

BIO DEUTSCHLAND

Hintergrundpapier der BIO Deutschland

zum Thema

Biosimilars

06.03.2012

I. Einführung

1. Definition

Biologische Arzneimittel („Biologics“) werden unter Verwendung eines lebenden Systems oder Organismus erzeugt. Biologisch ähnliche Arzneimittel (Biosimilars) sind Nachfolgeversionen biotechnologisch erzeugter Originalpräparate. Sie werden nach Ablauf des Patentschutzes der Originalprodukte eigenständig, in der Regel von anderen als den Originalherstellern, entwickelt. Das Ausgangsmaterial für die meisten „Biologics“ ist üblicherweise eine genetisch veränderte Zelllinie. Jeder Hersteller benutzt seine eigene, charakteristische und einzigartige Zelllinie (Wirtszellen) und entwickelt mit dieser Zelllinie wiederum einen einzigartigen Herstellungsprozess, um das entsprechende Medikament herzustellen.

Ein Biosimilar soll genauso wirken wie das Referenzarzneimittel und der Behandlung derselben Krankheiten dienen wie das Innovator-Produkt. Biologics besitzen aufgrund ihrer Molekülgröße jedoch eine schlechtere Bioverfügbarkeit als klassische (chemisch hergestellte) Medikamente, daher müssen sie parenteral¹ appliziert werden. Aufgrund der Größe ihrer Moleküle muss die Reaktion des menschlichen Körpers auf die Anwesenheit der Fremdstoffe (die „immunogene Reaktion“) sorgfältig getestet und überwacht werden, um zu gewährleisten, dass die Patientinnen und Patienten unter Wahrung ihrer Sicherheit in den Genuss des angestrebten Produktnutzens kommen. Diese laufenden Validierungen und Tests während des komplizierten Herstellungsprozesses und bei der Abgabe biotechnologisch erzeugter Arzneimittel sind aufwendig und notwendig. Ziel ist die Gewährung der maximalen Patientensicherheit² als oberste Priorität.

Auf Grund der besonderen Merkmale, die ein biologisch basiertes Medikament kennzeichnen, hat die Europäische Union beschlossen, dass die Bezeichnung eines Nachfolgeprodukts von biologisch basierten Medikamenten („Biosimilar“) sowie das Zulassungsverfahren anders zu sein haben als die eines chemisch basierten Medikaments („Generikum“).

Definition, Zulassung und Vermarktung biologisch ähnlicher Arzneimittel sind Gegenstand einer intensiven Debatte. Im Mittelpunkt dieser Debatte steht der Unterschied zwischen biologisch ähnlichen Arzneimitteln und den generischen Kopien herkömmlicher chemischer Medikamente. Generika sind als chemische Arzneimittel strukturell klar definiert und enthalten identische Kopien des Originalwirkstoffes. Originalpräparat und Generikum sind aus pharmazeutischer Sicht kaum zu unterscheiden. Sie erfüllen im Organismus das strikte Kriterium der "Gleichheit" insbesondere hinsichtlich der Sicherheit und Wirkung. Diese Gleichheit von Original und Generikum muss mittels eines kritischen Tests nachgewiesen werden (Nachweis der "Bioäquivalenz"). Im Gegensatz dazu stehen die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel, bei denen aufgrund individueller Eigenschaften und der Komplexität ihres Herstellungsverfahrens die angeführten Definitionen nicht angewandt werden können.³ Analytische und vorklinische Tests genügen nicht, um die Gleichheit von zwei biologischen Produkten oder ihrem identischen Charakter nachzuweisen.

2. Unterschiede zwischen „Biologics“ und „Chemicals“

Biologische Medikamente unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht von den herkömmlichen chemischen Medikamenten. Ein offenkundiger Unterschied besteht in der Größe: Die Moleküle eines biologischen Arzneimittels sind sehr viel größer, weisen eine sehr viel komplexere räumliche Struktur auf und sind vielgestaltiger („heterogener“) als die kleinen Moleküle chemischer Medikamente. Üblicherweise ist ein biologisches Medikament ein Protein, das aus einer Kette von mehreren hundert Aminosäuren in einer komplexen dreidimensionalen Struktur besteht (siehe Tabelle 1: Molekulargewicht als Indikator für die strukturelle Komplexität). Dies erschwert es, biologische Medikamente exakt zu charakterisieren, da hier die Analysemethoden, die bei chemisch erzeugten Arzneimitteln angewandt werden, nicht ausreichen. Denn im Gegensatz zu biologischen Arzneimitteln haben chemische Präparate relativ einfache Bestandteile und eine klar nachvollziehbare molekulare Struktur, die leichter zu identifizieren und auch exakt nachzubauen ist.

¹ Aus dem Griechischen für „unter Umgehung des Darmes“, i.d.R. durch Injektion, Infusion oder Implantation

² Vgl. Erwägung 4 und 15 der Richtlinie 2004/27/EG zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

³ Dies stellt der europäische Gesetzgeber in Art. 10 Abs. 4 der konsolidierten Richtlinie 2001/83/EG ebenso klar.

Tabelle 1: Vergleich der Größe chemische und biologische Arzneimittel

Chemisch	Molekulargewicht (Daltons)	Biologisch	Molekulargewicht (Daltons)
Glucophage®	166	Neupogen®	18.800
Aspirin®	180	Intron-A®	19.625
Prozac®	346	Humatrope®	22.125
Zantac®	351	Avonex®	22.500
Paxil®	375	Epogen®	30.400
Claritin®	383	Pulmazyme®	37.000
Zocor®	419	ReoPro®	47.615
Augmentin®	420	Enbrel®	75.000
Crixivan®	712	Zenapax®	144.000
Taxol®	854	Rituxan®	145.000

Dieser Unterschied zeigt sich ebenfalls bei den notwendigen Prüfungen und Tests zur Absicherung und Feststellung der Patientensicherheit. Der typische Produktionsprozess für ein chemisches Arzneimittel beinhaltet 40-50 kritische Tests, während es bei einem biologischen Präparat üblicherweise 250 oder sogar mehr sein können.

Tabelle 2: Übersicht über die Unterschiede

	„Biologics“	„Chemicals“
Aufbau des Produktes	Komplexer Aufbau - Proteine aus einer oder mehreren Ketten von mehreren Hundert Aminosäuren, die zu komplexen dreidimensionalen Strukturen führen (daher auch hohes Molekulargewicht) Die großen Moleküle sind divers und schwierig zu charakterisieren	Einfacherer Aufbau - üblicherweise ein Protein aus einer Kette von mehreren hundert Aminosäuren in einer komplexen dreidimensionalen Struktur (daher geringeres Molekulargewicht) Molekularstruktur ist relativ einfach und auch ohne Probleme reproduzierbar
Variabilität	Höhere Variabilität, da sie von lebenden Systemen wie Zelllinien hergestellt werden - somit ist jedes Biological einzigartig	Äußerst geringe Variabilität aufgrund der chemischen Herstellung
Darreichungsform	In der Regel über Injektionen ⁴ (aber auch als Infusion, selten Implantation)	In der Regel orale Verabreichung (Tabletten) Alle anderen Darreichungsformen denkbar
Sonstiges	Bergen das Potential, Immunreaktionen auszulösen, bedingt durch deren Zusammensetzung und deren großen Molekulargewichts ⁵ Bedürfen eines speziellen Transports und besonderen Lagerbedingungen, um deren Haltbarkeit zu garantieren	Die kleinen chemischen Moleküle hingegen entziehen sich auf Grund ihrer kleinen Größe einer Immunreaktion In der Regel keine besonderen Anforderungen an Transport und Lagerung

Biosimilars unterliegen im Gegensatz zu Generika weit aufwendigeren Zulassungsanforderungen und Herstellungsverfahren. Sie können daher nicht den für Generika geltenden Preisregulationsmechanismen unterworfen werden.

Die EMA (European Medicines Agency – Europäische Arzneimittelagentur) stellt ausdrücklich fest, dass „Biosimilars“ definitionsgemäß keine Generika sind und für diese Produkte das für Generika geltende Procedere „wissenschaftlich nicht geeignet ist“. Biosimilars sind biologische Arzneimittel, die einem biologisch hergestellten Originalprodukt ähnlich sind.

⁴ Über eine orale Verabreichung würden die Proteine der „Biologics“ vom Verdauungssystem schnell in ihre Aminosäure-Bestandteile zerlegt.

⁵ So kann eine ungewünschte Bildung von Antikörpern gegen das therapeutische Protein ausgelöst werden, da es der Körper als „fremd“ ansieht. Das Potential, Immunreaktionen auszulösen ist ein zweischneidiges Schwert für alle „Biologics“. So nutzen Vakzine das immunogene Potential, um eine Immunreaktion auf eine bestimmte, „eingedrungene“, fremde Substanz auszulösen. Auf der anderen Seite ist für die meisten, auf rekombinanten Proteinen beruhenden Wirkstoffe das Auslösen einer Immunreaktion unerwünscht.

„It should be recognised 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. Therefore, in order to support pharmacovigilance monitoring, the specific medicinal product given to the patient should be clearly identified...“⁶

3. Herstellung von „Biologics“

Die Herstellung von „Biologics“ ist viel komplexer als die Herstellung traditioneller chemischer Medikamente. Biologisch basierte Medikamente zeigen eine höhere Variabilität von Charge zu Charge („batch-to-batch-variability“) als chemisch basierte Arzneimittel. Hierfür gibt es eine Vielzahl an Gründen, wie z. B. die Natur des Ausgangsmaterials oder die hohe Präzision, die für den Herstellungsprozess erforderlich ist. Wobei anzumerken ist, dass auch bei Originalmedikamenten eine gewisse „batch-to-batch-variability“ zu verzeichnen ist.

Das Ausgangsmaterial für die meisten „Biologics“ ist üblicherweise eine genetisch veränderte Zelllinie. Jeder Hersteller benutzt seine eigene, charakteristische und einzigartige Zelllinie und entwickelt mit dieser Zelllinie wiederum einen einzigartigen Herstellungsprozess, um das entsprechende Medikament herzustellen.

Dieser Herstellungsprozess von „Biologics“ beinhaltet zum einen die Fermentation („upstream“-Prozess), zum anderen das Reinigungsverfahren („downstream“-Prozess). Jede kleinste Veränderung während des Prozesses, z. B. Temperatur, pH, etc., kann zu erheblichen Änderungen der klinischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des biologischen Produkts führen. Deshalb ist es zwingend notwendig, den Herstellungsprozess präzise zu kontrollieren, um konsistente Ergebnisse zu erhalten und die Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes zu gewährleisten. Dies erfolgt über Bioassays zur Charakterisierung und Stabilitätsbewertung, die neben den chemisch-physikalischen Tests die Feststellung der Identität und der Reinheit von Charge zu Charge gewährleisten.

Das einzigartige Ausgangsmaterial und der komplexe Herstellprozess bedeuten, dass es – im Gegensatz zu „Chemicals“ – nicht möglich ist, ein „Biological“ exakt zu reproduzieren.

4. Intellectual Property von „Biologics“

Biosimilars - ebenso wie Generika - können qua Definition erst in den Markt, wenn die Schutzrechte für das Originalprodukt abgelaufen sind.

Neue Originalprodukte profitieren vom Patentschutz – das Patent schützt neue Erfindungen als Belohnung für deren Veröffentlichung und verleiht dem Inhaber das Exklusivrecht über die Verwertung seiner Erfindung zu entscheiden. Generell ist das geistige Eigentum (Intellectual Property - IP) auf Originalprodukte über die Laufzeit der entsprechenden Patente geschützt (in Europa i.d.R. 20 Jahre ab der Patentanmeldung). Aber zusätzlich profitieren Innovationen auch durch weitere exklusive Rechte wie Daten- und Marktexklusivität („data protection“ oder „market exclusivity“). Daten- und Marktexklusivität bedeuten, dass eine bestimmte Zeitperiode⁷ nach der Zulassung eingeräumt wird, bevor ein Wettbewerber mit einem Nachfolgeprodukt in den Markt treten kann, welches sich im Zulassungsverfahren gänzlich oder teilweise auf die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten des Originalherstellers bezieht. Das Zulassungsverfahren für ein Nachfolgeprodukt ist durch den Bezug auf bestehende Unterlagen des Originalherstellers i.d.R. kürzer, risikoärmer und kostengünstiger.

Diese Möglichkeiten des IP-Schutzes sind von sehr großer Bedeutung für Originatoren, die innovative Medikamente entwickeln und herstellen, um ein „return on investment (ROI)“ zu erzielen, der wiederum die Motivation aufrecht erhält, weiter in die Forschung und Entwicklung von innovativen Medikamenten zu investieren.

II. Regulatorische Anforderung für Biosimilars

Chemisch basierte Wirkstoffe können von den nationalen Behörden der einzelnen EU Mitgliedsstaaten zugelassen werden. Im Gegensatz dazu folgen die „Biologics“, einschließlich der Biosimilars, dem zentralen Zulassungsverfahren, welches von der EMA durchgeführt wird. Zulassungsanträge an die EMA werden vom CHMP (Committee for Human Medicinal Products) geprüft, das entweder ein positives oder negatives Votum erteilt. Nach Erhalt eines positiven Votums durch die EMA, erteilt die EU-Kommission eine Marktzulassung, die dann für alle EU-Länder gilt.

Seit 2004 hat die Europäische Union eine rechtliche und regulatorische Leitlinie für die Entwicklung und Vermarktung von Biosimilars erstellt. Die Humanarzneimittelrichtlinie (Richtlinie 2001/83/EG in der konsolidierten

⁶ EMA – Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04) vom 30.10.2005, S. 4

⁷ In Europa erhalten biologischer Arzneimittel grundsätzlich 8 Jahre Datenschutzeschutz und 10 Jahre Vermarktungsschutz (Art. 14 Abs. 11 VO EG 726/2004).

Fassung) beschreibt den legislativen Weg, wobei die EMA eine Reihe von regulatorischen Leitlinien⁸ herausgegeben hat, die die benötigten Daten für die Zulassung eines Biosimilars beschreiben. Neben diesen allgemeinen Leitlinien für Biosimilars, hat die EMA auch Leitlinien bezüglich Qualität, präklinischen und klinischen Anforderungen sowie Produktspezifikationen für bereits zugelassene „Biologics“ herausgegeben. Hierzu gehören Insulin⁹, Epoetin¹⁰ und GM-CSF¹¹; Leitlinien für weitere Produkte sind in Bearbeitung.

Die EMA hält in ihren Leitlinien an dem Grundsatz fest, dass Biosimilars definitionsgemäß keine Generika sind und dass es sich aus wissenschaftlichen Gründen verbietet, das Zulassungsverfahren für Generika auf die Biosimilars anzuwenden.

Das EMA Q&A-Dokument¹² legt weiter fest, dass Studien durchgeführt werden müssen, die zeigen, dass das Biosimilar-Produkt genauso sicher und effizient ist wie das biologische Referenzprodukt. Somit gilt für das Zulassungsverfahren eines Biosimilars, dass der Hersteller die Ähnlichkeit zum Referenzprodukt bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit nachweisen muss. Das bedeutet, dass für das Biosimilar durch klinische Studien gezeigt werden muss, dass es keine signifikanten klinischen Unterschiede zum Referenzprodukt gibt. Die Hersteller von Biosimilars müssen ein präklinisches und klinisches Datenpaket bereitstellen, um die Ähnlichkeit des Biosimilars zum Referenzprodukt zu beweisen. Darüber hinaus muss sich die Ähnlichkeit zum Referenzprodukt auch auf die Formulierung und Konzentration der Wirksubstanz sowie der Form der Verabreichung erstrecken. Die hierfür erforderlichen Daten können aus präklinischen, in-vitro- und in-vivo-Experimenten genauso wie aus klinischen Studien an gesunden Freiwilligen, wie auch an Patienten stammen. Die EMA prüft die eingereichten Daten für die Erteilung einer Marktzulassung (Marketing Authorization Application – MAA) für jedes Biosimilar auf einer Fall-zu-Fall-Basis, wobei dennoch der Grad an einzureichenden Daten niedriger ist als der für ein Original-Biological.¹³

Für den Fall, dass das Referenzprodukt für mehr als eine Indikation zugelassen ist, muss die Wirksamkeit und Sicherheit eines Biosimilars für jede einzelne Indikation über entsprechende Tests und Studien gezeigt werden. Unter bestimmten Bedingungen erlaubt die EMA eine Extrapolierung einer Indikation. Z. B. kann bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit auf andere Indikationen des Referenzprodukts extrapoliert werden, wenn ein Biosimilar bereits vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit in einer sehr sensitiven Indikation gezeigt hat. Diese Extrapolierung ist aber nur dann gestattet, wenn für alle Indikationen derselbe Wirkmechanismus gilt und es keine wissenschaftlichen Einwände gibt.

Wie auch bei allen Biopharmazeutika üblich, verlangt die EMA von den Biosimilar-Herstellern ein Risikomanagement-Programm (RMP), welches die Sicherheitsspezifikationen, einen Pharmakovigilanzplan und einen Plan für die Aktivitäten der Risikominimierung enthält. Somit ist die Vorbereitung einer MAA für ein Biosimilar wesentlich aufwendiger als die für ein Generikum.

III. Biosimilars – Probleme und Herausforderungen

1. Bezeichnung

Alle Therapeutika haben einen sogenannten INN (International Non-Proprietary Name) wie auch einen Markennamen („Brand“). Die sogenannten chemischen Pharmazeutika haben den gleichen INN wie das Originalprodukt, da sie eine exakte Kopie des Originals sind. Wie bereits dargestellt, sind biologisch basierte Therapeutika zumeist komplexer Natur. Zudem können sie aufgrund ihrer Größe und des komplexen Aufbaus Immunreaktionen auslösen (was bei Vakzinen gezielt erwünscht ist, während es für auf rekombinante Proteine beruhende Wirkstoffe unerwünscht ist). Vor dem Hintergrund, dass Biosimilars nicht identische, sondern ähnliche Arzneimittel im Verhältnis zum Originalprodukt sind, bedarf jedes biotechnologisch basierte Therapeutikum eines eigenen INN.¹⁴ Dies dient der Patientensicherheit, da hierdurch eindeutig nachvollzogen werden

⁸ EMA-Guidelines: CHMP/437/04*, EMEA/CHMP/BMWP/428327/2005* mit drei Annexen, EMEA/CHMP/BWP/49348/2005*, EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007*, EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 sowie EMEA/CHMP/BMWP(14327/2006 und EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006 (* befinden sich derzeit in der Überarbeitung)

⁹ Annex to guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble Insulin (EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005)

¹⁰ Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008)

¹¹ Annex to guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues Guidance on similar medicinal products containing recombinant Granulocyte-colony stimulating factor (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005)

¹² EMA - Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln (ähnliche biologische Arzneimittel), Doc. Ref. EMEA/590498/2007 vom 22. Juni 2007

¹³ Weitere Informationen der EMA unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0

¹⁴ Art. 102 Buchst. e) der Humanarzneimittelrichtlinie (RL 2001/83/EG konsolidiert)

kann, welches Präparat der Arzt verschrieben und der Patient tatsächlich auch erhalten hat. Ein Austausch sollte daher auch nur vom Arzt vorgenommen werden.

In manchen Ländern sind die Ärzte verpflichtet oder zumindest angehalten, auf INN-Basis zu verschreiben. Im Fall, dass zwei „Biologics“ denselben INN haben, könnte es den Anschein erwecken, es handle sich hierbei um dasselbe Produkt und man könne bedenkenlos wechseln, obgleich es hierfür keine wissenschaftliche Begründung gibt. Solch ein „Switch“ könnte negative klinische Auswirkungen auf die Patienten haben, da die beiden Produkte zwar ähnlich, aber nicht identisch sind und eben diese Unterschiede einen Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit haben können.

Um eine eindeutige Dokumentation insbesondere für die Fälle der Nachvollziehbarkeit von Nebenwirkungen zu gewährleisten, müssen Biosimilars klar identifizierbar bleiben. Der europäische Gesetzgeber fordert daher die Mitgliedstaaten auf, zur Verbesserung der Pharmakovigilanz sicherzustellen, dass alle biologischen Produkte engmaschig geprüft und dokumentiert werden.¹⁵ So sollte der Inhaber der Marktzulassung (Marketing Authorization Application) bei Berichten über Nebenwirkungen („adverse events“) sowohl Produktname als auch Nummer der Herstellungscharge („batch-number“) angeben.

2. Gesundheitsökonomie und Preisbildung

Biosimilars werden aus mehreren Gründen nicht dem gleichen Preiswettbewerb ausgesetzt sein, wie es bei der Einführung von Generika der Fall war. Zum einen sind „Biologics“ und Biosimilars sehr komplex und teuer in der Produktion, zum anderen sind für Biosimilars, im Gegensatz zu Generika, unabhängige klinische Studien erforderlich.

Darüber hinaus sind regulatorische Anforderungen vor der Zulassung sowie die Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung viel strenger als für Generika, was eine weitere Kostenerhöhung der Biosimilars zur Folge hat.

Die genaue Preisbildung von Biosimilars hängt von mehreren Faktoren ab

- der Erstattungshöhe in den verschiedenen Ländern,
- dem Wettbewerb zwischen den verschiedenen Biosimilar – Anbietern und
- der Entwicklung neuer innovativer und wirksamerer Produkte.

3. Aspekt der Immunogenität

„Biologics“ haben das Potential, unerwünschte Immunreaktionen auszulösen. Dieses Potential ist eines der Hauptgründe, warum „Biologics“ von den Zulassungsbehörden allgemein anders behandelt werden und zu behandeln sind als gewöhnliche „Chemicals“.

Obgleich schon viel über gewisse Merkmale von biologischen Produkten bekannt ist, die eine Immunreaktion auslösen, wie z. B. ein hoher Gehalt von Wirtszellproteinen oder gewisse Verabreichungsformen, ist es derzeit nicht möglich, die Immunogenität in Menschen genau vorherzusagen. Hier stehen lediglich Ergebnisse aus nicht-klinischen Tierversuchen zur Verfügung. Aus diesem Grund spielt die Evaluierung der Immunogenität über klinische Studien eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von „Biologics“. Andererseits weiß man schon aus den Studien des Originators, welche möglichen generellen Nebenwirkungen zu erwarten sind, so dass bei der Entwicklung von Biosimilars grundsätzlich von keinem höheren Sicherheitsrisiko auszugehen ist.

Wenn ein Biosimilar die Marktzulassung erhält, weiß man schon relativ viel über Sicherheit und Wirksamkeit der Produktklasse und des Referenzprodukts. Jedoch bleibt das Risiko, dass sich das Spektrum der Immunreaktionen von Produkt zu Produkt unterscheidet. Kleine Effekte z. B. können nur dann ermittelt werden, wenn auch eine ausreichend große Zahl an Patienten mit diesem Produkt behandelt wurde. Zum Zeitpunkt der Zulassung ist die Information über die Sicherheit eines Produktes noch relativ begrenzt. Allein im großen „Feldversuch“ nach der Zulassung kristallisieren sich Nebenwirkungsprofile, Sicherheitsprobleme und die geeignete Patientenpopulation heraus.

Ungleich den Generika, ist für die Biosimilars ein Risikomanagement-Plan zu entwickeln, um den Charakteristika der „Biologics“ Rechnung zu tragen. Dieser Risikomanagement-Plan definiert und beschreibt die Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit dem Ziel, die Risiken des Produktes zu vermeiden oder zu minimieren. Auch hier ist anzumerken, dass die Aufstellung und Durchführung eines Risikomanagement-Plans auch für Original-Medikamente gilt.

¹⁵ a.a.O.; vgl. auch Erwägung 17 und Art. 23 Abs. 1 b) der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 vom 15.12.2010

Das Potential der „Biologics“ Immunreaktionen auszulösen ist der Hauptgrund, dass Biosimilars bzgl. der Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung genauso zu behandeln sind wie neue „Biologics“. Denn wie bei allen medizinischen Produkten ist die Patientensicherheit das wesentliche Anliegen und das Leitprinzip der Hersteller (biologischer Arzneimittel). Da Informationen zur Immunogenität auch durch die Durchführung von klinischen Studien zum Zulassungszeitpunkt nicht vollständig beantwortet werden können, verlangt die EMA für alle Biosimilars zusätzlich ein umfangreiches Postmarketing-Pharmakovigilanz-Programm, inklusive einer Postmarketing-Safety-Studie sowie die Vorlage eines Risikomanagement-Plans. Im Gegensatz zu Generika, die keinerlei solche Auflagen vorweisen müssen, sind hier beträchtliche finanzielle Ressourcen notwendig.

4. Austauschbarkeit (Interchangeability)

Die Austauschbarkeit von medizinischen Produkten bezieht sich auf den Fall, dass ein Produkt gegen ein anderes in der Behandlung von Patienten ausgetauscht werden kann ohne ein Risiko auf Nebenwirkungen bei den behandelten Patienten.

Generika, die als bioäquivalent betrachtet werden, werden auch als therapeutisch äquivalent angesehen und sind deshalb auch austauschbar. Die EMA prüft bei der Zulassung und Gewährung einer positiven Einschätzung für eine MAA eines Biosimilars weder dessen Austauschbarkeit noch deren Ersetzbarkeit. In anderen Worten, die Gewährung einer Zulassung bedeutet nicht, dass ein Biosimilar gegen das Referenzprodukt ausgetauscht oder ersetzt werden kann.

Bislang wurden erst wenige klinischen Studien (Vergleich zweier Original-Biosimilars bzw. Vergleich Original gegen Biosimilar) durchgeführt, um herauszufinden, welche klinischen Konsequenzen der wiederholte Wechsel eines „Biologics“ zur Folge haben könnte¹⁶. Die EMA empfiehlt, dass „die Entscheidung, einen Patienten mit einem Referenzmedikament oder einem Biosimilar zu behandeln, im Ermessen des behandelnden Arztes“ liegen muss. Die Europäische Kommission hat im September 2007 festgelegt, dass Austauschbarkeit ein Thema ist, dessen sich die Zulassungsbehörden der einzelnen Mitgliedsstaaten annehmen müssen.

5. Substitution

Apotheker gehen nach Austauschregeln (die „Aut-Idem-Regeln“) vor. Gibt es für einen bestimmten Wirkstoff ein Originalpräparat und ein oder mehrere Generika, so können die Apotheker zwischen diesen Präparaten austauschen. Das müssen sie beispielsweise tun, wenn die Kasse des Patienten einen Rabattvertrag mit einem anderen Hersteller abgeschlossen hat, als dem, dessen Präparat der Arzt auf das Rezept geschrieben hat (§ 129 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch - SGB V). Der Arzt hat allerdings die Möglichkeit, den Austausch zu unterbinden, indem er das auf dem Rezept ausdrücklich so vermerkt.

Bei Biopharmazeutika und Biosimilars ist das anders. Hier darf der Apotheker grundsätzlich kein anderes Präparat abgeben als genau das, welches auf dem Rezept steht. Denn aufgrund der Unterschiede zwischen Original und Biosimilar (und zwischen verschiedenen Biosimilars und zwischen verschiedenen, ähnlichen Originalen) kann nicht geschlossen werden, dass der Patient jedes Präparat gleich gut verträgt und jedes bei ihm gleich gut wirkt. Eine Umstellung ohne ausdrücklichen Wunsch und Wissen des Arztes auf ein anderes Biopharmazeutikum, nur weil die Kasse des Patienten mit einem bestimmten Hersteller einen Rabattvertrag hat, darf es also nicht geben. Seit 2011 kann im Ausnahmefall durch den Apotheker ausgetauscht werden, wenn das Austauschprodukt bezugnehmend auf das Referenzprodukt zugelassen wurde und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheidet.¹⁷ Aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsprozesse (i.d.R. Verwendung einer andere Zelllinie als beim Original) und der daraus ggf. resultierenden pharmakologischen Unterschiede sind Biosimilars dem Original nicht wirkstoffgleich und unterliegen daher nicht der Aut-Idem-Regelung des SGB V und des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e.V. in der Fassung vom 01.02.2011.

In manchen Ländern ist die Substitution durch ein Generikum unter bestimmten Bedingungen verpflichtend, zum Beispiel dann, wenn der Arzt per INN verschreibt. Generische Substitution ist oftmals verknüpft mit der Erstattung. So gibt es zum Beispiel manche Gesundheitsversicherungen, die ausschließlich die Kosten für ein generisches Produkt erstatten. Dies hat zur Folge, dass ein Patient, der das Generikum ablehnt und das Original bezieht, die Preisdifferenz selbst bezahlen muss.

¹⁶ Romer et al, Effect of Switching Recombinant Human Growth Hormone: Comparative Analysis of Phase 3 Clinical Data, Biol Ther vom 16.12.2001

¹⁷ § 129 Abs. 1 und 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach „ 129 Abs. 2 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e.V. in der Fassung vom 01.02.2011

BIO DEUTSCHLAND

Generische Versionen eines chemischen Pharmazeutikums, für die eine Bioäquivalenz gezeigt wurde, können ohne Risiko für die Sicherheit der Patienten substituiert werden. Die EMA vertritt folgenden Standpunkt: „*Since biosimilars and biological reference medicines are similar but not identical, the decision to treat a patient with a reference or biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified health professional*“¹⁸. Darüber hinaus gibt es bis dato keine überzeugenden wissenschaftliche Daten, die belegen, dass ein wiederholter Wechsel eines biologischen Medikaments keine negativen klinischen Konsequenzen nach sich zieht.

Eine Reihe von Ländern wie z. B. Frankreich, Italien, Spanien, UK, Niederlande, Schweden und Deutschland haben gesetzliche Vorschriften, die die automatische Substitution eines „Biologics“ entweder verbieten oder klare regulatorische Anweisungen für den Einsatz eines „Biologics“ geben (einschließlich der Verschreibung mittels „Brand“). Die Rechtfertigung für diese Maßnahmen liegt in der Sicherheit für die Patienten.

Berlin, den 06.03.2012

¹⁸ EMA, Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1 vom 22.10.2008

BIO DEUTSCHLAND

Die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland) hat sich mit ihren mehr als 280 Mitgliedern – Unternehmen, BioRegionen und Branchen-Dienstleistern – zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. **Dr. Peter Heinrich** ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland und Branchenpartner sind **berlinbiotechpark GmbH, Celgene GmbH, CMS Hasche Sigle, Commerzbank AG, Deutsche Bank AG, EBD Group, Ernst & Young GmbH, KPMG AG, Merck KGaG, Miltenyi Biotec GmbH, PricewaterhouseCoopers AG, Roche Diagnostics GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH** und **TVM Capital GmbH**.

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland und der Arbeitsgruppen erhalten Sie gerne bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter www.biodeutschland.org.

BIO Deutschland e. V.
Tegeler Weg 33 / berlinbiotechpark
10589 Berlin
Tel.: 030-345 05 93 30
Fax: 030-345 05 93 59
E-Mail: info@biodeutschland.org
Web: www.biodeutschland.org