



# Was Sie über **Biosimilar-** Arzneimittel wissen sollten

*Prozess zur unternehmerischen  
Verantwortung auf dem Gebiet  
der Pharmazeutika  
Zugang zu Medikamenten in Europa*

***Konsensinformationsdokument***

### **Haftungsausschluss**

Das vorliegende Dokument gilt unbeschadet der bestehenden oder künftigen EU-/nationalen und internationalen Gesetzgebung.

## INHALT

|   |    |
|---|----|
| Liste der Abkürzungen .....   | 3  |
| Kernbotschaften.....  | 5  |
| 1. EINLEITUNG .....   | 7  |
| 2. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL .....   | 7  |
| 2.1.    Was sind biologische Medikamente und wie wirken sie?.....   | 7  |
| 2.2.    Wie werden Biopharmazeutika hergestellt und vertrieben? .....                                     | 7  |
| 2.3.    Wie unterscheiden sich biologische Arzneimittel von kleinmolekularen<br>Arzneimitteln? .....      | 8  |
| 3. REGULIERUNG BIOLOGISCHER ARZNEIMITTEL IN EUROPA,<br>EINSCHLIESSLICH BIOSIMILARS.....                   | 9  |
| 3.1.    Wie sieht die rechtliche und regulatorische Vorgehensweise der EU aus?.....                       | 9  |
| 3.2.    Welches wissenschaftliche Grundprinzip steht hinter der Zulassung von<br>Biosimilars?.....        | 11 |
| Was ist Vergleichbarkeit? .....   | 11 |
| Was ist Biosimilarität? .....   | 11 |
| Welches wissenschaftliche Grundprinzip gilt für die Extrapolation von Indikationen? 12                    |    |
| 3.3.    Benennung und Identifizierung von biologischen Arzneimitteln, einschließlich<br>Biosimilars ..... | 13 |
| 3.4.    Öffentliche Information der EMA zu Biosimilars .....  | 13 |
| 3.5.    Pharmakovigilanz.....   | 14 |
| 4. WIRTSCHAFTLICHE KONSEQUENZEN .....   | 15 |
| F&A für PATIENTEN.....  | 21 |
| Einführung: Fragen aus der Sicht des Patienten.....   | 21 |
| Die Grundlagen: .....   | 21 |
| Qualität und Sicherheit.....  | 24 |
| Verwendung von Biosimilars .....  | 28 |
| F&A für ÄRZTE .....   | 30 |
| F&A für VERTRETER DER KRANKENVERSICHERUNGEN .....   | 37 |
| Glossar.....  | 39 |

## Liste der Abkürzungen

|           |  |
|-----------|--|
| ADR       | Unerwünschte Arzneimittelwirkung   |
| AIM       | Association Internationale de la Mutualité   |
| CH        | Schweiz  |
| CHMP      | Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) (EMA)                               |
| CPME      | Standing Committee of European Doctors (Europ. Ärztevereinigung)   |
| DDD       | Festgelegte Tagesdosis   |
| DNA       | Desoxyribonukleinsäure   |
| EEA       | Europäischer Wirtschaftsraum   |
| EFPIA     | European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Europ. Dachverband forschender Pharmaunternehmen) |
| EGA       | European Generic medicines Association (Europ. Generikaverband)  |
| EMA       | European Medicines Agency (Europ. Arzneimittelagentur)   |
| EPF       | Europäisches Patientenforum  |
| EPAR      | European public assessment report (Europ. öffentlicher Beurteilungsbericht)  |
| EPO       | Erythropoetin  |
| ESAs      | Erythropoese-stimulierende Substanzen  |
| ESIP      | European Social Insurance Platform (Forum der europ. Sozialversicherung)   |
| EU        | Europäische Union  |
| EV        | EudraVigilance   |
| EuropaBio | European Association for Bio-industries (Europ. Verband der Bioindustrie)  |
| G-CSF     | Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor   |
| GDP       | Good Distribution Practice (Gute Vertriebspraxis)  |
| GIRP      | Europäischer Verband der Pharmagroßhändler   |
| GMP       | Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraktiken)   |
| GVP       | Good Pharmacovigilance Practice (Gute Praktiken zur Arzneimittelüberwachung)   |
| HGF       | Humaner Wachstumsfaktor  |
| HOPE      | European Hospital and Healthcare Federation (ständiger Ausschuss der Krankenhäuser in Europa)                        |
| INN       | International Non-Proprietary Name (Internationaler Freiname)  |
| MAT       | Moving annual total (gleitende Jahressumme)  |
| MIA       | Manufacturer's and importer's authorisation (Hersteller- und Importeurzulassung)                                     |
| NO        | Norwegen   |
| PAES      | Post-authorisation efficacy studies (Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung)   |
| PAG       | Policy Advisory group (Beratende Gruppe) (EPF)   |
| PASS      | Post-authorisation safety studies (Sicherheitsstudien nach der Zulassung)  |
| PhVWP     | Pharmacovigilance Working Party (Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe)   |
| PI        | Produktinformation   |
| PIL       | Package information leaflet (Packungsbeilage)  |
| PRAC      | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)          |
| PRCA      | Pure red cell aplasia (Aplasie der roten Blutkörperchen)   |
| RMP       | Risikomanagementplan   |
| SmPC      | Summary of product characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Fachinformation                 |
| WDA       | Wholesaler distributor's authorisation (Großhandelserlaubnis)  |
| WHO       | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)  |

Im September 2010 hat die Europäische Kommission den Prozess zur unternehmerischen Verantwortung auf dem Gebiet der Pharmazeutika eingeleitet<sup>1</sup>, der sich unter anderem mit den nicht-regulatorischen Bedingungen für einen besseren Zugang zu Medikamenten nach ihrer jeweiligen Marktzulassung befasst.

Unter der Überschrift „Access to Medicines in Europe“ (Zugang zu Medikamenten in Europa) wurden die Mitgliedstaaten, die Länder des EEA und die relevanten Interessenvertreter in eine Projektgruppe für Biosimilars eingeladen, um eine Bestandsaufnahme der Verfügbarkeit von Biosimilars an den nationalen Märkten in Europa zu machen und die erforderlichen Bedingungen für den informierten Gebrauch und den adäquaten Patientenzugang zu diesen Produkten festzulegen.

Gemäß der Aufgabenstellung der Projektgruppe hat sich die Gruppe mit Themen befasst, die sich sowohl auf die Verbesserung der Informationen zum Konzept der Biosimilars beziehen als auch auf die Wissenschaft und den Prozess hinter der Zulassung. All diese Aspekte sind für Entscheider einschließlich wissenschaftlichen Gesellschaften, Arzt und medizinischem Fachpersonal und die zuständigen Behörden sowie Patienten und Patientenorganisationen relevant.<sup>2</sup> Alle Aspekte bezüglich Austauschbarkeit und/oder Substitution die Gruppe außer Betracht.

Um den verschiedenen Zielgruppen adäquate Informationen zu Biosimilars bereitzustellen, hat die Projektgruppe in enger Zusammenarbeit mit der Kommission beschlossen, dieses Informationsblatt mit einem speziellen Frage- & Antwortteil für Patienten, Ärzte und Vertreter der Krankenversicherungen zu erstellen. Die Europäische Arzneimittelagentur hat sich im Rahmen ihrer Verantwortlichkeiten und Kompetenzen daran beteiligt.<sup>3</sup>

Das Informationsblatt ist ein Konsensdokument, das die Projektgruppe „Market Access and Uptake of Biosimilars“<sup>4</sup> (Marktzugang und Gebrauch von Biosimilars) vereinbart und der Lenkungsausschuss des Prozesses zur unternehmerischen Verantwortung auf dem Gebiet der Pharmazeutika verabschiedet hat.

---

<sup>1</sup> Press Memo - Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals - 24/09/2010

<sup>2</sup> Informationen über weitere Ergebnisse der Projektgruppe finden Sie unter „Access to Medicines in Europe“.

<sup>3</sup> Das vorliegende Informationsblatt ist von der EMA weder verfasst noch offiziell genehmigt.

<sup>4</sup> Das Informationsblatt stellt das Konsensergebnis der Diskussionen einer Untergruppe mit zahlreichen Interessenvertretern („Informations“-Gruppe genannt) dar, die gebildet wurde aus Freiwilligen des Europäischen Patientenforums (EPF), der Europäischen Ärztevereinigung (CPME), dem Forum der Europäischen Sozialversicherung (ESIP), der Internationalen Vereinigung der sozialen Krankenversicherer auf Gegenseitigkeit (AIM), dem Europäischen Generikaverband (EGA), dem Europäischen Dachverband forschender Pharmaunternehmen (EPPIA), dem Europäischen Verband der Bioindustrie (EuropaBio) und aus Österreich. Das Informationsblatt wurde von der Projektgruppe bestehend aus folgenden Mitgliedern verabschiedet: AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EPPIA, EuropaBio, dem Europäischen Verband der Pharmagroßhändler (GIRP) und dem ständigen Ausschuss der Krankenhäuser in Europa (HOPE). Den Vorsitz der Gruppe hatten Dänemark und die Europäische Kommission.

## Kernbotschaften

- Ein Biosimilar ist ein biologisches Medikament, das einem anderen biologischen Medikament ähnlich ist, welches bereits zur Verwendung zugelassen wurde und als „Referenzarzneimittel“ bezeichnet wird.
- Es ist zu erwarten, dass ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel das gleiche Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben. Je nach Fall sind Biosimilars entweder für alle oder ausgewählte Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen.
- Die Entwicklungs- und Herstellungsverfahren von Biosimilars sind komplexer und teurer als die von generischen chemischen kleinemolekularen Produkten.
- Biosimilars folgen den besonderen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung (dem sogenannten „Biosimilar-Pfad“), die festgelegte hohe Standards bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit umfassen.
- Die Standards der Good Manufacturing Practice (GMP) der EU gelten für die Herstellung von Biosimilars genauso wie für alle anderen biologischen Arzneimittel. Die Einhaltung der GMP-Richtlinien der EU wird im Rahmen von routinemäßigen GMP-Prüfungen durch die zuständigen EU-Behörden auf nationaler Ebene überprüft.
- Biosimilars werden in der Europäischen Union seit 2006 sicher in der klinischen Praxis eingesetzt, und ihr Marktanteil ist sowohl in den EU-Mitgliedstaaten als auch übergreifend in den einzelnen Produktkategorien unterschiedlich gewachsen.
- Biosimilars können eine kostengünstigere Alternative zu vorhandenen biologischen Arzneimitteln, die ihre Exklusivitätsrechte verloren haben, sein.
- Die Verfügbarkeit von Biosimilars fördert den Wettbewerb und bietet die Möglichkeit, den Zugang von Patienten zu biologischen Medikamenten zu verbessern und zur finanziellen Nachhaltigkeit der EU-Gesundheitssysteme beizutragen. Daher bietet ihre Verfügbarkeit den EU-Gesundheitssystemen einen potentiellen wirtschaftlichen Vorteil, während gleichzeitig das Thema neuer Behandlungsoptionen durch Fortschritte in der medizinischen Wissenschaft angesprochen wird.
- Die EMA stellt auf ihrer Internetseite detaillierte Informationen zu zentral zugelassenen Biosimilars zur Verfügung.<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Besuchen Sie dazu die [EMA-Website zu Biosimilars](#)

- „Die Entscheidungen über Austauschbarkeit und/oder Substitution liegen in der Verantwortung der nationalen zuständigen Behörden und somit außerhalb der Zuständigkeit von EMA/CHMP. Die Mitgliedstaaten haben Zugang zu sämtlichen Daten und zu den wissenschaftlichen Bewertungen, die der CHMP durchgeführt hat, um ihre Entscheidungen zu unterstützen.“<sup>6</sup>
- „Bei Fragen bezüglich der Umstellung eines biologischen Medikament auf ein anderes sollten Patienten mit ihrem Arzt und Apotheker sprechen.“<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> Siehe Seite 33/33 der EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anträge für vergleichbare biologische Arzneimittel EMA/940451/2011 March 2013

<sup>7</sup> Siehe Frage: Können ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel gegeneinander ausgetauscht werden? bei den EMA-Fragen und Antworten zu Biosimilars (vergleichbare biologische Arzneimittel)\_EMA/837805/2011\_September 2012

## 1. EINLEITUNG

Die Biotechnologie hat die Entwicklung von Behandlungen für zahlreiche schwere Erkrankungen ermöglicht. Weltweit konnten bereits viele Millionen Menschen von zugelassenen biologischen Medikamenten profitieren. Diese Medikamente helfen, viele seltene und schwere Erkrankungen zu behandeln oder zu verhindern, einschließlich Krebs, Herzinfarkt, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Diabetes, rheumatoide Arthritis und Autoimmunerkrankungen.

Da die ersten biologischen Arzneimittel, die anhand von rekombinanten DNA-Techniken erzeugt wurden, in den 1980er Jahren zugelassen wurden, sind die Exklusivrechte (Patente und anderer Datenschutz) für zahlreiche biologische Arzneimittel abgelaufen, und weitere werden im kommenden Jahrzehnt ablaufen. Als Konsequenz aus diesem Ablauf werden nun vergleichbare biologische Arzneimittel oder Biosimilars, wie sie üblicherweise genannt werden, entwickelt, und einige von ihnen sind an den europäischen Märkten bereits erhältlich. Das erste wurde 2006 zugelassen und auf den Markt gebracht.

## 2. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL

### 2.1. Was sind biologische Medikamente und wie wirken sie?

Biologische Medikamente<sup>8</sup> (auch bezeichnet als „Biopharmazeutika“ umfassen Proteine wie Hormone (Wachstumshormone, Insuline, Erythropoetine), Enzyme, die im menschlichen Körper auf natürliche Art und Weise erzeugt werden, oder monoklonale Antikörper, aber auch Blutprodukte, immunologische Arzneimittel wie Sera und Impfstoffe, Allergene, und fortschrittliche Technologieprodukte wie Gen- und Zelltherapieprodukte. Wie alle Medikamente wirken auch biologische Arzneimittel durch Interaktion mit dem Körper, um ein therapeutisches Ergebnis zu erzielen, doch die Mechanismen, durch die sie dies tun, können sich von Produkt zu Produkt und für die einzelnen Indikationen unterscheiden. Biopharmazeutika können angepasst werden, um den gewünschten Zweck zu erfüllen. Daher spielen die Ärzte bei der Behandlung von Patienten mit diesen komplexen Arzneimitteln eine besonders wichtige Rolle.

### 2.2. Wie werden Biopharmazeutika hergestellt und vertrieben?

Biotechnologie verwendet lebende Systeme (Pflanzen oder Tierzellen, Bakterien, Viren und Hefe) und moderne Technologien, um biologische Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen und genetischen Störungen herzustellen. Viele, aber nicht alle biologischen Arzneimittel, werden auf der Grundlage gentechnisch veränderter Zellen hergestellt. Jeder Hersteller hat seine eigenen einzigartigen Zelllinien und entwickelt eigene (einzigartige) Herstellungsverfahren. Es wird bleibt festzuhalten, dass einige biologische Arzneimittel nicht durch biotechnologische Methoden hergestellt werden und daher nicht zwangsweise durch das zentralisierte Verfahren zugelassen werden. Dieses Konsensinformativdokument behandelt nur die zentral zugelassenen, biotechnologisch entwickelten Arzneimittel<sup>9</sup> (siehe auch 3.1)

<sup>8</sup> Siehe Definition in Teil I von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG (geändert durch Richtlinie 2003/63/EG): Ein biologisches Arzneimittel ist ein Produkt, dessen Wirkstoff eine biologische Substanz ist. Eine biologische Substanz ist eine Substanz, die von einer biologischen Quelle erzeugt oder aus ihr extrahiert wird, und für deren Charakterisierung und Qualitätsbestimmung eine Kombination aus physisch-chemisch-biologischen Tests und zugleich eine Berücksichtigung des Herstellungsverfahrens und dessen Kontrolle notwendig ist.

<sup>9</sup> Dieses Kapitel und das gesamte Konsensinformativdokument konzentrieren sich lediglich auf biologische Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, die biotechnologisch entwickelt wurden, und die seit 1995 zentral von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) bewertet werden müssen, und die im Falle eines positiven

Die Produktion von biologischen Arzneimitteln umfasst Verfahren wie Fermentation und Aufreinigung. Die Herstellungsverfahren für biologische Arzneimittel sind sehr sensibel, und es ist äußerst wichtig, dass sie genauestens kontrolliert werden, damit einheitliche Ergebnisse erzielt und die Sicherheit und Wirksamkeit des Endproduktes gewährleistet werden. Die Herstellung von biologischen Arzneimitteln ist ein komplexer Prozess, der ein hohes Maß an technischem Fachwissen erfordert, da üblicherweise etwa 250 Inprozess-tests durchgeführt werden, während es bei kleinmolekularen Arzneimitteln etwa 50 Tests sind. Die Hersteller und Importeure von in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimitteln, einschließlich Biosimilars, sind gesetzlich verpflichtet, eine gültige Hersteller- und Importeurzulassung (MIA)/ein GMP-Zertifikat zu besitzen, die/das von einer nationalen zuständigen Behörde der EU ausgestellt wurde. Ein MIA/GMP-Zertifikat wird nur erteilt, wenn der Herstellungs-/Importstandort die EU-Richtlinien zur guten Herstellungspraxis (GMP) erfüllt, die auch spezielle Bestimmungen zu biologischen Arzneimitteln enthalten (Anhang 2 von Ausgabe 4 des EudraLex).

Um die Einhaltung der GMP zu überprüfen, werden Hersteller und Importeure in der EU regelmäßigen GMP-Prüfungen durch die Aufsichtsbehörden unterzogen. Die nationalen zuständigen EU-Behörden überprüfen auch Hersteller, die ihren Sitz außerhalb der EU haben und in die EU exportieren. Für Biopharmazeutika, die zentral für die Vermarktung in der gesamten Europäischen Union bewertet und zugelassen werden, koordiniert die EMA Prüfungen bezüglich der wissenschaftlichen Bewertung des Arzneimittels, die von den nationalen zuständigen EU-Behörden durchgeführt werden.

Importeure, Hersteller und Großhändler sind verpflichtet, die Standards der guten Vertriebspraxis (GDP) einzuhalten. Gemäß den GDP-Richtlinien müssen bestimmte Bedingungen für die Lagerung und den Transport (z. B. Kühlung) gewährleistet sein. Großhändler sind gesetzlich verpflichtet, eine gültige Großhandelserlaubnis (WDA) von einer nationalen zuständigen EU-Behörde zu besitzen. Der Großhandel durch Hersteller, Importeure und Händler unterliegt ebenfalls der Überwachung durch die nationalen zuständigen EU-Behörden.

### **2.3. Wie unterscheiden sich biologische Arzneimittel von kleinmolekularen Arzneimitteln?**

Biopharmazeutika unterscheiden sich in vielen Punkten von kleinmolekularen Arzneimitteln, unter anderem zum Beispiel in den Herstellungstechniken, ihrer molekularen Größe und Komplexität oder ihrer Stabilität. Da Proteine bei der oralen Einnahme vom Verdauungssystem angegriffen werden, müssen die meisten Biopharmazeutika per Injektion oder Infusion verabreicht werden.

Kleinmolekulare Arzneimittel werden üblicherweise durch chemische Synthese hergestellt, während die meisten Biopharmazeutika einem komplexen Herstellungsverfahren in lebenden Systemen wie Mikroorganismen oder tierischen Zellen hergestellt und gereinigt werden. Daher unterliegen ihre exakten Eigenschaften einer von Natur aus gegebenen Variabilität, und Biopharmazeutika werden definiert als Mischungen vieler verschiedener Formen des gleichen Proteins. Eine andere Quelle der Variabilität bei bestimmten Biopharmazeutika ist die Art und Länge der Zucker- oder Kohlenhydratgruppe, die am Rückgrat des Proteins hängt (Glykosylierung).

---

wissenschaftlichen Gutachtens des wissenschaftlichen Ausschusses einem formellen Entscheidungsprozess für die Marktzulassung durch die Europäische Kommission unterliegen.

Kleinmolekulare Arzneimittel haben im Allgemeinen sehr gut definierte chemische Strukturen und können üblicherweise so analysiert werden, dass alle verschiedenen Komponenten bestimmt werden können. Dies ist bei Biopharmazeutika oft der Fall, bei denen die von Natur aus gegebene Variabilität in den Molekülen bedeutet, dass sie schwieriger charakterisiert werden können als kleinmolekulare Arzneimittel, und die meisten können nicht exakt reproduziert werden, selbst zwischen Chargen desselben Produkts (unabhängig davon, ob es ein Referenzarzneimittel oder Biosimilar ist). Diese von Natur aus gegebene Variabilität aller Biopharmazeutika wird von den Herstellern und Aufsichtsbehörden streng kontrolliert und muss innerhalb der annehmbaren und zuvor festgelegten Grenzwerte bleiben.

Biologische Arzneimittel können vom Körper als „fremd“ erkannt werden, so dass inhärent die Möglichkeit besteht, dass sie unerwünschte Immunreaktionen aufgrund ihrer Zusammensetzung und großen molekularen Größe verursachen. Chemische Arzneimittel hingegen sind üblicherweise zu klein, um vom Immunsystem erkannt zu werden.

Dieses Potential, eine Immunreaktion im Körper zu verursachen (Immunogenität) ist für biologische Arzneimittel ein zweiseitiges Schwert. Impfstoffe entfalten gezielt ihr immunogenes Potential, indem sie eine Immunreaktion hervorrufen, die „Eindringlingssubstanzen“ erkennt und bekämpft. Bei einigen auf Proteinen basierenden Arzneimitteln gilt die Stimulation einer Immunreaktion jedoch als unerwünscht. Die meisten Immunreaktionen, die auftreten, sind schwach und haben keine negativen Auswirkungen auf den Patienten. In seltenen Fällen können unerwünschte Immunreaktionen jedoch auch zu schweren und schädigenden Auswirkungen auf die Gesundheit des Patienten führen. Eine unerwünschte Immunreaktion bei behandelten Patienten kann durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden, wie den Krankheitszustand, mit Medikamenten verbundene Faktoren (produkt- und verfahrensbezogene Faktoren), patientenbezogene Faktoren (Alter, Geschlecht, genetischer Hintergrund etc.) und behandlungsbezogene Faktoren (gleichzeitig verabreichte Medikamente, Verabreichungswege etc.).

### **3. REGULIERUNG BIOLOGISCHER ARZNEIMITTEL IN EUROPA, EINSCHLIESSLICH BIOSIMILARS**

#### **3.1. Wie sieht die rechtliche und regulatorische Vorgehensweise der EU aus?**

In der Europäischen Union werden Anträge der Marktzulassung für biotechnologisch entwickelte Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, per Gesetz zentral von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geprüft. Die Europäische Kommission spricht die Entscheidungen bezüglich der Zulassung dieser Arzneimittel auf Grundlage der wissenschaftlichen Gutachten der EMA aus. Die daraus folgende Marktzulassung ist in sämtlichen EU-Mitgliedstaaten gültig.

Die EU ist weltweit die erste Region, die ein gesetzliches Rahmenwerk und einen regulatorischen Pfad für „ähnliche biologische Arzneimittel“, die üblicherweise als „Biosimilars“ bezeichnet werden, aufgesetzt hat. Das regulierende Rahmenwerk der EU hat zahlreiche Länder wie z. B. Australien, Kanada, Japan, die Türkei, Singapur, Südafrika, Taiwan, die USA etc. sowie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) inspiriert. Das Konzept eines „ähnlichen Arzneimittels“ wurde 2004 in die EU-Pharmagesetzgebung übernommen<sup>10</sup> und trat 2005 in Kraft. Das erste Biosimilar wurde 2006 von der Europäischen Kommission zugelassen.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch Richtlinie 2003/63/EG und Richtlinie 2004/27/EG

<sup>11</sup> Status der Marktzulassungen von Biosimilars im Januar 2013: 22 Anträge auf Marktzulassung (MAAs) geprüft (14 positiv, 7 zurückgezogen, 1 negativ); 12 Biosimilars haben derzeit eine gültige MA (Marktzulassung);

Die Gesetzgebung hat keine Definition eines Biosimilars per se festgelegt. Sie hat eher die rechtliche Grundlage des „Biosimilar-Pfades“ bestimmt. Sie gibt an: „wenn ein biologisches Arzneimittel, das einem Referenzarzneimittel ähnlich ist, die Bedingungen der Definition von generischen Arzneimitteln nicht erfüllt, insbesondere aufgrund von Unterschieden im Zusammenhang mit Rohstoffen oder Unterschiede in den Herstellungsprozessen des biologischen Arzneimittels und des Referenzarzneimittels, müssen die Ergebnisse der entsprechenden vorklinischen Tests oder klinischen Studien für diese Bedingungen vorgelegt werden.“

Da Biosimilars biologische Arzneimittel sind, fallen sie auch unter die gesetzliche Definition der EU für ein biologisches Arzneimittel. Dementsprechend müssen sie die allgemeinen wissenschaftlichen Richtlinien in Bezug auf biologische Arzneimittel befolgen und dieselbe rigorose behördliche Bewertung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden durchlaufen wie alle anderen Biopharmazeutika.

Im Laufe des Jahres 2012 hat die EMA eine Definition eines „Biosimilars“ in ein Verfahrensleitungsdocument der EMA aufgenommen<sup>12</sup>: „Ein ähnliches biologisches Arzneimittel, auch bekannt als „Biosimilar“, ist ein Produkt, das einem biologischen Arzneimittel ähnlich ist, das bereits zugelassen wurde, das sogenannte „Referenzarzneimittel“. Der Wirkstoff eines Biosimilars ist ein bekannter biologischer Wirkstoff dem des Referenzarzneimittels ähnlich. Es wird erwartet, dass ein ähnliches biologisches Arzneimittel und sein Referenzarzneimittel das gleiche Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben und sie im Allgemeinen zur Behandlung derselben Beschwerden eingesetzt werden.“ Das Referenzarzneimittel<sup>13</sup>, auf das sich der Antrag auf Marktzulassung für ein Biosimilar bezieht, „ist ein Arzneimittel, das auf der Grundlage eines vollständigen Dossiers eine Marktzulassung von einem Mitgliedstaat oder von der Europäischen Kommission erhalten hat, d. h. unter der Vorlage von Qualitäts-, vorklinischen und klinischen Daten“ und in Übereinstimmung mit den Bestimmungen, die für Originatorarzneimittel gelten.

Gemäß den gesetzlichen Vorgaben und um der Industrie einen Leitfaden zur Verfügung zu stellen, hat die EMA übergreifende und produktklassen-spezifische wissenschaftliche Richtlinien zu Biosimilars entwickelt und damit einen regulatorischen Prozess bereit gestellt, innerhalb dessen Marktzulassungen Biosimilars erteilt werden können. Diese Richtlinien werden regelmäßig überarbeitet, um die Erfahrungen widerzuspiegeln, die mit Biosimilar-Anträgen und Zulassungen gemacht werden, und um die sich weiter entwickelnde Wissenschaft und Technologie zu berücksichtigen. Darüber hinaus sind für Biosimilars zahlreiche weitere wissenschaftliche Richtlinien relevant, wie z. B. die Richtlinien zur Immunogenität und Vergleichbarkeit. All diese Richtlinien werden auf einer speziellen Seite der EMA-Website dargestellt.<sup>14</sup>

---

(1 Somatotropin, 5 Epoetin, 6 Filgrastim); 5 Biosimilar-MAAs werden derzeit geprüft (2 Follitropin alfa, 2 Infliximab, 1 Filgrastim). (Quelle: EMA-Website, bewertete Arzneimittel)

<sup>12</sup> Siehe Seite 5/33: EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anwendungen von vergleichbaren biologischen Arzneimitteln EMA/940451/2011 März 2013

<sup>13</sup> Siehe Seite 8/33: EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anwendungen von vergleichbaren biologischen Arzneimitteln EMA/940451/2011 März 2013

<sup>14</sup> Besuchen Sie dazu die EMA-Website zu Biosimilars

### **3.2. Welches wissenschaftliche Grundprinzip steht hinter der Zulassung von Biosimilars?**

#### **Was ist Vergleichbarkeit?**

Die Vergleichbarkeit zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Biosimilar ist das Kernprinzip der Entwicklung eines Biosimilars. Das wissenschaftliche Konzept der „Vergleichbarkeit“ hat sich gut etabliert.<sup>15</sup> Die wissenschaftlichen Grundsätze, auf denen die Vergleichbarkeitsprüfung, die für Änderungen im Herstellungsprozess eines biologischen Arzneimittels und die Entwicklung eines Biosimilars erforderlich ist, basiert, sind die gleichen. Wie jedoch von Weise et al. in einer wissenschaftlichen Zeitschrift anerkannt wurde<sup>16</sup>, sind die Datenanforderungen für Biosimilars höher als bei der Bewertung einer Prozessänderung für dasselbe Produkt. „...Es sollte festgehalten werden, dass eine Vergleichbarkeitsprüfung auch für biologische Originatorarzneimittel erforderlich ist, wenn Änderungen am Herstellungsprozess vorgenommen werden. Tatsächlich kommt es während des Lebenszyklus eines Produktes häufig zu solchen Änderungen (z. B. zur Verbesserung der Qualität oder Steigerung des Ertrags des Produktes). Demzufolge kann sich das Qualitätsprofil eines biologischen Produktes während seiner Lebensdauer entwickeln, aber trotzdem genauso als mit dem Produkt vergleichbar gelten wie vor den Änderungen, solange bedeutende Auswirkungen auf Sicherheit und Wirksamkeit mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen wurden. Die wissenschaftlichen Grundsätze, auf denen die Vergleichbarkeitsprüfung, die für Änderungen im Herstellungsprozess eines biologischen Produktes<sup>17</sup> und die Entwicklung eines Biosimilar-Produktes<sup>18</sup> erforderlich ist, basiert, sind die gleichen. Allerdings sind die Datenanforderungen für Letztere höher und umfassen - zumindest in der EU - immer klinische Studien, da aufgrund der vollständig unabhängigen Herstellungsverfahren einige Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt zu erwarten sind, und die potentiellen Auswirkungen dieser Unterschiede auf die Sicherheit und Wirksamkeit nicht allein anhand der analytischen Bewertung vorhergesagt werden können...“

#### **Was ist Biosimilarität?**

„Biosimilarität“ ist der regulatorische Begriff, der in der Europäischen Union verwendet wird, um die Vergleichbarkeit zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel zu beschreiben. Die Marktzulassung eines Biosimilars basiert auf einer regulatorischen Bewertung dafür, dass der Antragsteller die Ähnlichkeit des Produkts mit dem Referenzarzneimittel anhand der Maßnahmen, die in den vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) erlassenen/EMA-spezifischen „wissenschaftlichen Richtlinien zu Biosimilars“ beschrieben sind, nachgewiesen hat.

---

<sup>15</sup> Siehe Richtlinien:

- Ähnliche biologische Arzneimittel mit biotechnologisch entwickelten Proteinen als Wirkstoff: Qualitätsaspekte EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Ähnliche biologische Arzneimittel mit biotechnologisch entwickelten Proteinen als Wirkstoff: nicht-klinische und klinische Aspekte EMA/CHMP/BWP/42832/2005

Updates und laufende Überarbeitungen finden Sie bei den wissenschaftlichen Richtlinien zu Biosimilars auf der EMA-Website zu Biosimilars.

<sup>16</sup> Nature Biotechnology, Biosimilars – why terminology matters, Ausgabe 29, Nummer 8, Aug. 2011, Seite 690

<sup>17</sup> Nicht zitiert von Weise et al., doch siehe auch: ICH Topic Q5E: Vergleichbarkeit von biotechnologischen/biologischen Produkten: Hinweis zum Leitfaden zu biotechnologischen/biologischen Produkten, in deren Herstellungsverfahren es Änderungen gab (CPMP/ICH/5721/03)

<sup>18</sup> Nicht zitiert von Weise et al., doch siehe auch die Richtlinien:

- Ähnliche biologische Arzneimittel mit biotechnologisch entwickelten Proteinen als Wirkstoff: Qualitätsaspekte EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Ähnliche biologische Arzneimittel mit biotechnologisch entwickelten Proteinen als Wirkstoff: nicht-klinische und klinische Aspekte EMA/CHMP/BWP/42832/2005

Biosimilars werden systematisch entwickelt, um dem jeweiligen Referenzarzneimittel in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit möglichst ähnlich zu sein. Die Biosimilar-Entwicklung beginnt mit der Definition der molekularen Eigenschaften und Qualitätsmerkmale des Zielproduktprofils des Biosimilars und seiner Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel.

Darauf folgt eine Vergleichbarkeitsprüfung mit mehreren Schritten:

1. Erster Schritt: Vergleichbarkeit in der Qualität (physikalisch-chemische und biologische Vergleichbarkeit)
2. Zweiter Schritt: nicht-klinische Vergleichbarkeit (vergleichende nicht-klinische Studien)
3. Dritter Schritt: klinische Vergleichbarkeit (vergleichende klinische Studien)

Die Vergleichbarkeit in der Qualität wird in Bezug auf die molekulare Struktur sowie die Funktionalität gezeigt und muss anhand einer umfassenden analytischen Charakterisierung, relevanten Rezeptorenbindungsstudien und Bioassays nachgewiesen werden, die alle jeweils mit dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel strikt vergleichend durchgeführt werden müssen.

Die nicht-klinische und klinische Vergleichbarkeit verschafft dann Vertrauen darauf, dass beobachtete Unterschiede auf Qualitätsebene keine Auswirkung auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel haben.

Die Vergleichbarkeitsprüfung basiert demzufolge auf einem robusten Eins-zu-eins-Vergleich zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit.

Jede Anwendung eines Biosimilars wird einzeln bewertet.

### **Welches wissenschaftliche Grundprinzip gilt für die Extrapolation von Indikationen?**

Biopharmazeutika werden oftmals für mehr als eine therapeutische Indikation verwendet. Die Extrapolation von Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit zu anderen Indikationen des Referenzarzneimittels, die während der klinischen Entwicklung des Biosimilars nicht spezifisch untersucht werden, ist auf der Grundlage der allgemeinen Nachweise der Vergleichbarkeit, die die Vergleichbarkeitsprüfung lieferte, und mit angemessener wissenschaftlicher Begründung möglich. Dies umfasst mindestens eine klinische Studie mit der empfindlichsten<sup>19</sup> Patientenpopulation, bei der der/die empfindlichste(n) klinische(n) Endpunkt(e) gemessen wird/werden.

Wenn ausschlaggebende Nachweise für die Vergleichbarkeit auf pharmakodynamischer Ebene basieren, und für die beanspruchten Indikationen verschiedene Wirkmechanismen maßgeblich sind (oder Unsicherheit besteht), sollten die Antragsteller einschlägige Daten vorlegen, um die Extrapolation für alle beanspruchten klinischen Indikationen zu unterstützen. Antragsteller für Biosimilars sollten diese Extrapolationen auch mit einer umfassenden Diskussion der verfügbaren Literatur unterstützen, einschließlich der beteiligten Antigenrezeptoren und Wirkmechanismen.

<sup>19</sup> Empfindlich bedeutet dabei, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel gezeigt werden können, so es welche gibt, am höchsten ist.

Nur wenn eine qualitätsbezogene und nicht-klinische und klinische Vergleichbarkeit erreicht wird, wird das neue Arzneimittel als Biosimilar anerkannt, und nur dann ist es gerechtfertigt, dass für das Biosimilar Kreuzverweise auf die klinischen Daten gemacht werden können, die durch die umfassende Erfahrung mit dem Referenzprodukt gemacht wurde. Dies wird in der relevanten wissenschaftlichen Literatur und öffentlich zugänglichen Dokumenten der Gesundheitsbehörden beschrieben. Ob eine Extrapolation für mehrere Indikationen möglich ist (oder nicht), wird im Einzelfall von der CHMP/EMA entschieden.

### **3.3. Benennung und Identifizierung von biologischen Arzneimitteln, einschließlich Biosimilars**

Gemäß EU-Recht ist vorgeschrieben, dass jedes Arzneimittel entweder einen erfundenen (Handels-) Namen hat, oder den Namen des Wirkstoffs in Verbindung mit dem Firmennamen/der Handelsmarke. Der genehmigte Handelsname in Verbindung mit der Chargennummer ist entscheidend für eine eindeutige Identifikation des Medikamentes, damit die Meldung von Nebenwirkungen und die Überwachung der sicheren Verwendung des Medikaments ermöglicht wird (siehe auch 3.5.).<sup>20</sup>

### **3.4. Öffentliche Information der EMA zu Biosimilars**

Wie für jedes andere Arzneimittel, das von der EMA wissenschaftlich bewertet und von der Europäischen Kommission zugelassen wird, veröffentlicht die EMA für jedes Biosimilar eine Reihe offizieller Dokumente auf seiner Website. Die jeweilige Website zu Biosimilars findet man auf der Website der EMA.

Die oben genannte Website enthält auch einen Link zu einer Liste aller zentral zugelassenen Biosimilars.

Durch Klicken auf den zugelassenen Handelsnamen eines Biosimilars in der Liste findet man zahlreiche Dokumente, die insgesamt als Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) bezeichnet werden:

- Die Packungs(Informations-)Beilage [P(I)L] und die Fachinformation (SmPC = Summary of Product Characteristics: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) sind zusammen in einer Produktinformation (PI) enthalten, die in allen EU-Sprachen verfügbar ist.
  - Die Packungs(Informations-)Beilage [P(I)L] dient hauptsächlich dazu, Informationen zum Medikament für Patienten zusammenzufassen. Es ist in jeder Medikamentenpackung enthalten.
  - Die Fachinformation (SmPC = Summary of Product Characteristics: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) fasst Informationen zum Medikament für Ärzte und medizinisches Fachpersonal zusammen und ist in Bezug auf bestimmte Eigenschaften jedes Medikaments detaillierter als die Packungsbeilage, beispielsweise bezüglich Pharmakokinetik, pharmakodynamischen Eigenschaften, vorklinischen und klinischen Daten und pharmazeutischen Details.

---

<sup>20</sup> Siehe Inhalte des Einzelberichts zur Sicherheit: Artikel 28 der Durchführungsverordnung (EU) Nummer 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012.

Der Umgang mit und das Melden von Nebenwirkungen von Arzneimitteln wird in der Richtlinie zur guten Praxis zur Arzneimittelüberwachung (GVP), Modul VI beschrieben.

- Beurteilungsberichte, einschließlich Berichte zu erster Bewertung und wesentlichen Abweichungen
- Die Zusammenfassung des Europäischen öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR-Zusammenfassung) für die Öffentlichkeit, die ein kurzes Dokument in Laiensprache ist und erklärt, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Studien bewertet hat, die durchgeführt wurden, um zu den Empfehlungen zu kommen, wie das Medikament verwendet werden soll.

### 3.5. Pharmakovigilanz

Jedes Pharmaunternehmen muss ein Pharmakovigilanzsystem haben, das der Inhaber der Marktzulassung wendet, um die Sicherheit der zugelassenen Arzneimittel zu überwachen und irgendwelche Änderungen ihres Nutzen-Risiko-Gleichgewichts festzustellen. Dieses Pharmakovigilanzsystem unterliegt Prüfungen durch die Aufsichtsbehörden. Jedes Unternehmen muss einen Risikomanagementplan (EU-RMP) zusammen mit dem Antrag auf Marktzulassung einreichen. Der EU-RMP beschreibt detailliert das Risikomanagementsystem, das das Unternehmen nach der Markteinführung für das jeweilige Medikament anwenden wird. Der EU-RMP beschreibt das Sicherheitsprofil des Medikaments und stellt dar, wie der Hersteller darüber hinaus jegliche potentielle oder bekannte Wissenslücken bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit überwachen und füllen wird. Der EU-RMP beschreibt außerdem die Maßnahmen, die der Antragsteller ergreifen will, um jegliche potentielle Risiken bei der Nutzung des Arzneimittels zu verhindern oder zu minimieren, einschließlich der Überprüfung ihrer Effektivität in der klinischen Praxis.

Gemäß der neuen Gesetzgebung der EU zur Pharmakovigilanz kann eine Marktzulassung unter der Bedingung erteilt werden, dass Sicherheitsstudien nach der Zulassung (PASS) und/oder Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES) durchgeführt werden.<sup>21</sup> Solche Studien sind Teil des Pharmakovigilanzplans des EU-RMP. Das Ziel einer PASS ist es, eine Sicherheitsgefahr zu erkennen, zu charakterisieren oder zu quantifizieren, oder das Sicherheitsprofil des Medikaments zu bestätigen, oder die Effektivität der Maßnahmen zum Risikomanagement während seines Lebenszyklus zu messen. Immunogenität ist ein Beispiel für eine wesentliche Sicherheits Sorge eines biologischen Arzneimittels, die im EU-RMP behandelt werden muss. PAES sind erforderlich, wenn Probleme bezüglich einiger Aspekte der Wirksamkeit eines Arzneimittels auftreten, die nur gelöst werden können, nachdem das Medikament vermarktet wurde. Die Europäische Kommission wird in separaten Rechtsverordnungen die Situationen, in denen PAES erforderlich sein können, weiter definieren.

Der EU-RMP für ein Biosimilar ist produktspezifisch und muss von den zuständigen Behörden genehmigt werden, ehe das Medikament vermarktet wird. Jedes Biosimilar auf dem Markt hat einen EU-RMP. Informationen zum RMP sind in dem Beurteilungsbericht (Assessment Report) enthalten, der auf der EMA-Website veröffentlicht ist. Der EU-RMP für ein Biosimilar sollte das bekannte Sicherheitsprofil des Referenzarzneimittels mit berücksichtigen.

Für alle Arzneimittel wird ein Standardtext in die Fachinformation und in die Packungsbeilage mit aufgenommen, der Ärzte und medizinisches Fachpersonal und Patienten auffordert, jede vermutete Nebenwirkung gemäß den nationalen Systemen für

<sup>21</sup> Richtlinie 2010/84/EU, Best. (EU) 1235/2010

spontane Meldungen zu melden, wobei diese verschiedene Arten der Meldung ermöglichen sollten, einschließlich elektronischen Meldungen durch webbasierte Formulare. Für die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADR) bezüglich aller biologischen Arzneimittel einschließlich Biosimilars ist die eindeutige Identifikation des Medikaments von besonderer Wichtigkeit. Daher verlangt die EU-Gesetzgebung, dass bei jeder Meldung einer Nebenwirkung eines biologischen Arzneimittels der Name des Medikaments, so wie er zugelassen ist, sowie die Chargennummer im ADR-Bericht angegeben werden.<sup>22</sup> Aus demselben Grund und wie es gemäß der neuen Gesetzgebung der EU zur Pharmakovigilanz vorgeschrieben ist, gilt: „Die Mitgliedstaaten müssen anhand der Methoden, die sie zur Informationssammlung verwenden und gegebenenfalls durch die Nachverfolgung von Berichten über vermutete Nebenwirkungen sicherstellen, dass alle erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden, um jedes biologische Arzneimittel, das in ihrem Gebiet verschrieben, ausgegeben oder verkauft wird und für das eine vermutete Nebenwirkung vorliegt, eindeutig zu identifizieren, und zwar bezüglich des Namens des Arzneimittels (...) und der Chargennummer.“<sup>23</sup>

Die neue EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz hat außerdem einen neuen Ansatz eingeführt, der darin besteht, eine Liste der Medikamente zu veröffentlichen, die für einen festgelegten Zeitraum weiter überwacht werden. Die EMA und die Mitgliedstaaten werden zusammen an dieser öffentlichen Liste arbeiten, und weitere Schritte wurden im Laufe des Jahres 2012 ergriffen. Arzneimittel, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen, müssen als solche durch ein schwarzes Symbol gekennzeichnet werden, und eine Erläuterung wird der Fachinformation und der Packungsbeilage hinzugefügt. Die Europäische Kommission hat weitere Umsetzungsmaßnahmen für die neue Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz erlassen, und die EMA hat 2012 zahlreiche Richtlinien zur guten Praxis der Pharmakovigilanz (GVP) entwickelt und verabschiedet.

Die Umsetzung der neuen EU-Gesetzgebung hat somit die Pharmakovigilanz für sämtliche Arzneimittel gestärkt und erhöht die Transparenz, Kommunikation und das Vertrauen.

#### 4. WIRTSCHAFTLICHE KONSEQUENZEN

Biologische Arzneimittel sind ein unverzichtbarer Teil des heutigen Handwerkzeugs der Medizin zur Behandlung zahlreicher schwerer und Kräfte zehrender Erkrankungen. Biologische Arzneimittel sind im Allgemeinen teurer als kleinmolekulare Arzneimittel, und der Umgang mit ihrem Gebrauch ist für die Vertreter der Krankenversicherungen eine Herausforderung. Wie die Referenzarzneimittel sind die Biosimilars allgegenwärtig schwieriger und teurer in der Entwicklung als kleinmolekulare generische Arzneimittel.

Die budgetbezogenen Implikationen biologischer Arzneimittel sind mit den Jahren gewachsen, und der Umgang mit ihrer Verwendung ist für die Vertreter der Krankenversicherungen immer wichtiger geworden. Biosimilars können eine kostengünstigere Alternative zu je vorhandenen biologischen Arzneimitteln sein, die ihre Exklusivitätsrechte (z. B. Patente, Datenschutz etc.) verloren haben, und sie erhöhen den Wettbewerb. Demzufolge kann die Verfügbarkeit von Biosimilars den Zugang zu biologischen Arzneimitteln für mehr Patienten verbessern und zur finanziellen

<sup>22</sup> Ein Ablaufschema für die obligatorische Nachverfolgung von Informationen zur Identifizierung der verdächtigen biologischen Arzneimittel wird unter VI dargestellt. Anhang 1 zur Richtlinie zur guten Praxis zur Arzneimittelüberwachung (GVP)

Modul VI – Umgang mit und Meldung von Nebenwirkungen auf Arzneimittel

<sup>23</sup> Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung; Artikel 102, 1. Absatz, Punkt (e)

Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme beitragen. Daher bietet ihre Verfügbarkeit den Gesundheitssystemen einen potentiellen wirtschaftlichen Nutzen, während gleichzeitig das Thema neuer Behandlungsoptionen durch Fortschritte in der medizinischen Wissenschaft angesprochen wird.

Sobald sie genehmigt und für den Verkauf zugelassen wurden, leisten Biosimilars einen wichtigen Beitrag zum bestehenden Preiswettbewerb innerhalb der EU. Es gilt festzustellen, dass die Preisunterschiede (zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Konsensinformationsdokuments) zwischen Biosimilars und deren Referenzarzneimittel nicht so bedeutend waren wie es am klassischen Markt der kleinmolekularen chemischen Arzneimittel der Fall ist. Es bleibt abzuwarten, wie sich der künftige Markt entwickeln wird, doch es wird erwartet, dass im Laufe der nächsten Jahre zahlreiche neue Klassen von Biosimilars in Europa zugelassen werden.

Von der EU zugelassene Biosimilars wurden in fast jedem Land der EU eingeführt und haben damit den europäischen Ärzten und Patienten neue Behandlungsoptionen zur Verfügung gestellt. Als Folge wurde der Wettbewerb durch die Hinzufügung von Biosimilars erweitert. In der Tat zeigen Marktdaten von Mitte 2011, dass sämtliche Biosimilars in Bezug auf Umsatz Wachstum verzeichnen, während gleichzeitig die Kosten für die Behandlung von Patienten mit diesen Medikamenten sinken. Das Umsatzwachstum variiert zwischen den EU-Märkten und nach Produktklassen, was zeigt, dass die Marktdynamik je nach Produktklasse unterschiedlich ist.<sup>24</sup> Insgesamt fangen Biosimilars an, den Nutzen zu erbringen, der von ihnen erwartet wurde, nämlich Ärzten und Patienten eine zusätzliche Behandlungsoption zu bieten und den Vertretern der Krankenversicherungen mehr Mittel an die Hand zu geben, um die Gesundheitsausgaben besser zu verwalten.<sup>25</sup>

Gemäß einer Studie, die Mitte 2011 von der Firma IMS<sup>26</sup> durchgeführt wurde, waren Biosimilars ein relativ kleines Marktsegment des EU-Pharmamarktes, doch sie verzeichnen ein starkes jährliches Wachstum. Es ist wichtig, festzuhalten, dass diese Marktdaten nicht immer das Gesamtbild widerspiegeln. Das liegt daran, dass es neben den Biosimilars, deren Referenzarzneimittel<sup>27</sup> und sogenannten „nicht-referenzierten“ Produkte<sup>28</sup> manchmal noch eine weitere Produktklasse gibt, die zu berücksichtigen ist. Diese Klasse umfasst langfristig wirkende, patentschutzte biologische Arzneimittel, die dieselbe Erkrankung behandeln wie kurzfristig wirkende Produkte. Diese langfristig wirkenden Arzneimittel sind außerdem eine mögliche Alternative zur Behandlung von Patienten mit Erkrankungen ähnlich derer, die mit Biosimilars und deren Referenzarzneimittel behandelt werden. Es steht außer Frage, dass auch diese Arzneimittel mit dem Ablauf ihrer Exklusivrechte im direkten Wettbewerb mit Biosimilars stehen werden.

Es ist wichtig, festzuhalten, dass die Marktdurchdringung des Biosimilars möglich war, obwohl die Substitution zwischen dem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel auf

---

<sup>24</sup> Die Daten stammen aus einer Studie, die von der Projektgruppe Market Access and Uptake of Biosimilars (Marktzugang und Gebrauch von Biosimilars) der Europäischen Kommission beauftragt wurde. Sie wurde der Projektgruppe am 18. April 2012 in Kopenhagen vorgestellt und trägt den Titel: „Biosimilar Accessible Market: Size and Biosimilar Penetration.“

<sup>25</sup> Der EMINet-Bericht 2011

<sup>26</sup> Link zur vollständigen IMS-Studie

<sup>27</sup> IMS-Definition eines Referenzprodukts: Originalprodukt, dessen zu Beginn seiner Lebensdauer erteilte Marktexklusivität nun abgelaufen ist, und das (in einer Biosimilar-Einreichung) referenziert wurde

<sup>28</sup> IMS-Definition eines nicht-referenzierten Produkts: Originalprodukt, dessen zu Beginn seiner Lebensdauer erteilte Marktexklusivität nun abgelaufen ist, und das nie referenziert wurde oder möglicherweise referenziert wurde, das referenzierende Biosimilar jedoch nicht eingeführt wurde

Apothekenebene nicht praktiziert wird. Die Entscheidung, ob ein biologisches Arzneimittel substituiert wird, liegt außerhalb der Entscheidungskompetenz von EMA/CHMP und unterliegt der Verantwortung der jeweils zuständigen Behörden innerhalb der einzelnen EU-Mitgliedstaaten.<sup>29</sup> Seit Oktober 2011 können Apotheker in Deutschland im Rahmen der aut idem-Substitution biotechnologisch hergestellte Produkte untereinander substituieren, die (a) mit Bezug auf dasselbe Referenzprodukt zugelassen wurden, und die (b) vom selben Hersteller mit dem selben Herstellungsverfahren hergestellt werden. Der einzige Unterschied zwischen diesen austauschbaren Produkten ist ihr Handelsname.<sup>30</sup> Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Konsensinformativdokuments hat kein Land explizit die Substitution biologischen Produkten unterschiedlicher Hersteller zugelassen, und zahlreiche EU-Mitgliedstaaten haben rechtliche, regulatorische und politische Bestimmungen erlassen, um diese Praxis zu verhindern.

Die Gesamterfahrung bis heute legt daher nahe, dass die wichtigsten Bedingungen für die Marktdurchdringung von Biosimilars durch kommerzielle Faktoren im Markt bestimmt werden. Unterschiede in den europäischen Mitgliedstaaten bei den nationalen Gesundheitssystemen, Strukturen und Prozessen beeinflussen die Aufnahme von Biosimilars. Diese Unterschiede können einer oder mehrere der folgenden Punkte sein:

- Einstellungen der Ärzte bezüglich Biosimilars
- Akzeptanz der Biosimilars durch die Patienten
- Lokale Preisgebung und Erstattungsvorschriften
- Beschaffungsgrundsätze und -bedingungen

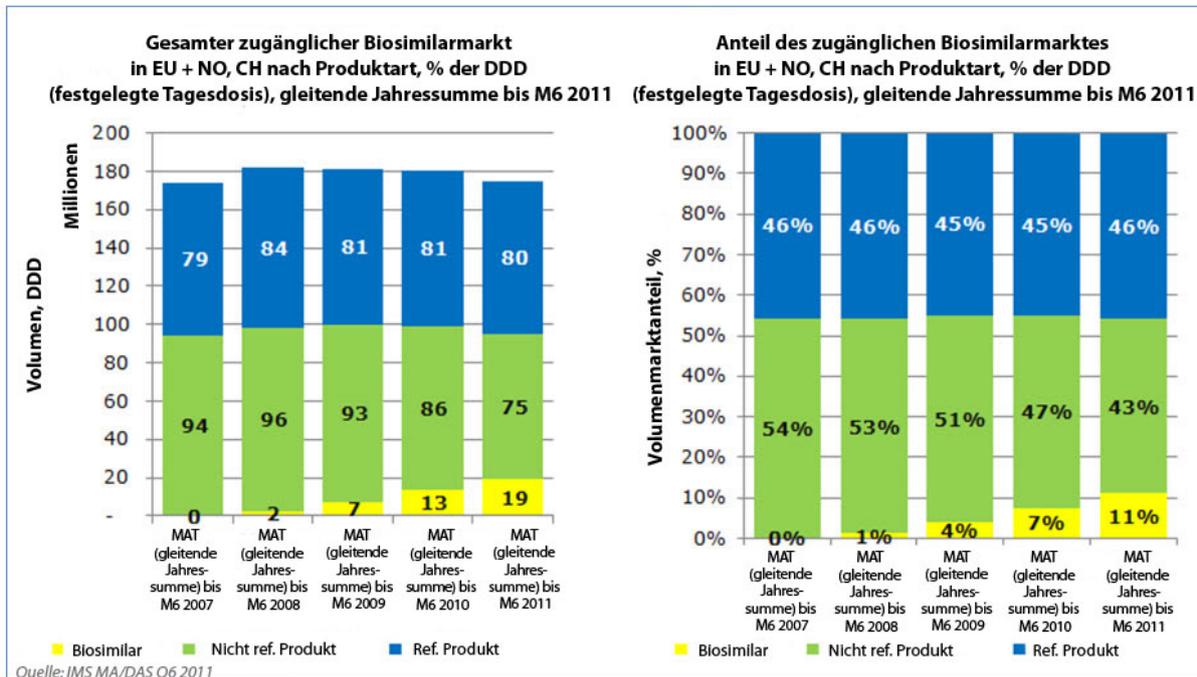
Daher ist es sehr wichtig, dass Ärzte und Patienten ein grundlegendes Verständnis von biologischen Arzneimitteln haben, einschließlich Biosimilars, sowie Vertrauen in die Verwendung beider Therapieformen. Dies kann durch die Aufrechterhaltung eines robusten regulatorischen Regelwerks samt einem effektiven Risikomanagement, Transparenz in Bezug auf biologische Arzneimittel und die fortlaufende Information über biologische Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, erzielt werden.

---

<sup>29</sup> Siehe Seite 33/33 der EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anwendungen von vergleichbaren biologischen Arzneimitteln EMA/940451/2011 März 2013

<sup>30</sup> § 129, Absatz 1 Buch fünf des deutschen Sozialgesetzbuches (SGB V) in Verbindung mit der Rahmenvereinbarung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband zur Bereitstellung von Arzneimitteln in der Fassung vom 1. Februar 2011 basierend auf § 129, Absatz 2 SGB V.

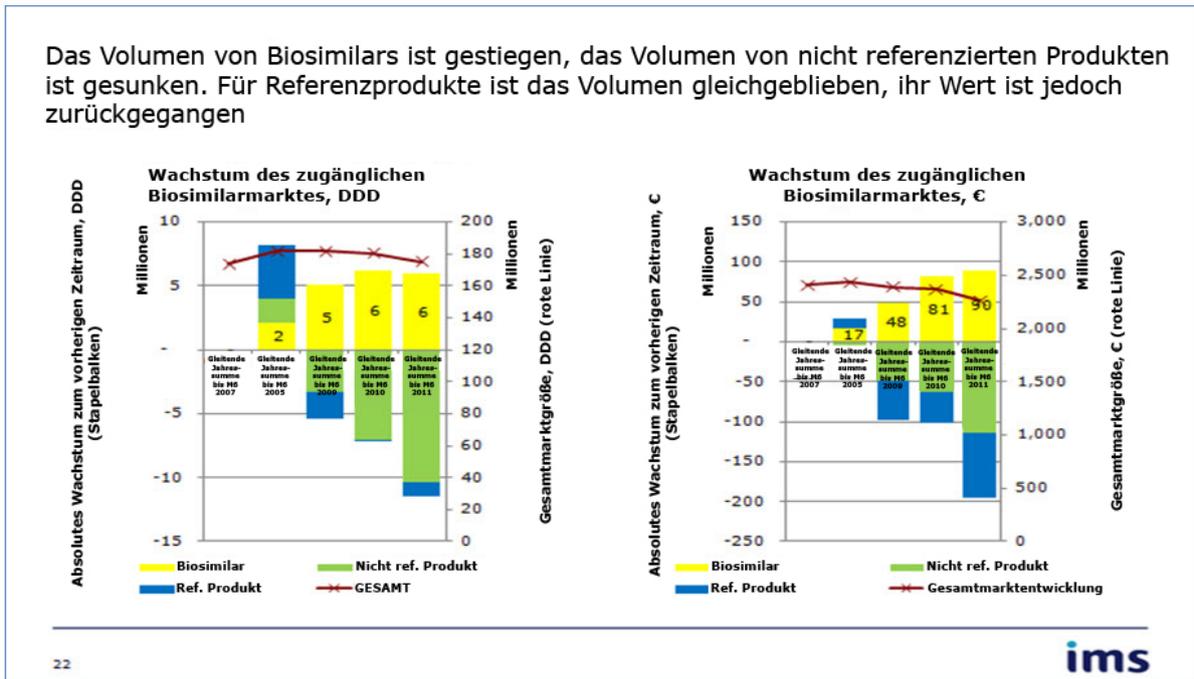
## Abbildung eins: Biosimilars verzeichnen stetiges Wachstum mit 11 Prozent der EU-Gesamtumsätze der Biologika



- Die Daten im IMS-Bericht reichen bis zum Ende des 2. Quartals 2011 und umfassen Umsätze in allen EU-Ländern gemäß dem Bericht der IMS sowie Norwegen und die Schweiz.
- Die Marktdaten im Bericht zeigen die EU-Gesamtumsätze für die 3 Klassen von Biosimilar-Produkten, die in der EU erhältlich sind: HGF (humaner Wachstumsfaktor), EPO (kurzfristig wirkendes Erythropoetin) und GCSF (täglicher GCSF). Langfristig wirkendes EPO und GCSF sind nicht in die Marktanalyse eingeflossen, da diese Medikamente noch immer durch ihre Patente und weitere Schutzzertifikate geschützt werden.
- DDD oder die festgelegte Tagesdosis, ist eine Definition der Weltgesundheitsorganisation, die eine durchschnittliche Erhaltungsdosis pro Tag für ein Medikament für dessen Hauptindikation<sup>1</sup> Erwachsenen angibt.
- Die Daten zum Medikamentenverbrauch in DDD sind eine ungefähre Schätzung des Verbrauchs, stellen aber kein exaktes Bild der tatsächlichen Verwendung dar.
- Sämtliche Zahlen gelten für den 12-Monats-Zeitraum von Juli 2010 bis Juni 2011 (MAT – gleitende Jahressumme – 2. Q 2012)
- In dem 12-Monats-Zeitraum machen Biosimilar-Produkte 19 Millionen von einer Gesamtmarktschätzung von 175 Millionen DDD aus - und damit etwa 11 Prozent des gesamten Patientenvolumens.

**Abbildung zwei: Biosimilars haben den bestehenden Wettbewerb verstärkt und geholfen, die Gesundheitskosten zu stabilisieren**

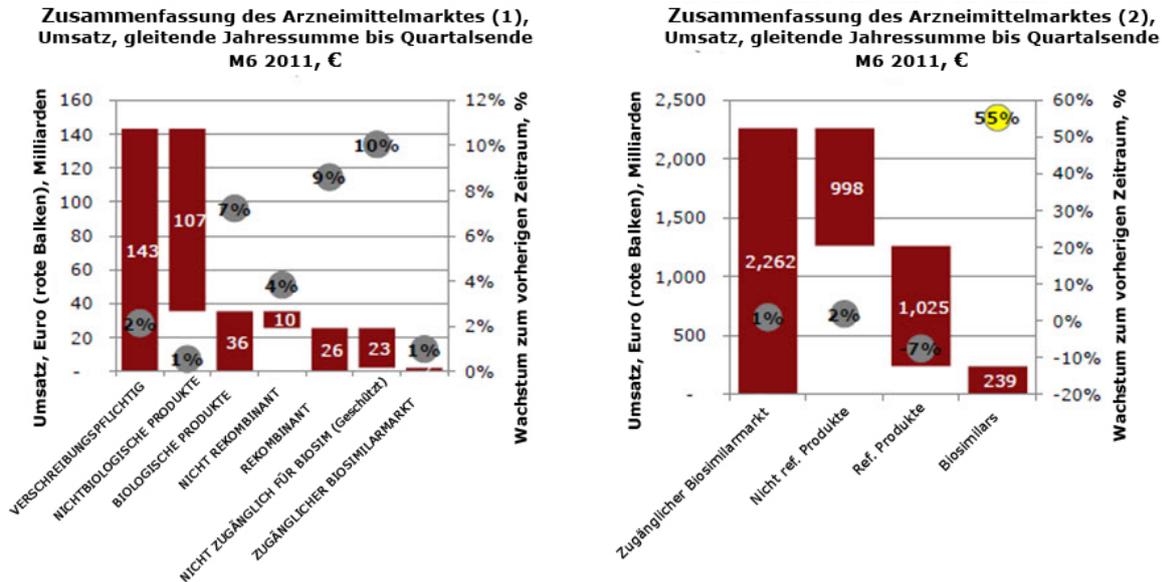
Das Volumen von Biosimilars ist gestiegen, das Volumen von nicht referenzierten Produkten ist gesunken. Für Referenzprodukte ist das Volumen gleichgeblieben, ihr Wert ist jedoch zurückgegangen



- Die IMS-Daten zeigen, dass gleichzeitig mit dem Anstieg der Anzahl der vermarkteten Biosimilar-Produkte in Europa die Gesamtgröße des Marktes kleiner geworden ist.
- Die Grafik links zeigt, dass Biosimilar-Produkte seit ihrer Einführung stetig gewachsen sind. Gleichzeitig gab es eine zunehmende Verringerung des DDD-Verbrauchs von kurzfristig wirkenden biologischen Originatorarzneimitteln, ganz gleich, ob diese direkte Biosimilar-Konkurrenz haben oder nicht.
- Die rechte Grafik zeigt einen leichten Rückgang des Marktwertes (Umsätze), da Biosimilar-Produkte Marktanteile von den kurzfristig wirkenden biologischen Originatorarzneimitteln gewinnen, ganz gleich, ob diese direkte Biosimilar-Konkurrenz haben oder nicht.
- Es ist wichtig, festzuhalten, dass andere Faktoren als die Einführung von Biosimilar-Produkten zum Rückgang des Gesamtmarktes beigetragen haben mögen, einschließlich Sicherheitsbedenken bei der Verwendung von EPO bei Onkologie-Patienten und Tendenzen hin zur Verwendung längerfristig wirkender Produkte.

### Abbildung drei: In dieser Phase sind Biosimilars ein kleiner (aber schnell wachsender) Teil des EU-Pharma-Marktes

Biosimilars stellen ein kleines Segment im gesamten Arzneimittelmarkt dar. Ihre Wachstumsraten sind jedoch höher als die anderer Marktsegmente.



Quelle: IMS-Analyse / IMS MIDAS, Zeitraum Quartalsende 6/2011

15

ims

- Diese IMS-Daten zeigen die EU-Gesamtumsätze für verschriebene Pharmazeutika für den 12-Monats-Zeitraum bis zum 2. Quartal 2011 (linke Grafik) und die Gesamtumsätze des Marktes der verfügbaren Biosimilars für den 12-Monats-Zeitraum bis zum 2. Quartal 2011 (rechte Grafik).
- Rekombinante biologische Arzneimittel machen 18 Prozent der EU-Gesamtpharmazumsätze aus.
- Der Großteil dieser Umsätze stammt von biologischen Arzneimitteln, die noch keine Biosimilar-Konkurrenz haben (beispielsweise monoklonale Antikörper-Therapien) und derzeit noch durch Patente und weitere Schutzzertifikate geschützt werden.
- Die Umsätze für den 12-Monats-Zeitraum bis zum 2. Quartal 2012 für das Segment des Marktes der rekombinanten biologischen Arzneimittel, das für Biosimilar-Produkte zugänglich ist, betrug 2,3 Milliarden € - etwa 8 % des gesamten Marktes der rekombinanten biologischen Arzneimittel.
- Der „zugängliche Markt“ wird durch den Markt der Originatorarzneimittel, die in Biosimilar-Anwendungen referenziert wurden, und der Originatorarzneimittel, die ihre Marktexklusivität verloren haben, aber noch nicht referenziert wurden, definiert.
- Für das Jahr bis Juni 2011 haben Biosimilar-Produkte ~10 % des „zugänglichen Marktes“ ausgemacht, entsprechend einem ungefähren Umsatz von 240 Millionen € des Gesamtmarktes im Wert von 2,3 Milliarden €. Dies entspricht einem Anstieg von 55 % im Vergleich zum vorherigen Vergleichszeitraum.

## **F&A für PATIENTEN**

Der Abschnitt der Fragen und Antworten bezieht sich ausschließlich auf von biotechnologisch entwickelte Arzneimittel,  zentral von der Europäischen Arzneimittelagentur beurteilt und von der Europäischen Kommission zugelassen werden.

### **Einführung: Fragen aus der Sicht des Patienten**

Das Wissen von Patienten bezüglich Biosimilars und Biologika schwankt im Allgemeinen stark zwischen gering und fortgeschritten. Die Fragen in diesem Dokument umfassen selbst sehr grundlegende Fragen, die für einen Fachleser offensichtlich scheinen mögen, jedoch auf Grundlage des Feedbacks der beratenden EPF-Gruppe als tatsächliche Anliegen zu bezeichnen sind.<sup>31</sup>

Die Beziehung zwischen dem Arzt und medizinischem Fachpersonal ist der Schlüssel dafür, die besten Behandlungs-/Pflegeentscheidungen zu treffen und das beste Gesundheitsergebnis für den Patienten zu erzielen. Patienten bekommen von Ärzten und medizinischem Fachpersonal oftmals nicht genügend Informationen, die sie verstehen, während viele Ärzte die Menge und Qualität der Informationen, die sie weitergeben, überschätzen. Es ist äußerst wichtig, dass alle verfügbaren therapeutischen Optionen genau besprochen werden, und dass die Ärzte und das medizinische Fachpersonal sicherstellen, dass die Patienten die Optionen, entsprechenden Vorteile und Risiken verstehen. Verschreibungsentscheidungen sollten auf einer gemeinsamen Vereinbarung basieren (*Konkordanz*).<sup>32</sup>

Patienten neigen dazu, Fragen zu stellen, die direkt für ihre eigene Situation relevant sind, und dafür eigene Worte zu verwenden, die nicht immer die medizinischen Begriffe und Sprache widerspiegeln.

Der Zweck der F&A ist es, grundlegende Fragen einfach und leicht verständlich zu beantworten. Der Leser sollte dann in der Lage sein, das Hauptdokument zu lesen und zu verstehen, wenn er genauere Informationen wünscht. Andere Quellen von guter Qualität mit verständlichen Informationen, einschließlich jener von der EMA, werden im Kerndokument genannt.<sup>33</sup>

### **Die Grundlagen:**

#### **1. Was ist ein biologisches Arzneimittel?**

„Ein biologisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, das einen oder mehrere Wirkstoffe  enthält, die durch eine biologische Quelle erzeugt oder davon abgeleitet werden. Einige davon können bereits im menschlichen Körper vorhanden sein. Beispiele sind unter anderem Protein  wie Insulin, Wachstumshormone und Erythropoetin“<sup>34</sup> (Hormon zur Erzeugung roter Blutzellen).

<sup>31</sup>Die beratende EPF-Gruppe (PAG) ist eine Gruppe aus 14 Vertretern verschiedener EPF-Mitgliedsorganisationen (Stand: Dezember 2012). Die Fragen in diesem Dokument wurden von der PAG geprüft. Die Antwortentwürfe wurden von einem Gremium aus 6 Patientenvertretern basierend auf einem offenen Aufruf geprüft.

<sup>32</sup> Konkordanz ist ein Begriff, der die Beziehung zwischen dem Patienten und dem verschreibenden Arzt sowie das Maß, in dem eine Verschreibung auf einer gemeinsamen Vereinbarung beruht, beschreibt. Konkordanz bedeutet, dass die Überzeugungen und Präferenzen sowohl des Arztes als auch des Patienten vollständig berücksichtigt werden, wobei jedoch die Ansichten des Patienten Vorrang haben. (Quellen: Horne, R: Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. Chest, 2006;130;65-72; Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D, Dezember 2005.)

<sup>33</sup> Ein Teil der Formulierungen, die in einigen dieser Fragen verwendet werden, sind aus dem Dokument der EMA mit Fragen und Antworten zu Biosimilars (vergleichbare biologische Arzneimittel)(EMA/837805/2011) vom 27. September 2012 entnommen. Wenn dies der Fall ist, wird das EMA-Dokument als Referenz zitiert und der Text ist kursiv gedruckt.

<sup>34</sup> Siehe Frage: Was ist ein biologisches Arzneimittel? in EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012

## 2. Wie werden biologische Arzneimittel hergestellt?

„Klassische“ Arzneimittel werden üblicherweise durch einen Prozess hergestellt, der als chemische Synthese bezeichnet wird, während die meisten biologischen Arzneimittel anhand lebender Organismen wie gentechnisch modifizierten Zellen erzeugt werden. Diese Zellen haben ein Gen erhalten (aus Genbanken oder über die künstliche Generzeugung eines Herstellers), damit sie ein bestimmtes Protein produzieren können. Die Produktion von biologischen Arzneimitteln umfasst Verfahren wie Fermentation und Aufreinigung. Jeder Hersteller hat seine eigenen einzigartigen Zelllinien und entwickelt eigene Herstellungsverfahren.

## 3. Wie unterscheiden sich biologische Arzneimittel von „klassischen“ Arzneimitteln?

Wie alle Medikamente wirken auch biologische Arzneimittel mit dem Körper zusammen, um ein therapeutisches Ergebnis zu erzielen, doch die Mechanismen, durch die sie dies tun, können sich von Produkt zu Produkt und in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung unterscheiden.

Die Wirkstoffe in biologischen Arzneimitteln sind umfassender und komplexer als die von nicht-biologischen Arzneimitteln. Nur lebende Organismen können eine solche Komplexität reproduzieren. Ihre Komplexität und die Art und Weise, wie sie hergestellt werden, können zu einer gewissen Variabilität der Moleküle desselben Wirkstoffs führen, insbesondere in unterschiedlichen Chargen des Arzneimittels.<sup>35</sup> Diese Variabilität ist für biologische Arzneimittel ganz natürlich. Genauere Informationen finden Sie in Frage 4 sowie in Abschnitt 2.3 des Konsensinformativdokuments.

## 4. Was sind Biosimilars?

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das entwickelt wird, um mit einem bereits vorhandenen biologischen Arzneimittel (das „Referenzarzneimittel“) vergleichbar zu sein. Biosimilars sind nicht das Gleiche wie Generika. Generika haben einfachere chemische Strukturen und gelten als identisch mit ihren Referenzarzneimitteln.

*„Der Wirkstoff eines Biosimilars und seines Referenzarzneimittels ist im Wesentlichen dieselbe biologische Substanz, doch aufgrund ihrer komplexen Natur und Herstellungsverfahren kann es geringere Unterschiede geben. Wie das Referenzarzneimittel hat auch das Biosimilar ein gewisses Maß an natürlicher Variabilität. Nach der Zulassung hat sich gezeigt, dass diese Variabilität und sämtliche Unterschiede zwischen dem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel sich nicht auf die Sicherheit oder Wirksamkeit auswirken.“*

*„Biosimilars werden üblicherweise einige Jahre nach der Zulassung des Referenzarzneimittels zugelassen. Das liegt daran, dass das Referenzarzneimittel von einer Zeit der Vermarktungsexklusivität profitiert, während der keine Biosimilars zugelassen werden dürfen.“<sup>36</sup>*

<sup>35</sup> Siehe Frage: [Was ist ein biologisches Arzneimittel?](#) in EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012

<sup>36</sup> Siehe Frage: [Was ist ein Biosimilar?](#) in EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012

## 5. Was bedeutet „vergleichbar“?

Keine zwei Zelllinie die unabhängig voneinander entwickelt wurden, können als identisch betrachtet werden. Darum können durch biotechnologisch entwickelte Arzneimittel nicht vollständig kopiert werden. In Anerkennung dessen hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Begriff „Biosimilar“ geprägt.

Ein Biosimilar wird mit dem Ziel entwickelt, mit seinem Referenzarzneimittel in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit in hohem Maße vergleichbar zu sein. „Der Wirkstoff eines Biosimilars und seines Referenzarzneimittels ist im Wesentlichen dieselbe biologische Substanz, doch aufgrund ihrer komplexen Natur und Herstellungsverfahren kann es minimale Unterschiede geben.“<sup>37</sup>

„Es wird erwartet, dass ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel dasselbe Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben und sie im Allgemeinen zur Behandlung derselben Beschwerden eingesetzt werden.“<sup>38</sup>

## 6. Sind Biosimilars Generika?

Biosimilars sind keine generischen Arzneimittel. Ein generisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, das entwickelt wird, um mit einem kleinmolekularen (chemischen) Referenzarzneimittel identisch zu sein. „Generische Arzneimittel haben einfachere chemische Strukturen.“<sup>40</sup> (Siehe auch Frage 5)

## 7. Was ist ein Referenzprodukt (kann auch als Originatorarzneimittel mit Schutzmarke bezeichnet werden)?

Das Referenzprodukt ist ein Arzneimittel, das eine Marktzulassung von einem Mitgliedstaat oder der Europäischen Kommission erhalten hat. Die Marktzulassung wird auf der Grundlage der eingereichten qualitätsbezogenen, vorklinischen und klinischen Daten, die anhand von Labor- und klinischen Tests gewonnen wurden, erteilt. Der Antrag auf die Marktzulassung für ein Biosimilar verweist auf die Daten, die für das Referenzprodukt eingereicht wurden.<sup>41</sup>

<sup>37</sup> Siehe Frage: Was ist ein Biosimilar? in EMA/837805/2011-27/9/2012-Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012

<sup>38</sup> Siehe Seite 5/33 der EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anwendungen von vergleichbaren biologischen Arzneimitteln EMA/940451/2011 März 2013

<sup>39</sup> Die gesetzliche Definition eines generischen Arzneimittels finden Sie in Artikel 10(2)(b) der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung.

Die vereinfachte Definition finden Sie im EMA-Dokument mit Fragen und Antworten zu generischen Arzneimitteln vom 17. März 2011-EMA/393905/2006 Rev. 1 und im Glossar dieses Konsensinformativdokuments.

<sup>40</sup> Siehe Frage: Was ist ein generisches Arzneimittel? in „Questions and Answers on generic medicines“ entwickelt von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA/393905/2006 Rev1\_March 2011.

<sup>41</sup> Siehe Seite 8/33 der EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anwendungen von vergleichbaren biologischen Arzneimitteln EMA/940451/2011 März 2013

## **8. Sind Biosimilars „personalisierte Arzneimittel“?**

Nein. „Personalisierte Arzneimittel“ sind ein zielgerichteter Behandlungsansatz, bei dem moderne Diagnosemittel eingesetzt werden, um die medizinische Versorgung stärker an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten anzupassen. Durch die Einteilung von Patienten in Untergruppen von Reagierenden auf der Grundlage bestimmter Eigenschaften - wie einer genetischen Mutation - kann vorhergesagt werden, wie wahrscheinlich es ist, dass ihnen eine bestimmte Behandlung nutzt. „Personalisierte Arzneimittel“ werden manchmal auch als „stratifizierte Arzneimittel“, „zielgerichtete Therapien“ oder „personalisierte Pflege“ bezeichnet.

## **9. Haben Biosimilars etwas mit „Parallelimporten“ zu tun?**

Nein, nicht speziell. Parallelimporte, die auch als Parallelvertrieb oder Parallelhandel bezeichnet werden, sind eine Form des Handels innerhalb der Europäischen Union, bei der ein Pharmaprodukt, das für die Vermarktung in einem Mitgliedstaat zugelassen ist und dort vertrieben wird, dann auch in einem anderen Mitgliedstaat vertrieben werden kann, in dem das Produkt ebenfalls für die Vermarktung zugelassen ist. Parallelhandel existiert zum Beispiel, wenn es beträchtliche Preisunterschiede zwischen Mitgliedstaaten gibt.

### **Qualität und Sicherheit**

## **10. Ist der Zulassungsprozess anders als bei den generischen Arzneimitteln? Wer lässt Biosimilars zur Verwendung in der EU zu?**

Der rechtliche und regulatorische Pfad zur Zulassung von Biosimilars ist anders als der für generische Arzneimittel. Seit 1995 müssen alle biotechnologisch entwickelten Arzneimittel zentral von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beurteilt werden. Im Falle einer positiven wissenschaftlichen Beurteilung durch das wissenschaftliche Komitee trifft die Europäische Kommission eine formelle Entscheidung zur Marktzulassung. Seit 2003 gibt es einen speziellen rechtlichen und regulatorischen Pfad für die Entwicklung und Zulassung von Biosimilars. Die allgemeinen Grundsätze der Medikamentenentwicklung und -prüfung durch die europäischen Behörden gelten für Biosimilars genauso wie für die Referenzarzneimittel.

## **11. Gibt es einen Unterschied bei der Sicherheit zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt?**

Nein, ein zugelassenes Biosimilar und sein Referenzarzneimittel müssen dasselbe Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben.

Die EU-Gesetzgebung legt fest, welche Studien durchgeführt werden müssen, damit das Biosimilar eine Vergleichbarkeit bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit (therapeutische Wirkung) gegenüber seinem Referenzarzneimittel nachweist, und dass es keinen wesentlichen klinischen Unterschied zum Referenzarzneimittel gibt.

Auf Grundlage der Informationen, die auf der EMA-Website veröffentlicht werden, wurde zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Konsensinformationsdokuments kein besonderes Sicherheitsproblem für zugelassene und vermarktete Biosimilars festgestellt.

## **12. Ist die Umstellung zwischen einem Referenzarzneimittel und einem Biosimilar (und umgekehrt) sicher?**

Bisher wurden relativ wenige Daten bezüglich der Anzahl von Patienten, die in der klinischen Praxis zwischen Biopharmazeutika wechseln haben, veröffentlicht. „Bei Fragen bezüglich der Umstellung von einem biologischen Medikament auf ein anderes sollten Patienten mit ihrem Arzt und Apotheker sprechen.“<sup>42</sup>

## **13. Verursachen Biosimilars eher mehr unerwünschte Nebenwirkungen als die Referenzarzneimittel?**

Nein, es wird erwartet, dass ein zugelassenes Biosimilar und sein Referenzarzneimittel dasselbe Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben, das dasselbe Ausmaß an unerwünschten Nebenwirkungen umfasst.

Biologische Arzneimittel haben im Allgemeinen das Potential, vom Körper als „fremd“ erkannt zu werden, und können unerwünschte Immunreaktionen verursachen. Dies wird als Immunogenität bezeichnet und ist begründet durch ihre Zusammensetzung und große molekulare Größe im Vergleich zu chemischen Arzneimitteln.<sup>43</sup> Es gibt jedoch keine Nachweise oder wissenschaftlichen Grundprinzipien, die nahelegen, dass Biosimilars wahrscheinlich mehr Immunreaktionen hervorrufen als ihre Referenzarzneimittel. (siehe auch Fragen 10 und 11).

## **14. Was muss ich tun, wenn ich eine Nebenwirkung auf ein Medikament habe?**

Es ist wichtig, dass Patienten sämtliche vermuteten Nebenwirkungen melden. Dies hilft bei der fortlaufenden Bewertung der Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (oder „Nebenwirkungen“) können manchmal lange nach der Einnahme eines Medikaments oder sogar nach der Einstellung des Medikaments auftreten.

Wenn Sie eine Nebenwirkung auf ein Arzneimittel vermuten oder denken, dass das Medikament keine Wirkung hat, sollten Sie als Erstes mit Ihrem verschreibenden Arzt oder einem Apotheker sprechen.

Für die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen muss Ihr Arzt das Medikament korrekt identifizieren und den Handelsnamen („Markennamen“) des verschriebenen Arzneimittels in Ihrer Patientenakte dokumentieren. Aus demselben Grund sollten Sie als Patient sicherstellen, dass Sie Informationen zum Handelsnamen, den internationalen markenfreien Wirkstoffnamen (INN) des Arzneimittels, den Namen des Herstellers und die Chargennummer des verschriebenen Medikaments erhalten haben.

---

<sup>42</sup> Siehe Frage: Können ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel austauschbar verwendet werden? in EMA/837805/2011\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012

<sup>43</sup> Impfstoffe entfalten ihr spezielles immunogenes Potential, indem sie eine Immunreaktion hervorrufen, die „Eindringlingssubstanzen“ erkennt und bekämpft. Bei einigen auf Proteinen basierenden Arzneimitteln gilt die Stimulation einer Immunreaktion jedoch als unerwünscht. Die meisten Immunreaktionen, die auftreten, sind moderat und haben keine negativen Auswirkungen auf den Patienten. In seltenen Fällen jedoch können unerwünschte Immunreaktionen schwerwiegend sein. Darum ist die Überwachung der Wirkung des Medikaments auf den Patienten durch den Patienten selbst und seinen behandelnden Arzt und medizinischem Fachpersonal von außerordentlicher Bedeutung.

<sup>44</sup> Die internationalen Freinamen (INN) kennzeichnen pharmazeutische Substanzen oder pharmazeutische Wirkstoffe. Jede INN ist ein einzigartiger Name, der weltweit anerkannt und öffentliches Eigentum ist. Ein Freiname wird auch als generischer Name bezeichnet. (Quelle: WHO-Richtlinie zu INN, [www.who.int](http://www.who.int))

Gemäß der neuen Gesetzgebung der EU zu Pharmakovigilanz können Patienten auch selbst vermutete Nebenwirkungen direkt bei den nationalen Behörden melden.<sup>45</sup> Dies soll nicht den Kontakt zum Fachpersonal ersetzen, sondern ist ein wertvoller Beitrag zur Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen. Für Informationen zu medizinischen Sicherheitsdaten, die von der Europäischen Arzneimittelagentur erhoben waren, besuchen Sie [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu). (Diese Website ist nicht dafür da, unerwünschte Wirkungen zu melden.)

### **15. Gibt es einen Unterschied in der Qualität und Wirkung zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln?**

Nein, es wird erwartet, dass ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel dasselbe Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben.<sup>46</sup> Biosimilars werden gemäß denselben Standards hergestellt wie andere biologische Arzneimittel. Ehe die Europäische Kommission eine Entscheidung zur Zulassung eines Biosimilars für Vermarktung in der EU trifft, bewertet die Europäische Arzneimittelagentur durch ihren Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), ob das neue Biosimilar ein vergleichbares Wirkungs- (therapeutische Wirkung), Qualitäts- und Sicherheitsprofil hat wie sein Referenzarzneimittel.

Die Studien, die für ein neues Biosimilar durchgeführt werden müssen, umfassen Vergleiche zu verschiedenen Aspekten des Biosimilars und seines Referenzarzneimittels, wie der Struktur und Aktivität der Moleküle. Zielgerichtete Studien werden durchgeführt, um zu zeigen, dass die Produkte vergleichbar sind. Es gibt wissenschaftliche Richtlinien, um das Ausmaß der erforderlichen klinischen Daten zu bestimmen, und die Entscheidung wird je nach Einzelfall getroffen. Detaillierte Informationen zu allen Biosimilars, die in der EU zugelassen sind, sind auf der EMA-Website erhältlich.

### **16. Gibt es Nachweise dafür, dass das Biosimilar in der Behandlung aller Beschwerden mindestens so wirksam ist wie das mit Schutzname versehene Originatorarzneimittel bei denselben Beschwerden? Oder wird dies aufgrund der Ähnlichkeit nur angenommen?**

Biologische Arzneimittel werden oftmals für die Behandlung von mehr als einer Erkrankung (Indikation) zugelassen. Der Wirkmechanismus kann jedoch derselbe sein. Daher ist es möglich, dass das Biosimilar wissenschaftlich gerechtfertigt auch für andere Erkrankungen verwendet werden kann. Die Entscheidung, ob die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer Erkrankung, für die das Biosimilar klinisch getestet wurde, auf andere Erkrankungen ausgeweitet wird, für die das Markenprodukt zugelassen ist, wird als „Extrapolation“ bezeichnet. Die Entscheidung, ob neue vergleichende klinische Studien erforderlich sind, wird im Einzelfall vom wissenschaftlichen Ausschuss (CHMP) der EMA getroffen. Der Ausschuss trifft seine Entscheidung immer auf der Grundlage einer gründlichen Prüfung der wissenschaftlichen Nachweise.

Die wissenschaftliche Grundlage für diese Extrapolation von Indikationen, dass das Produkt denselben Wirkmechanismus hat wie sein Referenzprodukt; dass nachgewiesen wurde, dass das Biosimilar und das Referenzarzneimittel auf qualitativer und biologischer Ebene vergleichbar sind; und dass es schlüssige Nachweise für dieselbe Sicherheit und

<sup>45</sup> Weitere Informationen finden Sie im EPF-Anleitungsdokument für Patientenorganisationen zur neuen EU-Gesetzgebung

<sup>46</sup> Siehe Seite 5/33 der EMA-Verfahrenshinweise für Benutzer des zentralisierten Verfahrens für Anwendungen von vergleichbaren biologischen Arzneimitteln EMA/940451/2011 März 2013

Wirksamkeit bei mindestens einer Indikation des Referenzarzneimittels gibt. Ein zugelassenes Biosimilar sollte in derselben Dosis zur Behandlung derselben Erkrankungen verwendet werden wie das Referenzarzneimittel.

### **17. Wie wird die Sicherheit des Biosimilars nach der Zulassung überwacht?**

Wie bei allen Arzneimitteln ist die Überwachung der Reaktion der Patienten und die Meldung sämtlicher vermuteter Nebenwirkungen (unerwünschte negative Wirkungen) wichtig, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung sicherzustellen.

Biosimilars müssen wie biologischen Arzneimittel nach der Zulassung kontinuierlich auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Die Überwachung von Nebenwirkungen ist ein Teil der „Pharmakovigilanz“ des Systems zur Überwachung der Sicherheit und des Nutzen-Risiko-Gleichgewichts von zugelassenen Medikamenten). Sämtliche Hersteller müssen ein System zur Überwachung der Nebenwirkungen für ihre Arzneimittel einrichten.

Patienten reagieren oft individuell auf Arzneimittel, ganz gleich, ob diese chemisch oder biologisch sind. Sie selbst sind oftmals in der besten Position, um die Wirkungen eines Arzneimittels auf ihren Körper und ihr Leben zu bewerten. Ein Patient sollte nach einer gründlichen Besprechung mit dem verschreibenden Arzt bezüglich aller Behandlungsoptionen vollständig an der Entscheidung, ein biologisches Arzneimittel zu nehmen, beteiligt zu werden. Sie sollten das Medikament und die möglichen Reaktionen darauf - positiver und negativer Art - verstehen und sich bewusst sein, wie wichtig es ist, dass sie es korrekt einnehmen und ihre Reaktion darauf genau beobachten. Darüber hinaus müssen sich Patienten bzgl. vermuteter Nebenwirkungen vertrauensvoll an ihren Arzt wenden können.

Damit sie vermutete Reaktionen richtig melden und das medizinische Produkt richtig benennen können, sollten Patienten, die ein biologisches Arzneimittel erhalten, einschließlich Biosimilars, immer Informationen zum Handelsnamen („Markenname“), dem internationalen markenfreien Wirkstoffen (INN) dem Namen des Herstellers und der Chargennummer des verschriebenen Arzneimittels verfügbar haben. Der Patient kann diese Information auf der Packungsbeilage finden oder sie vom Apotheker oder verschreibenden Arzt bekommen.

Die neue Gesetzgebung der EU zur Pharmakovigilanz macht es für alle Mitgliedstaaten verpflichtend, die direkte Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten an die nationalen Behörden zu ermöglichen. Im Idealfall sollte das Arzt-Patientenverhältnis so vertrauensvoll sein, dass Patienten vermutete unerwünschte Wirkungen mit ihrem Arzt besprechen, doch manchmal ist dies nicht gegeben.

Die neue EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz hat außerdem einen neuen Ansatz eingeführt, der darin besteht, eine Liste der Medikamente zu veröffentlichen, die für einen festgelegten Zeitraum weiter überwacht werden. Die Europäische Arzneimittelagentur und die Mitgliedstaaten werden zusammen an dieser öffentlichen Liste arbeiten, und weitere Schritte wurden im Laufe des Jahres 2012 ergriffen. Ein umgekehrtes schwarzes Dreieckssymbol kennzeichnet die Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen. Der Packungsbeilage wird eine Erläuterung hinzugefügt, die die Patienten auffordert, alle vermuteten Nebenwirkungen zu melden.

Für Informationen zu medizinischen Sicherheitsdaten, die von der Europäischen Arzneimittelagentur erhoben waren, besuchen Sie [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu). (Diese Website ist nicht dafür da, unerwünschte Wirkungen zu melden.)

**18. Ist die Wahrscheinlichkeit, dass Biosimilars nachgemacht/gefälscht werden, im Vergleich zu anderen Arzneimitteln höher?**

Nein. Es gibt keine Nachweise dafür, dass Biosimilars mit einer höheren Wahrscheinlichkeit nachgemacht/gefälscht werden als andere Arzneimittel.

**Verwendung von Biosimilars**

**19. Warum wurden Biosimilars eingeführt?**

Biologische Arzneimittel bieten Behandlungsoptionen für beeinträchtigende und lebensbedrohliche Erkrankungen wie Krebs, Infektionserkrankungen wie Hepatitis, Autoimmunerkrankungen, Neurodegenerative Erkrankungen und seltene Krankheiten. Die Behandlung mit einem biologischen Arzneimittel kann jedoch im Vergleich zu einem „klassischen“ chemischen Medikament teuer sein.

Biosimilars werden eingeführt, wenn die Exklusivitätsrechte (z. B. Patent Patenschutz etc.) des Referenzarzneimittels abgelaufen sind. Sie können eine kostengünstigere Alternative zu den bereits verfügbaren biologischen Arzneimitteln bieten und den Wettbewerb fördern. Demzufolge kann die Verfügbarkeit von Biosimilars den Zugang zu biologischen Arzneimitteln für mehr Patienten verbessern und zur finanziellen Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme beitragen. Daher bietet ihre Verfügbarkeit den Gesundheitssystemen einen potentiellen wirtschaftlichen Vorteil, der gleichzeitig durch die Fortschritte der medizinischen Wissenschaft Patienten Zugang zu neuen Behandlungsoptionen eröffnet.

**20. Habe ich die Wahl, ob ich das Referenzmedikament oder das Biosimilar verschrieben bekomme?**

Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem verschreibenden Arzt sämtliche verfügbaren Therapieoptionen, deren Sicherheit, Vorteile und Risiken, sowie die Unterschiede zwischen den Arzneimitteln genau besprechen, ehe Sie eine Entscheidung bezüglich der Behandlung treffen. Die Grundsätze bezüglich der Verwendung von biologischen Arzneimitteln, einschließlich der Substitution, unterliegen der Verantwortung der Behörden der einzelnen EU-Mitgliedstaaten. Wenn Sie Bedenken bezüglich eines Medikaments haben, das Ihnen verschrieben wurde, sollten Sie dies mit Ihrem Arzt besprechen.

**21. Wenn das Referenzarzneimittel vom Markt genommen wird, wird dann auch das Biosimilar vom Markt genommen?**

Das hängt von dem Grund der Rücknahme des Referenzmedikaments ab. Jedes Arzneimittel, das in der EU am Markt zugelassen wird, hat eine eigene Marktzulassung, und jedes Arzneimittel wird unabhängig bewertet. Wenn das Referenzarzneimittel aus Sicherheitsgründen vom Markt genommen wird, kann dies bei der Beurteilung des Biosimilars berücksichtigt werden. Wenn es ernste Sicherheitsbedenken bezüglich des Wirkstoffs des Referenzarzneimittels gibt, wird der neue Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA beurteilen, ob auch andere Arzneimittel mit demselben Wirkstoff betroffen sind. Die Aufsichtsbehörden untersuchen dies und ergreifen gegebenenfalls Maßnahmen.

**22. Kann ich ein Biosimilar genauso nehmen (nach dem Essen etc.) wie das Referenzarzneimittel? Gibt es etwas, das ich bezüglich der Aufbewahrung eines Biosimilars wissen sollte?**

Alle biologischen Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, können weniger stabil sein als chemische Arzneimittel, so dass bei ihrer Herstellung, dem Transport und der Aufbewahrung mehr Vorsicht geboten ist. Beim Verschreiben eines neuen Arzneimittels sollte Ihr Arzt Sie immer über besondere Aspekte informieren, die zu berücksichtigen sind und die wichtig sein können, um dessen Wirksamkeit und richtige Verwendung sicherzustellen.

Die meisten biologischen Arzneimittel müssen per Injektion oder Infusion verabreicht werden. Daher hat die Aufnahme von Nahrung keine Auswirkungen auf die Produktsicherheit oder -wirksamkeit, außer bei Produkten, die mit Mahlzeiten eingenommen werden müssen, wie bestimmte Insuline. Im Allgemeinen muss ein Biosimilar ganz genauso eingenommen werden wie das Referenzarzneimittel.

**23. Wo kann ich weitere Informationen finden?**

- [Informationen von der Europäischen Arzneimittelagentur zu Biosimilars](#)
- [Informationen von der Europäischen Arzneimittelagentur zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit](#)
- [Richtliniendokument für Patientenorganisationen zur EU-Gesetzgebung zu Pharmakovigilanz](#)

## **F&A für ÄRZTE**

### **1. Welche Verantwortung haben Sie als Arzt bezüglich der Verschreibung von Biosimilars?**

Wie bei Verordnungen von Arzneimitteln im Allgemeinen liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, das Alter, Geschlecht, das Stadium der Erkrankung, Komorbiditäten und Begleitmedikationen sowie die gesamte Krankengeschichte des einzelnen Patienten zu berücksichtigen, wenn ein Arzneimittel verschrieben wird. Darüber hinaus müssen Sie als Arzt wissen, dass ein Biosimilar ähnlich ist zu einem biologischen Arzneimittel, das bereits zugelassen wurde, das sogenannte „Referenzarzneimittel“. Es wird erwartet, dass ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel das gleiche Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil haben, jedoch muss das Biosimilar nicht unbedingt für alle Indikationen zugelassen sein, für die sein Referenzprodukt zugelassen wurde. Wie bei jedem Medikament sollten Ärzte mit Bedacht auswählen, wenn sie etwas verschreiben.

### **2. Welche wissenschaftlichen Schritte wurden ergriffen, um die Vergleichbarkeit der Sicherheit und Wirksamkeit eines Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel nachzuweisen, ehe eine Marktzulassung erteilt wurde?**

Der Zweck eines Biosimilar-Entwicklungsprogrammes ist es, eine „Biosimilarität“ zu erreichen. Dies erfolgt anhand einer schrittweisen „Vergleichbarkeitsprüfung“ in einem maßgeschneiderten Entwicklungsprogramm, das die Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt, die für das Referenzarzneimittel erreicht wurde. Diese Prüfung erfolgt in mehreren Schritten: Schritt eins - Vergleichbarkeit der Qualität (physiochemische und biologische Vergleichbarkeit), Schritt zwei - nicht-klinische Vergleichbarkeit (vergleichende nicht-klinische Studien) und Schritt drei - klinische Vergleichbarkeit (vergleichende klinische Studien). Für jeden Biosimilar-Antrag wird eine Einzelfallentscheidung getroffen. Die Vergleichbarkeitsprüfung basiert demzufolge auf einem robusten Eins-zu-eins-Vergleich zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit. Die Vergleichbarkeit zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Biosimilar ist das Kernprinzip der Entwicklung eines Biosimilars.

### **3. Biosimilars sind wie alle biologischen Arzneimittel sehr empfindlich gegenüber Änderungen während ihres Herstellungsverfahrens, Transports und der Lagerung. Wie kann ein Arzt sicher sein, dass kleine Änderungen sich nicht auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit eines Biosimilars ausgewirkt haben?**

Die Herstellungsverfahren für biologische Arzneimittel sind sehr empfindlich, und es ist äußerst wichtig, dass sie genauestens kontrolliert werden, damit einheitliche Ergebnisse erzielt und die Sicherheit und Wirksamkeit des Endproduktes gewährleistet werden.

Die Hersteller und Importeure von in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimitteln, einschließlich Biosimilars, sind gesetzlich verpflichtet, eine gültige Hersteller- und Importeurzulassung (MIA)/ein GMP-Zertifikat zu besitzen, die/das von einer nationalen zuständigen Behörde der EU ausgestellt wurde. Ein MIA/GMP-Zertifikat wird nur erteilt, wenn der Herstellungs-/Importstandort die EU-Richtlinien zur guten Herstellungspraxis (GMP) erfüllt, die auch spezielle Bestimmungen zu biologischen Arzneimitteln enthalten (Anhang 2 von Ausgabe 4 des EudraLex).

Um die Einhaltung der GMP zu überprüfen, werden Hersteller und Importeure in der EU regelmäßigen GMP-Prüfungen durch die Aufsichtsbehörden unterzogen. Die nationalen zuständigen EU-Behörden überprüfen auch Hersteller, die ihren Sitz außerhalb der EU haben und in die EU exportieren. Für Biopharmazeutika, die zentral für die Vermarktung in der gesamten Europäischen Union bewertet und zugelassen werden, koordiniert die EMA GMP-Prüfungen bezüglich der wissenschaftlichen Bewertung des Arzneimittels, die von den nationalen zuständigen EU-Behörden durchgeführt werden.

Importeure, Hersteller und Großhändler sind verpflichtet, die Standards der guten Vertriebspraxis (GDP) einzuhalten. Gemäß den GDP-Richtlinien müssen bestimmte Bedingungen für die Lagerung und den Transport (z. B. Kühlung) gewährleistet sein. Großhändler sind gesetzlich verpflichtet, eine gültige Großhandelserlaubnis (WDA) von einer nationalen zuständigen EU-Behörde zu besitzen. Der Großhandel durch Hersteller, Importeure und Händler unterliegt ebenfalls der Überwachung durch die nationalen zuständigen EU-Behörden.

#### **4. Wo kann ich aktualisierte Informationen zu den Studien zur Pharmakokinetik, Sicherheit, Immunogenität und Austauschbarkeit zu Biopharmazeutika und Biosimilars finden?**

Diese Informationen für jedes zentral zugelassene Arzneimittel werden von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf ihrer Website veröffentlicht: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Mit der Zulassung wird auf der Website eine Sammlung von Dokumenten veröffentlicht, die bezeichnet wird als der europäische öffentliche Beurteilungsbericht (EPAR), welcher wissenschaftliche und technische Informationen zur Entwicklung jedes Arzneimittels enthält. Auch Informationen zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit, sowie zur Immunogenität sind im EPAR enthalten. Da Entscheidungen zur Austauschbarkeit und Substitution in den Zuständigkeitsbereich von EMA/CHMP fallen, und Studien zur Austauschbarkeit Teil der Zulassungsanforderungen sind, sind diese Informationen möglicherweise nicht im EPAR enthalten.

Wenn der Name des Biosimilars bekannt ist, finden Sie den aktualisierten EPAR auf der EMA-Homepage unter „**Find Medicine**“ (Medikament finden) und dann unter „**Human medicines**“ (Humanmedikamente). Alternativ finden Sie die EPAR-Seiten für alle zentral zugelassenen Biosimilars auch auf der Homepage unter „**Special topics**“ (Sonderthemen) und dann unter „**Biosimilar medicines**“.

#### **5. Unterscheiden sich die Anforderungen zur Pharmakovigilanz für biologische Arzneimittel von denen für nicht-biologische?**

Im Allgemeinen ja. Das liegt daran, dass das Risiko, dass biologische Arzneimittel vom Körper als „fremd“ erkannt werden können, höher ist, so dass von Natur aus die Möglichkeit besteht, dass sie unerwünschte Immunreaktionen aufgrund ihrer Zusammensetzung und großen molekularen Größe verursachen. Chemische Arzneimittel hingegen sind üblicherweise zu klein, um vom Immunsystem erkannt zu werden.

Das Potential, eine Immunreaktion im Körper hervorzurufen (Immunogenität), ist ein wesentliches Element der Sicherheit, das während der erforschenden und bestätigenden

<sup>47</sup> Bitte beachten Sie, dass das Dokument „wissenschaftliche Diskussion“ der initialen Marktzulassung die Daten widerspiegelt, die zum Zeitpunkt der Zulassung verfügbar waren, und dass es in der Nachzulassungsphase nicht aktualisiert wird.

Entwicklung eines innovativen Arzneimittels beurteilt wird. Dies wird in klinischen Studien durch umfangreiche Tests und die Charakterisierung kurz- und langfristiger Immunreaktionen gegen das Produkt unterstützt. Die Ergebnisse dieser Studien wirken sich auf das Design der Nachzulassungs-Folgestudien und die Risikomanagementpläne aus, um sicherzustellen, dass seltene immunbezogene Sicherheitsaspekte durch die Erhebung von Sicherheitsinformationen über einen längeren Zeitraum und von einer größeren Anzahl Patienten erkannt werden können. Um die langfristige Immunogenität und Sicherheit zu überwachen, sind die Inhaber von Marktzulassungen verpflichtet, für alle biologischen Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, nach der Zulassung Sicherheitsdaten zu erheben. Dies ist Teil des Risikomanagementplanes (RMP), der bei der Zulassung vereinbart wird.

Informationen zu Risikomanagementplänen für alle Arzneimittel, die durch das zentrale EU-Verfahren zugelassen wurden (einschließlich aller biotechnologisch entwickelten Arzneimittel und neuartigen synthetischen Arzneimittel) werden gemäß der EU-Richtlinie 1049/2001 zum Zugang zu Dokumenten zugänglich gemacht. Gemäß derselben Bestimmung wird die Behörde die Nachzulassungs-Verpflichtungen verfügbar machen, z. B. Registerstudien, Fortführung von Studien vor der Zulassung und Nachzulassungs-Sicherheitsstudien.

Für die Meldung von Nebenwirkungen ist die eindeutige Identifikation des Medikaments von besonderer Wichtigkeit für alle biologischen Arzneimittel einschließlich Biosimilars. Daher verlangt die EU-Gesetzgebung, dass bei jeder Nebenwirkungsmeldung für ein biologisches Arzneimittel der Name des Medikaments (Handelsname) gemäß der Zulassung durch die Aufsichtsbehörden sowie die Chargennummer im Bericht zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADR-Bericht) angegeben werden.<sup>48</sup>

Gemäß der neuen Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz werden sämtliche biologischen Arzneimittel, die nach dem 1. Januar 2011 zugelassen werden, in die Liste zur zusätzlichen Überwachung aufgenommen. Für sämtliche Medikamente auf dieser Liste müssen die Inhaber der Marktzulassung in der SmPC ein umgekehrtes schwarzes Dreieckssymbol und folgende Erklärung angeben: „*Dieses Arzneimittel unterliegt zusätzlicher Überwachung.*“ zusammen mit einem standardisierten erklärenden Satz und einem Standardtext, der Ärzte und medizinisches Fachpersonal auffordert, jede vermutete Nebenwirkung zu melden.

## **6. Wurden seit der ersten Zulassung eines Biosimilars in der EU (2006) Nebenwirkungen nach dem Umstellen zwischen dem Referenzarzneimittel und Biosimilar gemeldet?**

Bisher sind relativ wenige Daten bezüglich der Anzahl von Patienten, die in der klinischen Praxis zwischen Biopharmazeutika gewechselt haben, verfügbar. Es gibt einige Publikationen, die solche Wechsel beschreiben, doch es bleibt unklar, wie oft es dazu kommt. Außerdem waren die in der Literatur zitierten Studien im Allgemeinen zu kurz, um die möglichen langfristigen Nebenwirkungen der Umstellung aufzuzeigen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) übernimmt ein wissenschaftliches Gutachten als Grundlage für die Entscheidung der Europäischen Kommission, wenn eine

---

<sup>48</sup> Siehe die Inhalte des Einzelberichts zur Sicherheit: Artikel 28 der Durchführungsverordnung (EU) Nummer 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012

Aktualisierung der Produktinformation (Fachinformation und Packungsbeilage) erforderlich ist, wenn dies nach einer Prüfung der gemeldeten Nebenwirkungen durch die Verwendung eines Arzneimittels für notwendig erachtet wird. Sicherheitsbezogene Aktualisierungen der Produktinformationen können Änderungen der Verschreibungsinformationen, Ergänzungen der Liste der beobachteten Nebenwirkungen und Ergänzungen der Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise zur Verwendung umfassen. Die aktuellen Versionen der Produktinformationsdokumente stehen auf der EMA-Website zur Verfügung, genauso wie die Änderungsgeschichte der Produktinformationen seit der ersten Zulassung des Produktes. Eine Prüfung dieser regulatorischen Informationsressourcen für alle derzeit zugelassenen Biosimilars bis zum jetzigen Zeitpunkt zeigt, dass es keine sicherheitsbezogenen Aktualisierungen ihrer jeweiligen Produktinformationsdokumente gegeben hat, die aus einer Meldung von Nebenwirkungen nach einer Umstellung oder Substitution des Produktes resultierten.

Wie bei allen Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse für Biosimilars durch zugelassene Mechanismen der Pharmakovigilanz gemeldet. Vermutete unerwünschte Ereignisse anhand einer Suche in EudraVigilance<sup>49</sup> auf der EMA-Website und in allen offiziellen Sprachen der Europäischen Union (EU) einsehbar. Darüber hinaus gibt es eine spezielle Seite zur „Patientensicherheit“, auf der wichtige Änderungen bezüglich der Zulassung von Arzneimitteln veröffentlicht werden, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) für die Verbesserung der Sicherheit von Patienten empfohlen wurden. Von Oktober 2009 bis Juli 2012 gab es außerdem monatliche Berichte der CHMP Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP)<sup>50</sup>. Der Gesamtindex der monatlichen Berichte der PhVWP bietet einen Überblick über sämtliche Sicherheitsbedenken. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Konsensinformationsdokuments wurde kein besonderes Sicherheitsproblem für zugelassene und vermarktete Biosimilars festgestellt.

Es gibt eine Arbeit zur Umstellung von Originator-Referenzarzneimitteln auf ein Biosimilar vom Skåne University Hospital (Malmö, Schweden) aus dem Jahr 2009. 98 pädiatrische Patienten, die das humane Wachstumshormon erhielten, wurden für die Umstellung von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar aus einer größeren Population von 130 Patienten ausgewählt. 15 Kinder hatten im Laufe der Umstellung ein unerwünschtes Ereignis (am häufigsten Schmerzen an der Injektionsstelle), doch kein Fall wurde vom Krankenhauspersonal als „schwer“ eingestuft. Vier Kinder wurden auf das ursprüngliche Referenzarzneimittel zurück umgestellt.

## **7. Gibt es Studien, die Unterschiede der Überlebenszeit, Wirksamkeit und Nebenwirkungen für Behandlung auf lange Sicht zeigen?**

Nein, aber die Hersteller erheben routinemäßig Langzeit-Daten aus klinischen Studien nach der Zulassung, Patientenregisterstudien und der langfristigen Nachbeobachtung von Patienten, die vor der Zulassung an klinischen Studien teilgenommen haben. Für alle Biosimilars ist es eine Bedingung der Zulassung, dass ein zuvor festgelegter

<sup>49</sup> EudraVigilance ist die EU-Datenbank mit Berichten zu Nebenwirkungen bezüglich aller Arzneimittel, die in der EU zugelassen sind. Die Europäische Arzneimittelbehörde hat ihre Website zu den Berichten von vermuteten Nebenwirkungen zu Arzneimitteln, die im Europäischen Wirtschaftsraum (EEA) zugelassen sind, in allen offiziellen Sprachen der Europäischen Union (EU) veröffentlicht. (<http://www.adrreports.eu/>)

<sup>50</sup> Nach der Umsetzung der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung wurde die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) ersetzt durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), der nun dafür zuständig ist, Sicherheitsaspekte für Humanarzneimittel zu beurteilen und zu überwachen.

Risikomanagementplan (RMP) ausgeführt wird, der einige oder alle der oben genannten Maßnahmen umfasst. Dies ist erforderlich, um nachzuweisen, dass das Sicherheitsprofil eines Biosimilars auch bei einer wesentlich größeren Patientenpopulation als bei der relativ geringen Anzahl an Patienten, an denen es in den klinischen Studien vor der Zulassung untersucht wurde, noch immer mit dem seines Referenzarzneimittels vergleichbar ist. Diese größeren Patientenzahlen und längeren Behandlungszeiträume führen zu einer größeren statistischen Sensitivität, die erforderlich ist, um Ereignisse mit geringer Häufigkeit zu erfassen und eine zuverlässige Sicherheitssignalerkennung zu ermöglichen. Es ist die Pflicht der Hersteller, die Ergebnisse dieser vom RMP abgeleiteten Daten der EMA zu melden und Änderungen der Produktinformationen vorzuschlagen, sofern dies notwendig ist. Die Prüfung der regulatorischen Informationsressourcen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Konsensinformativsdokuments zeigt, dass die EMA keine solchen Änderungen gefordert hat.

### **8. Welche Bestimmungen zur Rückverfolgbarkeit müssen Ärzte befolgen?**

Gemäß EU-Recht ist vorgeschrieben, dass jedes Arzneimittel entweder einen erfundenen (Handels-) Namen hat, oder den Namen des Wirkstoffs in Verbindung mit dem Firmennamen/der Handelsmarke. Der genehmigte Handelsname in Verbindung mit der Chargennummer ist wichtig für eine eindeutige Identifikation, sodass die Meldung von Nebenwirkungen von Medikamenten und die Überwachung der sicheren Verwendung des Medikaments unterstützt werden kann.

Zum Beispiel hat die EMA zur Sicherung der Identifizierung und Rückverfolgbarkeit aller Erythropoetinprodukte als Ergebnis einiger Fälle einer Aplasie der roten Blutkörperchen (PRCA), die in den neunziger Jahren anfangen, also vor der Zulassung irgendwelcher Biosimilars spezielle Schritte in diesem Bereich ergriffen. Im Dezember 2009 hat die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) innerhalb der EMA „es für wichtig erachtet, dass für Patienten, die Epoetinen behandelt werden, genaue Medikationsaufzeichnungen in der Patientenakte geführt werden, d. h. Aufzeichnungen des Handelsnamens oder wissenschaftlichen Namens mit dem Namen des Herstellers“. Die Identifikation und Rückverfolgbarkeit von Epoetinprodukten bei Patienten wird helfen, zu beurteilen, ob die PRCA-Fälle und andere gemeldete Fälle von Nebenwirkungen mit den Qualitätsspezifikationen eines bestimmten Epoetinproduktes in Verbindung stehen. Als Ergebnis der Empfehlungen der PhVWP wurden die Fachinformationen (SmPCs) für sämtliche Erythropoetinprodukte (Originalpräparate und Biosimilars) aktualisiert, um folgende spezielle Warnung mit aufzunehmen: „Um die Rückverfolgbarkeit der Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESAs) zu verbessern, sollte der Handelsname der verabreichten ESAs in der Patientenakte klar erfasst (oder angegeben) werden.“

Ein anderes Beispiel ist eine ähnliche Angabe, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Konsensinformativsdokuments in die SmPC eines originalen monoklonalen Antikörperproduktes (das den Wirkstoff rituximab enthält) aufgenommen wurde.

### **9. Sind die Kosten eines Biosimilars durchgehend geringer als die des Referenzarzneimittels?**

Während im Allgemeinen Biosimilars zu einem geringeren Preis am Markt eingeführt werden als ihre originalen Referenzarzneimittel, wird der Preis durch Marktkräfte, die nationalen zuständigen Behörden und den Wettbewerb zwischen den Herstellern der Originatorarzneimittel und Biosimilars bestimmt.

**10. Wurden seit der ersten Zulassung eines Biosimilars in der EU Nebenwirkungen nach Änderungen des Herstellungsprozesses, des Transports und der Lagerung gemeldet?**

Eine Prüfung der regulatorischen Informationsressourcen für alle derzeit zugelassenen Biosimilars bis zum jetzigen Zeitpunkt zeigt, dass es keine sicherheitsbezogenen Aktualisierungen ihrer jeweiligen Produktinformationsdokumente gegeben hat, die aus einer Meldung von unerwünschten Wirkungen nach Änderungen des Herstellungsprozesses, des Transports und der Lagerung resultierte.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) aktualisiert Produktinformationen (Fachinformation und Packungsbeilage), wenn dies nach einer Prüfung der gemeldeten Nebenwirkungen durch die Verwendung eines Arzneimittels für notwendig erachtet wird. Sicherheitsbezogene Aktualisierungen der Produktinformationen können Änderungen der Verschreibungsinformationen, Ergänzungen der Liste der beobachteten Nebenwirkungen und Ergänzungen der Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise zur Verwendung umfassen. Die aktuellen Versionen der Produktinformationsdokumente stehen auf der EMA-Website zur Verfügung, genauso wie die Änderungsgeschichte der Produktinformationen seit der ersten Zulassung des Arzneimittels.

**11. Wo kann ich Informationen dazu finden, für welche der zugelassenen Biosimilar-Indikationen klinische Studien durchgeführt wurden und welche extrapoliert wurden?**

Wenn Verordner herausfinden wollen, welche Indikationen extrapoliert wurden und für welche klinische Studien im direkten Vergleich zum Referenzarzneimittel durchgeführt wurden, finden Sie diese Informationen von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf deren Website veröffentlicht: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Die relevanten Informationen finden Sie auf den Seiten zum europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) jedes zugelassenen Arzneimittels. Wenn der Name des Biosimilars bekannt ist, finden Sie diese Informationen auf der EMA-Homepage unter „**Find Medicine**“ (Medikament finden) und dann unter „**Human medicines**“ (Humanmedikamente). Alternativ finden Sie die EPAR-Seiten für alle zentral zugelassenen Biosimilars auch auf der Homepage unter „**Special topics**“ (Sonderthemen) und dann unter „**Biosimilar medicines**“.

Alle zugelassenen Indikationen eines Arzneimittels - extrapoliert oder nicht - werden immer auf der Grundlage wissenschaftlicher Nachweise zugelassen. Wenn Fragen zu den zugelassenen Indikationen eines Biosimilars bleiben, werden Verschreibende daran erinnert, dass das Hauptziel einer Biosimilar-Entwicklung nicht darin besteht, die Sicherheit und Wirksamkeit eines bekannten biologischen Wirkstoffs nachzuweisen. Dies wurde bereits zuvor für das Referenzarzneimittel getan. Das Hauptziel eines Biosimilar-Entwicklungsprogramms ist es, die „Biosimilarität“ nachzuweisen (siehe Frage 2 und der Kerntext).

**12. Wo kann ich Informationen über die klinischen Studien finden, die mit dem Biosimilar durchgeführt wurden?**

Die Website zum EU-Register zu klinischen Studien enthält Informationen zu interventionellen klinischen Studien zu Arzneimitteln. Informationen, die auf der Website zum EU-Register der klinischen Tests erscheinen, werden ursprünglich von dem Unternehmen oder der Organisation bereitgestellt, das/die für die klinische Studie verantwortlich ist.

Informationen zur Beurteilung der Tests finden Sie auf den Seiten zum europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) jedes zugelassenen Arzneimittels. Wenn der Name des Biosimilars bekannt ist, finden Sie diese Informationen auf der EMA-Homepage unter **„Find Medicine“** (Medikament finden) und dann unter **„Human medicines“** (Humanmedikamente). Alternativ finden Sie die EPAR-Seiten für alle zentral zugelassenen Biosimilars auch auf der Homepage unter **„Special topics“** (Sonderthemen) und dann unter **„Biosimilar medicines“**.

## **F&A für VERTRETER DER KRANKENVERSICHERUNGEN**

### **1. Warum sind Biosimilars für Vertreter der Krankenversicherungen wichtig?**

Die Verfügbarkeit von Biosimilars fördert den Wettbewerb und führt somit möglicherweise zu niedrigeren Preisen. Niedrigere Preise können Einsparungen für Gesundheitssysteme und Vertreter von Krankenversicherungen bedeuten und den Zugang für Patienten verbessern. Diese Einsparungen können zur Finanzierung von zukünftigen Fortschritten im Gesundheitswesen verwendet werden.

### **2. Wenn Biosimilars weniger kosten als Originatorarzneimittel, sind sie dann geringwertig?**

Nein, Hersteller von Biosimilars müssen dieselben hohen Standards erfüllen wie Originalhersteller, um die Marktzulassung zu erhalten. Biosimilars können nur verkauft werden, wenn der Inhaber der Marktzulassung nachgewiesen hat, dass sie hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit dem Originatorarzneimittel ähnlich sind.

### **3. Wie viel günstiger sind Biosimilars verglichen mit den Originatorarzneimitteln?**

Die Preise werden nicht auf EU-Ebene festgelegt und variieren in den einzelnen Ländern, nicht nur in absoluten Beträgen, sondern auch in Bezug auf den Preis der Originalarzneimittel. Darüber hinaus ist es möglich, dass Originalhersteller auf den Wettbewerb reagieren und Preise in lokal verhandelten Verträgen vereinbart werden. Auch wenn es schwer ist, eine genaue Zahl zu nennen, ist es denkbar, dass Biosimilars das Potential haben, zu Kosteneinsparungen beizutragen.

### **4. Originatorarzneimittel oder Biosimilars - wer entscheidet, welches Produkt dispensiert wird?**

Die Arzneimittelabgabe durch den Apotheker ist nicht auf EU-Ebene geregelt. Es obliegt jedem Mitgliedstaat, festzulegen, wer entscheidet: Arzt oder Apotheker, und wie die Patienten an der Entscheidungsfindung beteiligt werden. „Die EMA bewertet Biosimilars zu Zulassungszwecken. Die Bewertungen der Behörde enthalten keine Empfehlungen dazu, ob ein Biosimilar austauschbar mit seinem Referenzarzneimittel verwendet werden sollte.“<sup>51</sup>

### **5. Ist der Handelsname des Biosimilars wichtig?**

Der Handelsname des Arzneimittels ist für die Wirksamkeit eines Biosimilars oder eines Originatorarzneimittels nicht wichtig.

Das europaweite Verfahren der Marktzulassung stellt eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit für Biosimilars für die Indikation sicher, für die sowohl das Referenzarzneimittel als auch das Biosimilar zugelassen wurden. Obwohl die Art der Verabreichung für das Referenzarzneimittel und die entsprechenden Biosimilars gleich sein muss, können verschiedene Produkte/Marken unterschiedliche Injektionsgeräte haben.

Der Handelsname und die Chargennummer sind jedoch wichtig für die Feststellung des Arzneimittels für Zwecke der Verwaltung und Pharmakovigilanz.

---

<sup>51</sup> Siehe Frage: Können ein Biosimilar und sein Referenzarzneimittel gegeneinander ausgetauscht werden? in EMA/837805/2011-27/9/2012-Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012

Ärzte, Krankenhäuser und Gesundheitszentren besitzen langjährige Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit verschiedenen Marken biologischer Arzneimittel, welche dieselben Indikationen haben. Da sämtliche Produkte die Marktzulassung<sup>2</sup> der Europäischen Union erhalten haben, mögen bei der Auswahl weitere Faktoren berücksichtigt werden (z. B. Preis, Benutzerfreundlichkeit, Patientenfaktoren etc.).

## **6. Wo kann ich weitere Informationen zu Biosimilars finden?**

Mitarbeiter im Gesundheitswesen (insbesondere Ärzte und Apotheker) werden sämtliche Fragen beantworten, die Patienten zu ihrer Behandlung haben, einschließlich der Gründe für die Wahl des Produktes. Im Internet ist die maßgeblichste Informationsquelle die Europäische Arzneimittelagentur ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Auch die national zuständigen Behörden haben Internetseiten und möglicherweise spezielle Websites zu Biosimilars und Erläuterungen dazu, welche Arzneimittel erstattungsfähig sind, und welche Regeln gelten.

---

<sup>52</sup> Dieses Konsensinformationsdokument konzentriert sich lediglich auf biologische Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, die von biotechnologisch entwickelt wurden, und die seit 1995 zentral von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) bewertet werden müssen, und die im Falle eines positiven wissenschaftlichen Gutachtens des wissenschaftlichen Ausschusses einem formellen Entscheidungsprozess für die Marktzulassung durch die Europäische Kommission unterliegen.

## Glossar

**Antikörper (Pl.: Antikörper):** Antikörper (auch bekannt als Immunglobuline, abgekürzt als Ig) sind große Protein, die man im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten findet. Antikörper werden vom Immunsystem dazu genutzt, um Fremdkörper wie Bakterien und Viren zu identifizieren und zu neutralisieren.

**Austauschbarkeit:** Auf Initiative oder mit Zustimmung des verschreibenden Arztes die medizinische Praxis des Austausches eines Arzneimittels gegen ein anderes, das in einer bestimmten klinischen Umgebung und bei jedem betroffenen Patienten den gleichen klinischen Effekt haben wird.

**Autoimmunkrankheit:** Eine Erkrankung, die der Körper verursacht und eine unangemessene Immunreaktion gegen seine eigenen Substanzen oder Gewebe hervorruft. Dadurch hört das Immunsystem auf, einen oder mehrere der normalen Körperbestandteile als „Eigenes“ zu erkennen, und erzeugt Auto-Antikörper, die seine eigenen Zellen, sein eigenes Gewebe und/oder seine eigenen Organe angreifen. Entzündungen und Gewebeschäden sind übliche Symptome von Autoimmunkrankheiten.

**Biopharmazeutika/biotechnologisch entwickelte Arzneimittel:** Ein Arzneimittel oder Impfstoff der aus lebenden Organismen besteht oder durch die Verwendung von lebenden Organismen erzeugt wurde. Oftmals bildet rekombinante DNA (eine Form der DNA, die nicht natürlich vorkommt und DNA-Sequenzen kombiniert, die normalerweise nicht zusammen auftreten, um neue Funktionen zu erzielen) die Grundlage für biotechnologisch erzeugte Produkte. Beispiele umfassen therapeutische Proteine wie Antikörper, Insuline oder Interleukine, doch auch Impfstoffe, Nukleinsäure oder Gewebe und Zellen. Dieses Konsensinformationsdokument konzentriert sich lediglich auf biotechnologisch entwickelte Arzneimittel, die seit 1995 zentral von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bewertet werden müssen, und die im Falle eines positiven wissenschaftlichen Gutachtens des wissenschaftlichen Ausschusses einem formellen Entscheidungsprozess für die Marktzulassung durch die Europäische Kommission unterliegen.

**Biosimilars:** Ein biologisches Arzneimittel, das entwickelt wird, um einem bereits vorhandenen biologischen Arzneimittel (das „Referenzarzneimittel“) ähnlich zu sein. Biosimilars können erst vermarktet werden, nachdem das Patent des Referenzarzneimittels (im Dokument auch als originäres Produkt bezeichnet; siehe Konsensdokument oder die EMA-F&A zu Biosimilars) abgelaufen ist.

**Biotechnologie:** Jede technologische Anwendung, die biologische Systeme, lebende Organismen oder Ableitungen davon verwendet, um Produkte oder Verfahren für eine bestimmte Verwendung herzustellen oder zu modifizieren. Ein Beispiel ist die Reproduktion von Humanhormonen wie Insulin.

**Extrapolation von Indikationen:** Die Entscheidung, ob die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer Indikation (medizinische Beschwerden, Störung oder Erkrankung), für die das Biosimilar klinisch getestet wurde, auf andere Erkrankungen ausgeweitet wird, für die das Markenprodukt zugelassen ist, wird als „Extrapolation“ bezeichnet.

**Generische Arzneimittel:** Ein Arzneimittel, das entwickelt wird, um identisch zu sein mit einem Arzneimittel, das bereits zugelassen wurde (das „Referenzarzneimittel“). Gemäß Richtlinie 2001/83/EG ist ein „generisches Arzneimittel“ ein Produkt, das dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung des Wirkstoffes und dieselbe pharmazeutische Form hat wie das Referenzarzneimittel, und dessen Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel durch entsprechende Studien zur Bioverfügbarkeit nachgewiesen wurde. Ein generisches Arzneimittel kann erst nach dem Verlust der Marktexklusivität

des Referenzarzneimittels (im Dokument auch bezeichnet als „originäres Produkt“) vermarktet werden (mehr Details finden Sie in den EMA F&A zu generischen Arzneimitteln).

**Gentherapie:** Gentherapie ist eine experimentelle Technik zur Behandlung von Erkrankungen durch die Veränderung des genetischen Materials des Patienten. In den meisten Fällen wird bei der Gentherapie eine gesunde Kopie eines defekten Gens in die Zellen des Patienten eingesetzt. (Talking Glossary of Genetic Terms des National Human Genome Research Institute)

**Glykosylierung:** Die Art und Länge von Zucker- oder Kohlenhydratgruppen, die an einem bestimmten Molekül hängen, z. B. ein Protein

**Immunogenität:** Das Potential oder die Fähigkeit einer Substanz oder eines Antigens, eine Immunreaktion/-antwort zu verursachen (siehe unten).

**Immunreaktion/-antwort:** Ein Verteidigungsmechanismus des Körpers, der zur Produktion von Antikörpern durch den menschlichen Körper als Reaktion auf eine eindringende Substanz (d. h. Antigen) führt, z. B. auf Viren und Substanzen, die als fremd und potentiell gefährlich erkannt werden.

**Immunsystem:** Die Summe der Mechanismen (oder Summe der biologischen Substanzen und Prozesse) innerhalb des Körpers, die vor Krankheiten schützen, indem sie Pathogene (z. B. Viren und Bakterien) und Tumorzellen erkennen und abtöten.

**Impfstoff:** Eine biologische Zusammensetzung, die verwendet wird, um für eine bestimmte Krankheit Immunität herzustellen oder zu verbessern. Neben solchen prophylaktischen Impfstoffen gibt es auch therapeutische Impfstoffe.

**Indikation:** Eine medizinische Beschwerde, Störung oder Erkrankung.

**INN:** Internationaler Freiname, der pharmazeutische Substanzen oder pharmazeutische Wirkstoffe bezeichnet. Jede INN ist ein einzigartiger Name, der weltweit anerkannt und öffentliches Eigentum ist. Ein Freiname wird auch als generischer Name bezeichnet. (Quelle: WHO-Richtlinie zu INN, [www.who.int](http://www.who.int))

**Marktzulassung:** Die Erlaubnis einer Aufsichtsbehörde für ein Unternehmen, ein Arzneimittel gemäß den in den Produktinformationen beschriebenen Indikationen zu vermarkten, nachdem das Unternehmen die erforderliche Dokumentation und Daten gemäß den aufsichtsrechtlichen und gesetzlichen Rahmenwerken eingereicht hat.

**Molekül:** Der kleinste Partikel einer Substanz, der alle physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Substanz hat. Moleküle bestehen aus einem oder mehreren Atomen, die durch starke chemische Verbindungen zusammengehalten werden. Wenn sie mehr als ein Atom enthalten, können die Atome identisch (ein Sauerstoffmolekül besteht aus zwei Sauerstoffatomen) oder unterschiedlich sein (ein Wassermolekül besteht aus zwei Wasserstoffatomen und einem Sauerstoffatom). Biologische Moleküle wie Proteine können aus vielen Tausend Atomen bestehen.

**Molekular:** Aus/von einem Molekül

**Nebenwirkung/unerwünschte Reaktion:** Ein ungeplantes oder ungünstiges Ereignis nach der Verabreichung eines bestimmten Medikaments. Die WHO definiert ein unerwünschtes Ereignis wie folgt: „Jede Verletzung in Verbindung mit der medizinischen Versorgung im Gegensatz zu Komplikationen einer Erkrankung. Die medizinische Versorgung umfasst sämtliche Aspekte der Pflege, einschließlich

Diagnose und Behandlung, das Versäumnis der Diagnose und Behandlung, sowie die Systeme und Ausrüstung zur Bereitstellung von Pflege. Unerwünschte Ereignisse können verhinderbar oder unverhinderbar sein.“

**Patent:** Ein Patent ist eine Reihe von Exklusivitätsrechten, die einem Erfinder oder dessen Beauftragten von einem Staat (nationale Regierung) für eine begrenzte Zeit im Gegenzug für die öffentliche Offenlegung seiner Erfindung gewährt werden. Üblicherweise muss eine Patentanmeldung einen oder mehrere Ansprüche umfassen, die die Erfindung definieren, welche neu, nicht offensichtlich und nützlich oder gewerblich anwendbar sein muss.

**Pharmakovigilanz:** Wissenschafts- und Sicherheitskontrollverfahren, denen Arzneimittel vor, während und nach ihrer Zulassung durch die Aufsichtsbehörden unterzogen werden, um das Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels zu erkennen, zu beurteilen und zu verstehen. Aktivitäten der Pharmakovigilanz decken das gesamte Lebenszyklusmanagement von Arzneimitteln bezüglich der Sicherheit ab.

**Protein:** Große organische Verbindungen aus Aminosäuren, die in einer Kette angeordnet werden. Proteine sind wesentliche Teile von Organismen und an wirklich jedem Prozess innerhalb von Zellen beteiligt, z. B. Erythropoetin ist ein Protein.

**Referenzprodukt (-arzneimittel):** Ein Arzneimittel, das von einem Mitgliedstaat oder der Europäischen Kommission eine Marktzulassung auf Grundlage der eingereichten qualitätsbezogenen, vorklinischen und klinischen Daten, auf die sich der Antrag auf die Marktzulassung für ein generisch oder Biosimilar Produkt bezieht, erhalten hat.

**Risikomanagementplan:** Eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagementsystems (siehe unten), das vom Hersteller für ein bestimmtes Arzneimittel umgesetzt wird.

**Risikomanagementsystem:** Eine Reihe von Pharmakovigilanz Aktivitäten und -Maßnahmen, die dazu dienen, Risiken in Verbindung mit einem Arzneimittel zu erkennen, zu charakterisieren, zu verhindern oder zu minimieren, einschließlich der Beurteilung des Nutzens: Risikoprofil eines bestimmten Medikaments.

**Substitution:** Die Praxis, bei der ein Medikament anstelle eines anderen Äquivalents und eines austauschbaren Arzneimittels auf Pharmazieebene ausgegeben wird, ohne dass der Verschreibende konsultiert wird.

**Umstellung:** Entscheidung des behandelnden Arztes, bei behandelten Patienten ein Arzneimittel gegen ein anderes mit derselben therapeutischen Absicht auszutauschen.

**Unerwünschtes Ereignis/Nebenwirkung:** Ein ungeplantes oder ungünstiges Ereignis nach der Verabreichung eines bestimmten Medikaments. Die WHO definiert ein unerwünschtes Ereignis wie folgt: „Jede Verletzung in Verbindung mit der medizinischen Versorgung im Gegensatz zu Komplikationen einer Erkrankung. Die medizinische Versorgung umfasst sämtliche Aspekte der Pflege, einschließlich Diagnose und Behandlung, das Versäumnis der Diagnose und Behandlung, sowie die Systeme und Ausrüstung zur Bereitstellung von Pflege. Unerwünschte Ereignisse können verhinderbar oder unverhinderbar sein.“

**Wirkstoff:** Aktiver Inhaltsstoff oder Molekül, das in ein spezielles Arzneimittel eingearbeitet wird und diesem Arzneimittel die Eigenschaften zur Behandlung oder Prävention einer oder mehrerer bestimmter Erkrankungen verleiht.

**Zelllinie [einschließlich Masterzelllinie]:** Ein gut etabliertes lebendes System kultivierter (im Labor gewachsener) Zellen, die unendlich weiter wachsen und neue Zellen produzieren, solange wie die Zellen Nahrung erhalten und Platz haben, sich zu entwickeln.

**Zelltherapie:** Die Infusion oder Transplantation von ganzen Zellen in einem Patienten zur Behandlung einer vererbten oder erworbenen Erkrankung. (American Society of Gene and Cell Therapy)

# **Was Sie über Biosimilar-Arzneimittel wissen sollten**

Prozess zur unternehmerischen Verantwortung auf dem Gebiet der Pharmazeutika  
Zugang zu Medikamenten in Europa

**Konsensinformationsdokument**