5 (Berichte über klinische Studien) vorgesehenen Studien erforderlich sind.

Die Zulassung jedes neuen Arzneimittels, auch der Biosimilars, enthält einen individuellen Risikomanagement Plan, in dem konkrete Maßnahmen festgelegt werden, um die sichere Anwendung des Arzneimittels zu fördern und Fragestellungen zu beantworten, für die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht ausreichend Daten mit dem Arzneimittel vorliegen. Denn manche Risiken können in den Zulassungsstudien nicht ausreichend beurteilt werden, da sie beispielsweise sehr selten auftreten und die Patientenzahl in den Vergleichsstudien zu gering ist, oder weil die unerwünschte Wirkung zeitversetzt auftritt.

Die revidierte Richtlinie 2001/83/EG einschließlich des Anhangs I ist Ende 2005 in Kraft getreten. Seit Oktober 2005 ist die **Leitlinie zu ähnlichen biologischen Produkten (CHMP/437/04**; sogenannte „overarching“ guideline/übergeordnete Leitlinie) anzuwenden, in der das Konzept für Biosimilars, die grundlegenden Prinzipien, z.B. zur Wahl des Vergleichspräparats, und Hinweise auf die relevanten Leitlinien enthalten sind. Diese Guideline wurde inzwischen aktualisiert und ist seit April 2015 in der überarbeiteten Version gültig (CHMP / 437 / 04 Rev 1).

Darüber hinaus sind folgende weitere Leitlinien der EMA anzuwenden:

- **Leitlinie zu ähnlichen biologischen Arzneimitteln, die biotechnologisch gewonnene Proteine als Wirkstoffe enthalten - Qualitätsfragen (EMA/CHMP/BWP/247713/2012)**
- **Leitlinie zu ähnlichen biologischen Arzneimitteln, die biotechnologisch gewonnene Proteine als Wirkstoffe enthalten – Nicht-klinische und klinische Fragen (EMA/CHMP/BMWP/42832/05 Rev 1)**
- **Produktspezifische Leitlinien für**
 - **Epoetine**
(EMA/CHMP/BMWP/301636/08)
 - **FSH-Produkte** (follikelstimulierendes Hormon)
(CHMP/BMWP/671292/2010)
 - **G-CSF-Produkte** (Granulozyten-Kolonienstimulierender Faktor)
(EMA/CHMP/BMWP/214262/2015)
derzeit in Überarbeitung

- **Insuline und Insulin Analoga**
(EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev 1)
- **Interferon alpha-Produkte**
(EMA/CHMP/BMWP/693108/2015)
derzeit in Überarbeitung
- **Interferon beta-Produkte**
(CHMP/BMWP/652000/2010)
- **Monoklonale Antikörper**
(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)
- **Niedermolekulare Heparine**
(EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1)
- **Somatropine**
(EMA/CHMP/BMWP/94528/2005)

Des Weiteren gilt seit April 2008 die spezifische **Leitlinie über die Immunogenitätsbewertung von biotechnologisch gewonnenen therapeutischen Proteinen (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006; derzeit in Überarbeitung)**, in der explizit daraufhin gewiesen wird, dass Studien zur Immunogenität auch für Biosimilars erforderlich sind. Darüber hinaus ist seit 1. Dezember 2012 die **Leitlinie zur Immunogenität monoklonaler Antikörper** anzuwenden (**EMA/CHMP/BMWP/86289/2010**).

Seit November 2007 ist die Leitlinie **EMA/CHMP/BMWP/101695/2006 („Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues“)** anzuwenden, in der die Vergleichbarkeit des Biopharmazeutikums nach einer Verfahrensänderung bei einem Hersteller bzw. dessen Lohnhersteller beschrieben wird. Solche Verfahrensänderungen werden sowohl während der Entwicklung eines Arzneimittels als auch nach dessen Zulassung erforderlich. Die Datenanforderungen für die Vergleichbarkeit („comparability assessment“) sind, da die Verfahrensänderungen beim selben Hersteller erfolgen, der bereits umfangreiche Erfahrungen mit dem Wirkstoff hat, für gewöhnlich geringer als für den Nachweis der Ähnlichkeit zwischen einem Biosimilar und dem biopharmazeutischen Originalpräparat („similarity assessment“), da diese Produkte von unterschiedlichen Herstellern stammen.

Appendix III: Zugelassene Biosimilars in Europa

Seite 15/17

In Europa sind bisher 14 Biosimilars zugelassen worden.

- Ein Enoxaparin-Natrium-Biosimilar (gegen die Bildung von Blutgerinnseln) mit zwei Handelsnamen
- Ein Epoetin alfa-Biosimilar (gegen Anämie) mit drei Handelsnamen
- Ein Epoetin zeta-Biosimilar (gegen Anämie) mit zwei Handelsnamen
- Ein Etanercept-Biosimilar (gegen Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis) mit einem Handelsnamen
- Vier Filgrastim-Biosimilars (gegen Neutropenien*), davon drei mit jeweils zwei und eins mit einem Handelsnamen
- Zwei Follitropin alfa-Biosimilars (zur Follikelstimulation und bei unzureichender Spermatogenese) mit jeweils einem Handelsnamen
- Zwei Infliximab-Biosimilars (gegen Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis), davon eins mit zwei und eins mit einem Handelsnamen
- Ein Insulin glargin-Biosimilar (gegen Diabetes) mit einem Handelsnamen
- Ein Somatotropin-Biosimilar (gegen Minderwuchs) mit einem Handelsnamen

* und zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen

Anmerkung: Basierend auf dem Prinzip der Extrapolation wurden für einige Biosimilars von der EMA Zulassungen für manche Indikationen ohne eigene zusätzliche klinische Daten für selbige erteilt.

Für eine detaillierte Übersicht über die in Europa zugelassenen Biosimilars und deren Referenzprodukte:

www.vfa.de/biosimilars-uebersicht-originalpraeparate.pdf.

Appendix IV: Unterschiede bei den Wirkstoffbezeichnungen von Biopharmazeutika

Derzeit ist allein aus der Wirkstoffbezeichnung (INN = International Non-Proprietary Name; das ist der von der Weltgesundheitsorganisation WHO vergebene Kurzname für einen Arzneimittelwirkstoff) nicht

in jedem Fall erkennbar, um welches Biopharmazeutikum es sich handelt. Dies sei in der folgenden Tabelle beispielhaft anhand der Epoetin-Produkte dargestellt.

Seite 16/17

Epoetin-Originalprodukte:

- Aranesp
INN: Darbepoetin alfa
- ERYPO
INN: Epoetin alfa
- Mircera
INN: Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
- NeoRecormon
INN: Epoetin beta
- Ein Produkt mit zwei Handelsnamen:
Biopoin und Eporatio
INN: Epoetin theta

Epoetin alfa-Biosimilars:

- Ein Biosimilar mit drei Handelsnamen:
Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa HEXAL
INN: Epoetin alfa
Referenzprodukt: ERYPO
- Ein Biosimilar mit zwei Handelsnamen:
Retacrit, Silapo
INN: Epoetin zeta
Referenzprodukt: ERYPO

Infliximab-Originalprodukt:

- Remicade
INN: Infliximab

Infliximab-Biosimilars:

- Ein Biosimilar mit zwei Handelsnamen:
Inflectra, Remsima
INN: Infliximab
- Ein Biosimilar mit einem Handelsnamen:
Flixabi
INN: Infliximab

Vor diesem Hintergrund ist die Nennung von Handelsnamen oder ggf. PZN bei der Verschreibung von Biopharmazeutika sowie bei der Dokumentation in der Patientenakte erforderlich. Bei Nebenwirkungsmeldungen von Biopharmazeutika ist die Nennung von Handelsnamen und Chargennummer europaweit bereits vorgeschrieben.

Seitens der WHO wurde die Diskussion eines sogenannten Biological Qualifiers (BQ) angestoßen, also eines 4-Buchstaben-Codes als Suffix zum biologischen Wirkstoff.

Seite 17/17

Appendix IV: Regelungen in anderen Ländern

In den USA sind biologische/biotechnologische Produkte, die durch den Public Health Service Act geregelt werden, von den Bestimmungen des Federal Food Drug & Cosmetic Act zur generischen Zulassung (ANDA) ausgenommen. Die FDA (US-amerikanische Zulassungsbehörde) hat inzwischen die ersten Dokumente zur Biosimilar-Zulassung finalisiert: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm>. Drei Biosimilars (Filgrastim-sndz, Infliximab-dyyb, Etanercept-szsz) wurden bislang von der FDA zugelassen; weitere Biosimilars befinden sich im Zulassungsverfahren.

Die WHO-Leitlinie für Biosimilars (Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products, World Health Organization, 2009) folgt im Grundsatz den gleichen Prinzipien wie in der EU und soll als Orientierungshilfe für solche Länder fungieren, die bisher noch keine Biosimilar-Gesetzgebung haben.

Fast alle derzeit verabschiedeten oder in Diskussion befindlichen Leitlinien in anderen Teilen der Welt (z.B. Schweiz, Türkei, Malaysia, Australien, Japan, Mexiko, Taiwan, Korea) haben die WHO-Leitlinie zugrunde gelegt und entsprechen daher weitgehend dem europäischen Regelwerk für Biosimilars.