

Argumentationskatalog Biosimilars

Biosimilars sind biologische Arzneimittel, die einem biologisch hergestellten Originalprodukt ähnlich sind. Biosimilars unterliegen im Gegensatz zu Generika weit aufwändigeren Zulassungsanforderungen und Herstellungsverfahren. Sie können daher nicht den für Generika geltenden Preisregulationsmechanismen unterworfen werden.

1. Definition

- Die **EMA** 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 (1).

„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....“ (2)

- Ebenso beschreibt das **Österreichische Arzneimittelgesetz** im § 10 Abs. 8 **Biosimilars eindeutig als Arzneimittelspezialitäten, die einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich sind:**

"Erfüllt eine Arzneyspezialität, die einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich ist, die Definition eines Generikums nicht, weil insbesondere die Rohstoffe oder der Herstellungsprozess des biologischen Arzneimittels sich von dem des biologischen Referenzarzneimittels unterscheiden, so sind die Ergebnisse geeigneter nichtklinischer Versuche oder klinischer Prüfungen bzw. Versuche hinsichtlich dieser Unterschiede vorzulegen. Die Art und Anzahl der vorzulegenden zusätzlichen Daten müssen dem Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG, in der Fassung der Richtlinien 2004/24/EG und 2004/27/EG bzw. der Richtlinie 2001/82/EG, in der Fassung der Richtlinie 2004/28/EG, entsprechen."

- Die für die Erstattung relevanten Vorschriften (insbesondere VO-EKO) sprechen von „ähnlichen Produkten mit gleichem oder ähnlichem therapeutischen Nutzen“ (VO-EKO § 24 Abs 2/Z2). Dies bedeutet, dass bei der gesundheitsökonomischen Evaluation (Preisgestaltung) auch die für diese Produkte geltenden Grundsätze anzuwenden sind.

2. Regulative Basis/Zulassung - EMEA Guidelines

- Die **EU Directive 2001/83/EC, Article 10.4.** gibt vor, dass für die Zulassung von Biosimilars sowohl präklinische als auch klinische Studien vorzulegen sind. (3)
“Where a **biological medicinal product** which is similar to a reference biological product **does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products**, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. The type and quantity of supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in the Annex and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided.”
- Die **EMEA hat eigene Guidelines für die Zulassung von Biosimilars** (allgemeine und produktspezifische) verabschiedet, in denen im Gegensatz zu Generika (für deren Zulassung Bioäquivalenzstudien ausreichen) genaue Angaben über den Herstellungsprozess und die Herstellungsanlagen sowie die **Durchführung von nicht-klinischen und klinischen Vergleichs-Studien (Wirksamkeit/Sicherheit) verlangt** wird (4 -10).
- Die Zulassung eines Biosimilars resultiert aus einem **mehrstufigen klinischen Prüfprogramm**, welches zeigen muss, dass es keine bedeutenden Unterschiede in der Wirkung im Vergleich zum Originalprodukt gibt. Die Dauer der präklinischen und klinischen Studien für Biosimilars beträgt 2-3 Jahre, die der Bioäquivalenzstudien <1 Jahr (11).
- Die gesamte Zeit des Zulassungsprozesses bis zur endgültigen Zulassung beträgt für Biosimilars 6-9 Jahre, dem gegenüber nur 2-5 Jahre für Generika. **Die Gesamtkosten bis zur endgültigen Zulassung eines Biosimilars belaufen sich auf ein Vielfaches** im Gegensatz zu denen für Generika. Die Etablierung der entsprechenden Herstellungstechnologie kommt den Kosten wie bei einem Originalprodukt gleich, weiters sind auch die Herstellungskosten beträchtlich (11).

3. Pharmakovigilanz

- 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 EMEA für alle Biosimilars zusätzlich ein umfangreiches **Postmarketing-Pharmakovigilanz (PV)** Programm, inklusive einer Postmarketing Safety Studie sowie die Vorlage eines **Risiko-Management-Plans**. Im Gegensatz zu Generika, die keinerlei solcher Auflagen vorweisen müssen, sind hier ebenso beträchtliche finanzielle Ressourcen notwendig (11, EPAR und Fachinformation von allen zugelassenen Biosimilars).

4. Therapieumstellung

- Die EMEA empfiehlt (1), 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 muss.
- Aus diesem Grund sind bereits in Ländern, wo generell das aut idem Gebot gilt, **Substitutionsverbote** von biologischen Arzneimitteln per Gesetz eingeführt worden. Als Beispiele gelten Frankreich, Deutschland und Spanien. In Frankreich wurde im Februar 2007 ein neues Arzneimittel-Gesetz verabschiedet, das Bestimmungen zum Verbot einer automatischen Substitution eines biotechnologischen Originalprodukts durch Apotheker ohne ausdrückliche Zustimmung des verordnenden Arztes vorsieht (12), im September 2007 folgte Spanien (13) mit einem identen Verbot der automatischen Substitution von biologischen Arzneimitteln. In Deutschland gilt die aut idem Regelung nur für Wirkstoffgleichheit, welche im Fall von Biosimilars nicht gegeben ist. Diese Erfahrungen zeigen, dass ein wissenschaftlich begründetes, patientenfokussiertes Vorgehen möglich und für die Patientensicherheit notwendig ist.

23. Oktober 2007

Quellen:

- 1. EMEA Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) , June 2007, Doc.Ref. EMEA /74562/2006 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/39390506en.pdf>
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>
- 2. Guideline on similar biological products (CHMP/437/04) the so-called 'overarching guideline'
- 3. Article 10.4 Section 4, Part II, Annex I to Directive 2001/83/EC as amended by Commission Directive 2003/63/EC and Directive 2004/27/EC
- 4. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues (EMA/CHMP/4924/05)
- 5. CPMP/BWP/3207/00 Rev1 Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology Derived Proteins as Active Substance – Quality Issues
- 6. CPMP/3907/02 Comparability of [biotechnology] Medicinal Products ... - Non Clinical and Clinical Issues
- 7. CHMP/BMWP/101695/06 Comparability of Biotechnology Derived Medicinal Products after a change in the Manufacturing Process – Non Clinical and Clinical Issues.
- 8. CHMP/BMWP/14327/06 Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (Consultation Draft)
- 9. CHMP/42832/05 Similar Biological Medicinal Products: Non-Clinical and Clinical Issues
- 10. CHMP/49348/05 Similar Biological Medicinal Products: Quality Issues
- 11. www. Datamonitor.com 12/2006. Biosimilars: regulatory issues Ref. Code DMHC 2266, Seite 14
- 12. Frankreich (2007): Loi No: 2007-248 vom 26.2.2007
- 13. ORDER, SCO/2874/2007, Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs