

Biosimilars in der EU

Leitfaden für medizinische Fachkräfte

Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur und der
Europäischen Kommission gemeinsam erstellt



Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Zusammenfassung	3
Biologische Arzneimittel: Übersicht	5
Wichtige Merkmale biologischer Arzneimittel	5
Biosimilar-Arzneimittel: Definition und Eigenschaften	8
Warum Biosimilars nicht als Generika eingestuft werden	10
Entwicklung und Zulassung von Biosimilars in der EU	12
Ein robuster Rechtsrahmen für Biosimilar-Arzneimittel	12
Zulassungsverfahren für Biosimilars in der EU	12
Datenanforderungen für die Zulassung: Ein wissenschaftlich massgeschneidertes Unterlagenpaket	12
Immunogenität	20
Extrapolation	22
Sicherheit von Biosimilars	24
Allgemeine Aspekte zur Sicherheit von Biosimilars	24
Sicherheitsüberwachung bei allen biologischen Arzneimitteln, einschließlich Biosimilars	24
Verfolgbarkeit: Die Bedeutung der Identifizierung biologischer Arzneimittel anhand des Markennamens und der Chargennummer	25
Wie medizinische Fachkräfte dazu beitragen können, die Pharmakovigilanz bei biologischen Arzneimitteln zu verbessern	26
In den Produktinformationen und den Prüfberichten der EMA für Biosimilars enthaltene Daten	27
Produktdaten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	27
Im Prüfbericht veröffentlichte Daten zur Biosimilarität	27
Auswirkungen der Verfügbarkeit von Biosimilars	28
Austauschbarkeit, Wechsel und Substitution: Zuständigkeiten der EMA und der Mitgliedstaaten	29
Begriffsbestimmungen	29
Zuständigkeiten der EMA und der Mitgliedstaaten	29
Das Gespräch mit dem Patienten über Biosimilars	30
Beitrag der EU zur weltweiten Regulierung von Biosimilars	31
Referenzen	32
Abkürzungen	33
Glossar	34



Vorwort

*von Prof. Guido Rasi,
Exekutivdirektor der EMA*

Biologische Arzneimittel, die häufig mithilfe von Spitzentechnologien hergestellt werden, haben die Aussichten für Patienten mit vielen chronischen und oft einschränkenden Erkrankungen verändert. Eine steigende Zahl biologischer Arzneimittel sind „Biosimilars“ – Arzneimittel, die in allen wesentlichen Aspekten einem bereits zugelassenen biologischen Arzneimittel sehr ähnlich sind.

Die EU war ein Vorreiter bei der Regulierung von Biosimilars durch Etablierung eines soliden Rechtsrahmens für ihre Zulassung und durch die Mitgestaltung der globalen Entwicklung von Biosimilars. Seit die EU das erste Biosimilar im Jahr 2006 zugelassen hat, haben medizinische Fachkräfte zunehmende Erfahrungen mit ihrer Anwendung gewonnen. Heute sind Biosimilars ein integraler Bestandteil der in der EU verfügbaren wirksamen biologischen Behandlungsmethoden, für die geeignete Maßnahmen zum Schutz der Patienten konzipiert wurden.

Da medizinische Fachkräfte bei der Patientenversorgung an vorderster Front stehen, kommt es entscheidend darauf an, dass sie Zugang zu zuverlässigen Informationen über Biosimilars haben und wissen, was diese Arzneimittel sind und auf welchen wissenschaftlichen Grundsätzen ihre klinische Entwicklung, Zulassung und Sicherheitsüberwachung beruht. Der vorliegende Leitfaden wurde daher mit der wichtigen Zielsetzung erstellt medizinischen Fachkräften Referenzinformationen, sowohl über die wissenschaftlichen als auch über die regulatorischen Grundlagen für die Anwendung von Biosimilars zur Verfügung zu stellen.



Mitwirkende

Dieser Leitfaden wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur in Zusammenarbeit mit der Europäischen Kommission und wissenschaftlichen Fachleuten aus den EU-Mitgliedstaaten erstellt.

Während der Erarbeitung dieses Dokuments wurden Verbände medizinischer Fachkräfte in der EU um Informationsbedarf und Feedback ersucht.

Zusammenfassung

- ▶ Seit die EU im Jahr 2006 das erste Biosimilar-Arzneimittel („Biosimilar“) zugelassen hat, hat die EU bei der Regulierung von Biosimilars eine Vorreiterrolle eingenommen. In den letzten 10 Jahren hat die EU weltweit die meisten Biosimilars zugelassen und beträchtliche Erfahrungen in puncto Anwendung und Sicherheit gesammelt.
- ▶ Die **in der 10-jährigen klinischen Anwendung gesammelte Erfahrung** zeigt, dass von der EMA zugelassene Biosimilars bei allen zugelassenen Indikationen **so sicher und wirksam** eingesetzt werden können wie andere **biologische Arzneimittel**.
- ▶ Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das einem anderen in der EU bereits zugelassenen biologischen Arzneimittel (dem sogenannten Referenzarzneimittel) sehr ähnlich ist.
- ▶ Da Biosimilars in lebenden Organismen hergestellt werden, kann es zu kleineren Abweichungen vom Referenzarzneimittel kommen. Diese geringen Abweichungen sind klinisch unbedeutend, d. h. **Abweichungen, die sich auf die Sicherheit oder Wirksamkeit auswirken, werden nicht erwartet**. Alle biologischen Arzneimittel verfügen über eine inhärente natürliche Variabilität; es werden stets strenge Kontrollen durchgeführt, um sicherzustellen, dass Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels hierdurch nicht beeinträchtigt werden.
- ▶ Biosimilars werden gemäß den **gleichen Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit** zugelassen, die auch für alle anderen in der EU zugelassenen biologischen Arzneimittel gelten.
- ▶ Ziel der Entwicklung von Biosimilars ist der Nachweis der Biosimilarität – **einer hohen Ähnlichkeit in Bezug auf Struktur, biologische Aktivität und Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenitätsprofil**.
- ▶ Durch den Nachweis der Biosimilarität kann ein Biosimilar auf die Erfahrung mit dem Referenzarzneimittel hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vertrauen. Dies vermeidet die unnötige Wiederholung von klinischen Studien, die bereits mit dem Referenzarzneimittel durchgeführt wurden.
- ▶ Der Nachweis der Biosimilarität stützt sich auf umfassende Vergleichbarkeitsstudien mit dem Referenzarzneimittel.
- ▶ Falls ein Biosimilar einem Referenzarzneimittel sehr ähnlich ist und vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit in einer therapeutischen Indikation aufweist, können die Daten hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit auf andere bereits für das Referenzarzneimittel zugelassene Indikationen extrapoliert werden. Eine **Extrapolation** muss durch die **Gesamtheit** der in Vergleichbarkeitsstudien (Qualität, nicht-klinisch, klinisch) generierten **wissenschaftlichen Evidenz** gestützt werden.
- ▶ Extrapolation ist kein neues Konzept, sondern ein anerkannter wissenschaftlicher Grundsatz, der routinemäßig angewandt wird, wenn der Herstellungsprozess von biologischen Arzneimitteln mit Zulassungen für verschiedene Indikationen wesentlich verändert wird (z. B. um eine neue Formulierung einzuführen). In den meisten dieser Fälle werden klinische Studien nicht für alle Indikationen wiederholt und Änderungen werden auf der Grundlage von Qualitäts- und In-vitro-Vergleichbarkeitsstudien zugelassen.

- ▶ Die Zulassung aller Indikationen eines biologischen Arzneimittels (einschließlich Biosimilars) erfolgt auf der Grundlage von fundierten wissenschaftlichen Erkenntnissen.
- ▶ Die Sicherheit der Biosimilars wird, in der gleichen Weise wie bei allen anderen Arzneimitteln, durch Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht. Es gibt keine speziellen Sicherheitsanforderungen für Biosimilars aufgrund ihres unterschiedlichen Entwicklungsverfahrens.
- ▶ In den letzten 10 Jahren hat das Sicherheitskontrollsystem der EU keine relevanten Abweichungen in Bezug auf Art, Schwere oder Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln festgestellt.
- ▶ Der Wettbewerb bei Biosimilars kann europäischen Gesundheitssystemen Vorteile bieten, da erwartet wird, dass der Zugang von Patienten zu sicheren und wirksamen biologischen Arzneimitteln mit nachgewiesener Qualität verbessert wird.
- ▶ Die EMA reguliert nicht die Austauschbarkeit, den Wechsel und die Substitution eines Referenzarzneimittels durch sein Biosimilar. Dies fällt in die Zuständigkeit der EU-Mitgliedstaaten.



Biologische Arzneimittel: Übersicht

Biologische Arzneimittel (‘Biologika’) enthalten aktive Wirkstoffe aus einer biologischen Quelle, wie zum Beispiel lebenden Zellen oder Organismen. Biologische Arzneimittel sind in der klinischen Praxis gut etabliert und in vielen Fällen für die Behandlung schwerer und chronischer Erkrankungen wie Diabetes, Autoimmunerkrankungen und Krebs unverzichtbar.

Wichtige Merkmale biologischer Arzneimittel

Die meisten biologischen Arzneimittel, die derzeit klinisch angewendet werden, enthalten Wirkstoffe auf Proteinbasis. Diese können sich in Größe und struktureller Komplexität unterscheiden, von einfachen Proteinen wie Insulin oder Wachstumshormon bis hin zu komplexeren Strukturen wie Gerinnungsfaktoren oder monoklonalen Antikörpern (Abbildung 1).

Streng geregelte biopharmazeutische Herstellung

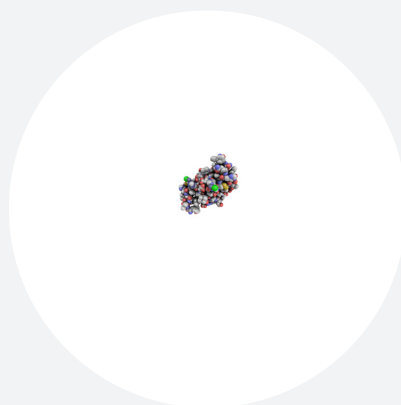
Die Herstellung von biologischen Arzneimitteln hat die Tendenz komplexer zu sein als die Herstellung von chemisch abgewandelten Molekülen. Die meisten biologischen Arzneimittel werden mit Biotechnologie hergestellt, häufig mithilfe anspruchsvoller

Zellsysteme und rekombinanter DNA-Technologie. Die EU-Rechtsvorschriften enthalten strenge Vorschriften für die Herstellung aller Arzneimittel:

- ▶ Hersteller in der EU müssen über eine Zulassung verfügen und sind rechtlich verpflichtet, die Gute Herstellungspraxis (‘Good Manufacturing Practice’, GMP), die vereinbarten Standards um ein Medikament mit nachgewiesener Qualität zu erhalten, einzuhalten.
- ▶ Die nationalen Aufsichtsbehörden in der EU kontrollieren die Produktionsstätten regelmäßig auf Einhaltung der GMP-Vorschriften.
- ▶ Werden einige Produktionsschritte außerhalb der EU durchgeführt, sind die nicht in der EU ansässigen Hersteller, Einführer und Großhandelsvertriebsfirmen verpflichtet, die gleichen strengen Vorschriften einzuhalten und werden ebenfalls regelmäßig kontrolliert.

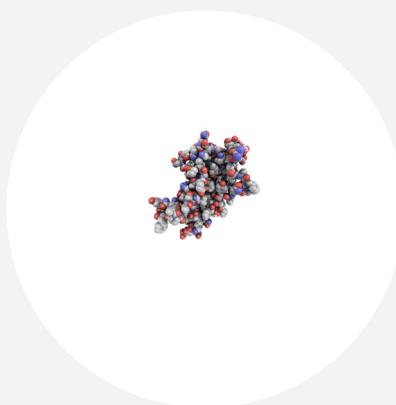
Bei biologischen Arzneimitteln wurden einige der GMP-Vorschriften angepasst, um die Besonderheiten dieser Arzneimittel (z. B. die Verwendung geeigneter steriler Arbeitstechniken, Kühlung und andere Lagerbedingungen, Stabilität, Transport usw.) zu berücksichtigen.

Abbildung 1 - Beispiele für Proteinarten in biologischen Arzneimitteln, die in der EU zugelassen sind



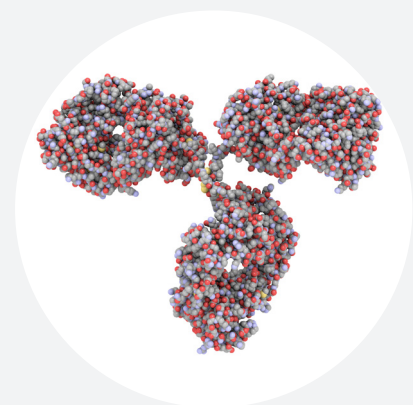
Insulin

5808 Dalton



**Wachstums-
hormon**

22 000 Dalton



**Monoklonale
Antikörper**

150 000 Dalton

Große Molekularstrukturen

Im Vergleich zu kleinen chemischen Stoffen bestehen biologische Arzneimittel aus großen und häufig komplexen Molekularstrukturen.

Fortschrittliche Analyseverfahren

(z. B. Peptid-Mapping, Massenspektrometrie und Zelluntersuchungen) werden für die Untersuchung der physikochemischen und funktionalen Eigenschaften wie die Molekularstruktur, die Proteinmodifizierung und die biologische Aktivität angewandt.

Inhärente Variabilität

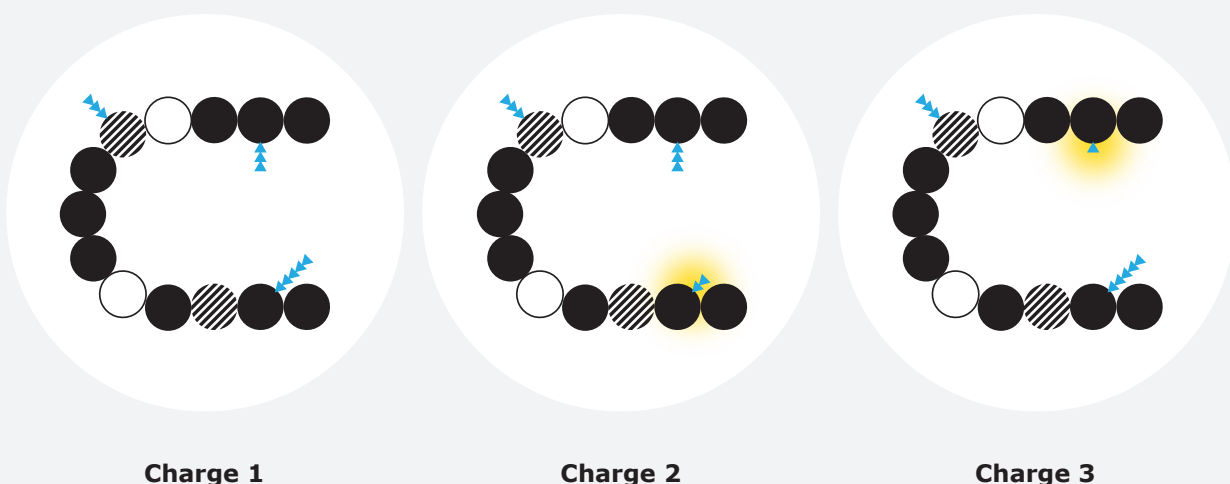
Biologische Arzneimittel werden von lebenden Organismen erzeugt, die naturbedingt variabel sind. Somit kann der Wirkstoff im endgültigen biologischen Arzneimittel eine geringe Variabilität aufweisen („Mikroheterogenität“). Diese geringe

Variabilität muss im akzeptablen Bereich liegen, um dauerhaft die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu gewährleisten. Hierzu wird das Herstellungsverfahren angepasst, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff dem gewünschten Spezifikationsbereich entspricht.

Diese geringe Variabilität kann innerhalb oder zwischen unterschiedlichen Chargen des gleichen biologischen Arzneimittels (Abbildung 2), insbesondere bei Veränderungen des Herstellungsverfahrens während der kommerziellen Nutzungsdauer des Arzneimittels (z. B. durch Erhöhung des Produktionsmaßstabes) auftreten. Strenge Kontrollen werden immer angewendet um sicherzustellen, dass Konsistenz zwischen den Chargen besteht und die Abweichungen die Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigen. In der Praxis ist die Variabilität (innerhalb einer Charge oder zwischen Chargen) sehr gering, wenn das gleiche Herstellungsverfahren angewandt wird.

Abbildung 2 - Beispiel für die Variabilität zwischen verschiedenen Chargen eines biologischen Arzneimittels

Aufeinanderfolgende Chargen des gleichen biologischen Arzneimittels können einen geringen Grad an Variabilität (gelbe Schattierung) innerhalb des akzeptablen Bereichs aufweisen, z. B. bei der Glykosylierung (einem Protein angehängte Zuckermoleküle, die hier als kleine blaue Dreiecke dargestellt sind). Die Aminosäuresequenz (als Kreise dargestellt) und die biologische Aktivität des Proteins bleiben in allen Chargen gleich, auch wenn diese geringen Abweichungen in den Zuckerketten bestehen.



Strenge Qualitätskontrollen bei biologischen Arzneimitteln

Die Qualität aller Arzneimittel (biologische und nicht-biologische), die in der EU zugelassen sind, wird streng überprüft. Bei biologischen Arzneimitteln gehören hierzu Untersuchungen der spezifischen physikalisch-chemischen Eigenschaften, der biologischen Aktivität und der Reinheit, Sterilität und Stabilität, um sicherzustellen, dass alle erforderlichen Standards eingehalten werden, bevor Chargen für die Vermarktung freigegeben werden.

Alle biologischen Arzneimittel verfügen über eine inhärente natürliche Variabilität und strenge Kontrollen werden während der Herstellung immer durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Wirkungsweise des Arzneimittels oder seine Sicherheit hierdurch nicht beeinträchtigt werden.

Potenzielle Immunogenität

Das Immunsystem hat die Fähigkeit fremde Proteine zu erkennen und auf diese zu reagieren. Biologische Arzneimittel verursachen üblicherweise keine oder nur eine geringe Immunantwort (z. B. vorübergehendes Auftreten von Antikörpern). Das Immunsystem betreffende Nebenwirkungen (z. B. infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle) sind normalerweise nicht schwerwiegend. In seltenen Fällen kann jedoch eine Immunreaktion gegen ein biologisches Arzneimittel schwerwiegend und lebensbedrohend sein.

Außerdem können Antikörper, die gegen das biologische Arzneimittel gerichtet sind („Anti-Drug-Antikörper“ oder ADA) die Aktivität des Arzneimittels neutralisieren und seine Wirksamkeit reduzieren. Daher muss bei allen biologischen Arzneimitteln stets eine potenzielle Immunogenität bewertet werden.

Biosimilar-Arzneimittel: Definition und Eigenschaften

Ein Biosimilar-Arzneimittel („Biosimilar“) ist ein Arzneimittel, das einem anderen biologischen Arzneimittel, das bereits in der EU vermarktet wird, (dem sogenannten Referenzarzneimittel) sehr ähnlich ist^{1,2}. Unternehmen können zugelassene Biosimilars auf den Markt bringen, sobald der Vermarktungsschutz des Referenzarzneimittels (nach 10 Jahren) ausläuft.

Da Biosimilars eine Art biologischer Arzneimittel sind, gelten für sie alle für biologische Arzneimittel relevanten Merkmale.

Aufgrund der naturbedingten Variabilität der biologischen Quelle und aufgrund des für jeden Hersteller einmaligen Herstellungsverfahrens können kleinere Abweichungen zwischen dem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel auftreten (Tabelle 1 und Abbildung 3). Während der Herstellung werden stets strenge Kontrollen durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Wirkungsweise oder Sicherheit des Arzneimittels durch kleinere Abweichungen nicht beeinträchtigt werden. Somit sind diese Abweichungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit nicht klinisch bedeutsam.

Tabelle 1: Spezifische Eigenschaften von Biosimilar-Arzneimitteln

Hohe Ähnlichkeit mit dem Referenzarzneimittel	Das Biosimilar hat physikalische, chemische und biologische Eigenschaften, die denen des Referenzarzneimittels sehr ähnlich sind. Es können kleinere Abweichungen vom Referenzarzneimittel auftreten, die aber in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit nicht klinisch bedeutsam sind.
Keine klinisch bedeutsamen Abweichungen im Vergleich zum Referenzarzneimittel	In der klinischen Leistungsfähigkeit sind keine Unterschiede zu erwarten. Klinische Studien, die die Zulassung eines Biosimilars unterstützen, belegen, dass vorhandene Abweichungen keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit haben.
Variabilität von Biosimilars wird innerhalb strenger Grenzen gehalten	Eine geringe Variabilität ist nur erlaubt, wenn wissenschaftlich belegt wird, dass diese keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars hat. Der Bereich an Variabilität, der für ein Biosimilar erlaubt ist, entspricht dem, der zwischen verschiedenen Chargen des Referenzarzneimittels erlaubt ist. Dies wird durch ein robustes Herstellungsverfahren erreicht, in dem sichergestellt wird, dass alle Chargen des Arzneimittels von nachgewiesener Qualität sind.
Gleiche strenge Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit	Biosimilars werden gemäß den gleichen strengen Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen, die auch für jedes andere Arzneimittel gelten.

Ist der Wirkstoff ein Protein, muss sowohl das Biosimilar als auch das Referenzarzneimittel das gleiche Protein enthalten (d. h. die gleiche Aminosäuresequenz) und die gleiche 3D-Struktur (Faltung der Proteinkette) aufweisen. Die Aminosäuresequenz und die Faltung sind die Hauptfaktoren, die die biologische Aktivität bestimmen, die bei dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel gleich sein müssen.

Beim fertiggestellten Arzneimittel muss sowohl das Biosimilar als auch das Referenzarzneimittel die gleiche Dosierung und den gleichen Verabreichungsweg

haben. Einige Unterschiede können erlaubt sein, wenn sie keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit haben – z. B. Unterschiede in der Formulierung des Arzneimittels (z. B. Hilfsstoffe), Darreichungsform (z. B. Pulver, das mit Wasser zu vermischen ist, gegenüber einer fertigen Injektionslösung) und Verabreichungsvorrichtung (z. B. Art des Verabreichungs-Pens).

Bisher enthalten die meisten Biosimilars, die in der EU zugelassen sind, Proteine als Wirkstoffe. In Tabelle 2 sind die Klassen der biologischen Arzneimittel aufgeführt, für die Biosimilars in der EU zugelassen wurden.

Abbildung 3 – Beispiel für die Variabilität zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel

Die Variabilität (gelb schattiert) zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel ist vergleichbar mit der Variabilität, die zwischen verschiedenen Chargen des gleichen biologischen Arzneimittels auftreten kann (Abbildung 2). Eine geringe Variabilität, z. B. bei der Glykosylierung (mit kleinen blauen Dreiecken dargestellt) kann erlaubt sein, wenn die Aminosäuresequenz des Proteins (Kreise) und die biologische Aktivität gleich sind.

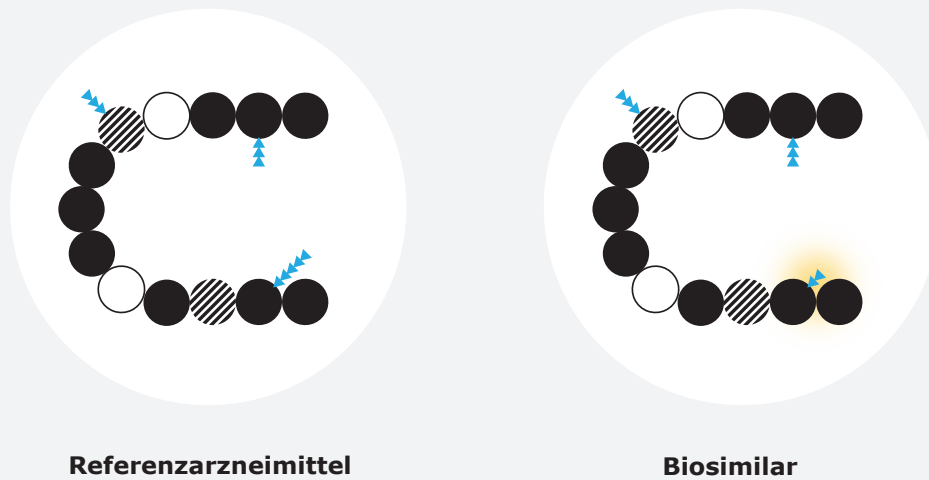


Tabelle 2: Klassen der biologischen Arzneimittel, für die derzeit ein Biosimilar in der EU zugelassen ist

Klassen biologischer Arzneimittel	In der EU zugelassenes Biosimilar (Stand: 09/2019)
Polysaccharide	
Niedermolekulare Heparine	▶ Enoxaparin sodium
Proteine	
Wachstumsfaktoren	▶ Epoetin ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormone	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin Glargin ▶ Somatropin (Wachstumshormon) ▶ Teriparatid ▶ Insulin lispro
Fusionsproteine	▶ Etanercept
Monoklonale Antikörper	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Warum Biosimilars nicht als Generika eingestuft werden

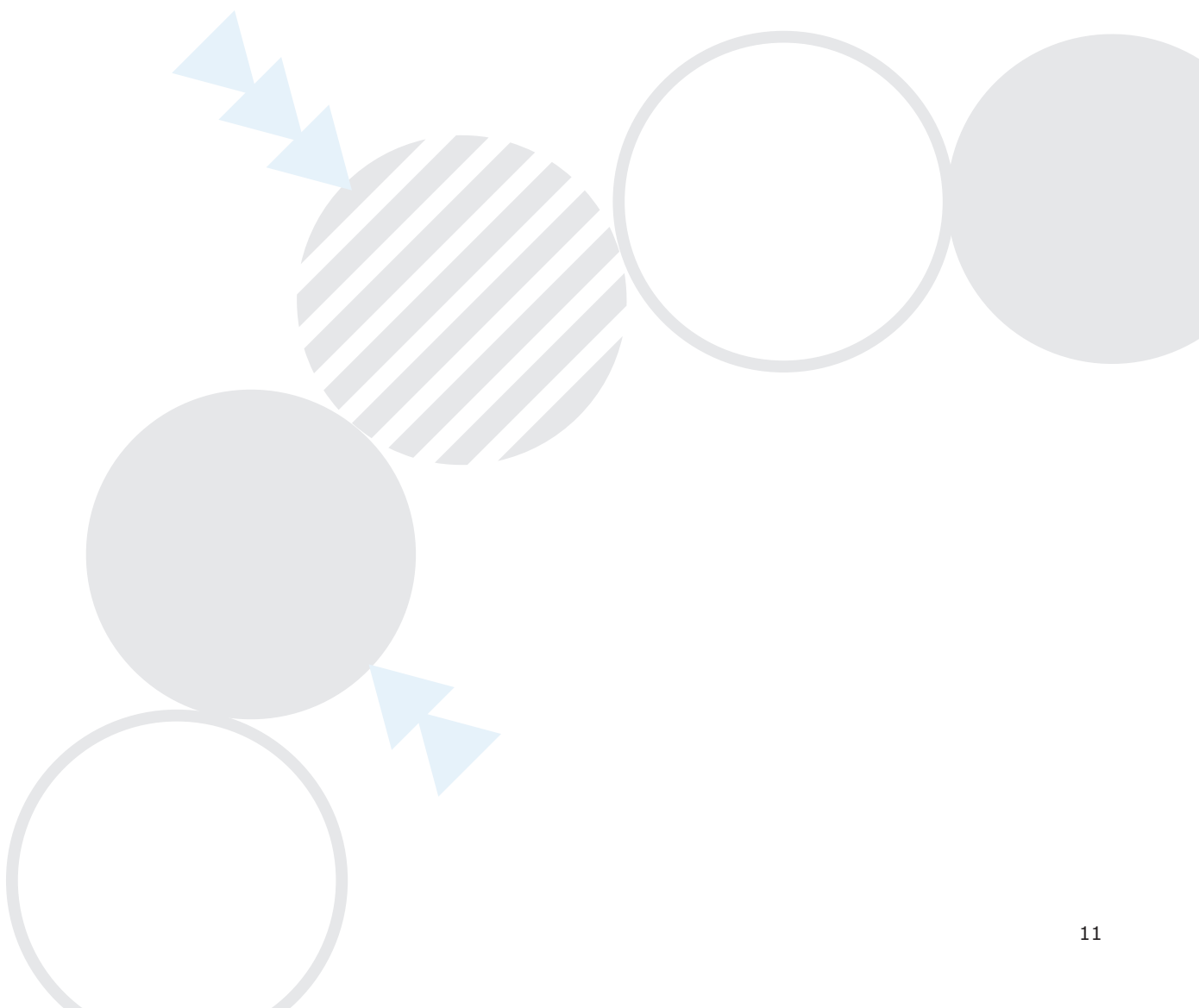
Ein Biosimilar wird nicht als Generikum eines biologischen Arzneimittels betrachtet. Der Grund hierfür ist vor allem, dass die natürliche Variabilität und der komplexe Herstellungsprozess von biologischen Arzneimitteln keine exakte Nachbildung der molekularen Mikroheterogenität erlauben.

Infolgedessen sind im Gegensatz zu Generika für die behördliche Zulassung von Biosimilars zusätzliche Untersuchungen notwendig, um sicherzustellen, dass kleinere Abweichungen keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit haben. Tabelle 3 vergleicht die Entwicklung und Eigenschaften von Generika und Biosimilars.

Tabelle 3: Vergleich der Entwicklung und Eigenschaften von Generika und Biosimilars

Generika	Biosimilars
Werden gewöhnlich durch chemische Synthese hergestellt.	Werden von einer biologischen Quelle erhalten.
Es ist im Allgemeinen möglich, das exakt gleiche Molekül zu erhalten.	Das Molekül kann aufgrund eines spezifischen biopharmazeutischen Herstellungsverfahrens und der natürlichen biologischen Variabilität nur mit einer sehr hohen Ähnlichkeit reproduziert werden.
Meist kleinere Moleküle, die leichter zu charakterisieren sind.	Im Allgemeinen größere, strukturell komplexere Moleküle, die für ihre Charakterisierung multiple Technologien benötigen.
Vollständige Datenanforderungen bezüglich der pharmazeutischen Qualität.	Vollständige Datenanforderungen bezüglich der pharmazeutischen Qualität und zusätzliche Qualitätsuntersuchungen zum Vergleich der Struktur und biologischen Aktivität des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel.
Entwicklung basierend auf dem Nachweis der Bioäquivalenz (d. h. dass das Generikum und das Referenzarzneimittel den Wirkstoff im Körper in gleicher Höhe und in gleicher Weise unter ähnlichen Bedingungen freisetzen).	Entwicklung basierend auf dem Nachweis der Biosimilarität mithilfe von Vergleichbarkeitsstudien (umfassender direkter Vergleich des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel, um die hohe Ähnlichkeit der chemischen Struktur, der biologischen Funktion, der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität zu belegen).

Generika	Biosimilar-Arzneimittel
<p>Die klinischen Datenanforderungen bestehen hauptsächlich aus pharmakokinetischen Bioäquivalenz-Untersuchungen.</p>	<p>Zusätzlich zu vergleichenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen können Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich sein, insbesondere bei komplexeren biologischen Arzneimitteln.</p>
<p>Für alle Indikationen, die für das Referenzarzneimittel zugelassen sind, kann auf der Grundlage der nachgewiesenen Bioäquivalenz eine Zulassung erteilt werden, ohne dass weitere klinische Daten erforderlich sind.</p>	<p>Wirksamkeit und Sicherheit müssen für jede Indikation gerechtfertigt werden. Bestätigende klinische Studien mit dem Biosimilar sind jedoch gewöhnlich nicht für jede Indikation erforderlich, für die das Referenzarzneimittel zugelassen wurde. Nach dem Nachweis der Biosimilarität ist eine Extrapolation der Daten auf andere Indikationen möglich, wenn die verfügbaren wissenschaftlichen Belege alle spezifischen Aspekte dieser Indikationen adressieren.</p>



Entwicklung und Zulassung von Biosimilars in der EU

Ein robuster Rechtsrahmen für Biosimilar-Arzneimittel

Die Zulassung von Arzneimitteln in der EU beruht auf einem soliden Rechtsrahmen, in den 2004 ein eigenes Verfahren für die Zulassung von Biosimilars eingeführt wurde. Die EU hat bei der Regulierung von Biosimilars seit der Zulassung des ersten Biosimilars (des Wachstumshormons Somatropin) im Jahr 2006 Pionierarbeit geleistet. Seither hat die EU weltweit die größte Anzahl an Biosimilars zugelassen und infolgedessen die umfangreichste Erfahrung hinsichtlich der Anwendung und Sicherheit dieser Arzneimittel gesammelt.

Die EMA hat im Laufe der Jahre wissenschaftliche Leitlinien veröffentlicht, die Entwicklern helfen sollen, die strengen Rechtsvorschriften für die Zulassung von Biosimilars einzuhalten. Die Leitlinien wurden weiterentwickelt, um mit den raschen Fortschritten der Biotechnologie und der analytischen Wissenschaften Schritt zu halten. Der zunehmende Erfahrungsschatz aus der klinischen Anwendung fließt ebenfalls in die Leitlinien ein.

Ihre in den letzten 10 Jahren erworbenen Fachkompetenz hat die Aufsichtsbehörden der EU in die Lage versetzt, auf Erfahrungen basierendes Wissen in das ursprüngliche wissenschaftsbasierte Konzept zu integrieren. Dies hat dazu beigetragen, die derzeitigen Anforderungen für die Zulassung zu gestalten.

Zulassungsverfahren für Biosimilars in der EU

Alle Arzneimittel, die mit Biotechnologie hergestellt werden, sowie solche für spezifische Indikationen (z. B. Krebs, neurodegenerative Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen) müssen in der EU (mit dem sogenannten zentralisierten Verfahren) von der EMA zugelassen werden. Fast alle in der EU zugelassenen Biosimilars wurden zentral zugelassen, da sie mit Biotechnologie hergestellt werden. Einige Biosimilars können auf nationaler Ebene zugelassen werden, wie einige niedermolekulare Heparine, die aus der Darmschleimhaut von Schweinen gewonnen werden.

Wenn ein Unternehmen die Marktzulassung bei der EMA beantragt, werden die Daten von den wissenschaftlichen Ausschüssen für Humanmedizin und Sicherheit (dem Ausschuss für Humanarzneimittel, „CHMP“, und dem Ausschuss für Risikobewertungen im Bereich der Pharmakovigilanz, „PRAC“) sowie von den Experten für biologische Arzneimittel (Arbeitsgruppe für biologische Arzneimittel) und von Spezialisten für Biosimilars (Biosimilar-Arbeitsgruppe) bewertet.

Auf der Grundlage dieser Überprüfung durch die EMA wird eine wissenschaftliche Stellungnahme erstellt, die an die Europäische Kommission weitergeleitet wird, die schließlich eine europaweite Marktzulassung erteilt.

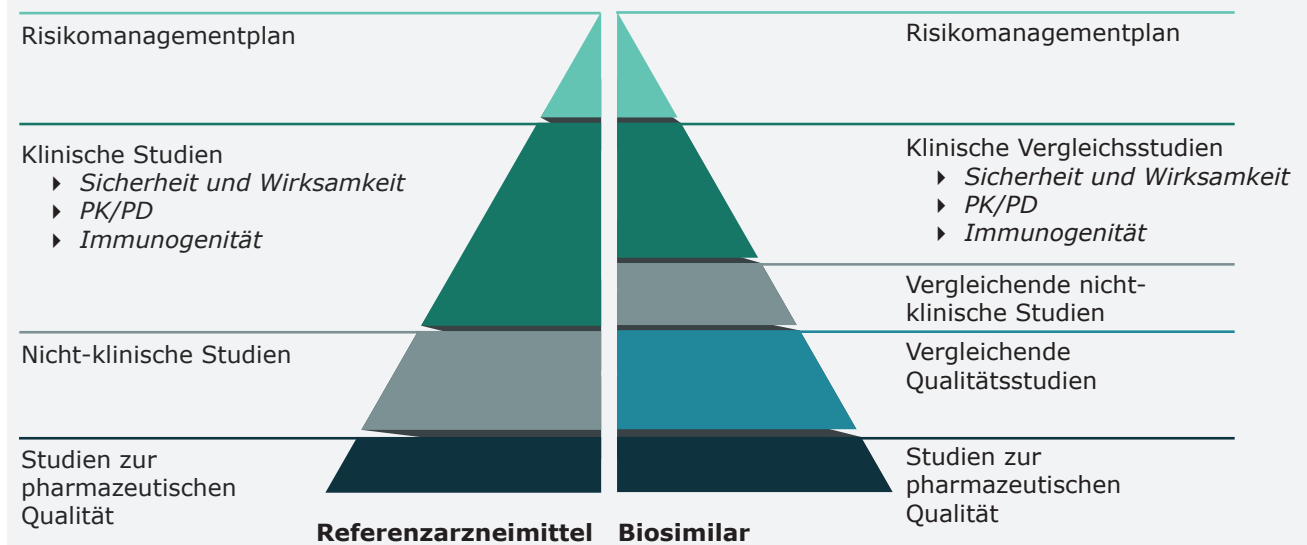
Datenanforderungen für die Zulassung: Ein wissenschaftlich massgeschneidertes Unterlagenpaket

Arzneimittel werden zugelassen, wenn Studien über ihre pharmazeutische Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit überzeugend belegen, dass der Nutzen des Arzneimittels die Risiken überwiegt („positives Nutzen-Risiko-Verhältnis“). Bei jedem biologischen Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff wird ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hauptsächlich durch den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in zulassungsrelevanten Studien am Menschen (Abbildung 4) bestimmt, die durch solide Daten über die pharmazeutische Qualität und nichtklinische Daten gestützt werden.

Bei Biosimilars basiert ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf dem Nachweis der Biosimilarität, d. h. dass der Wirkstoff dem des Referenzarzneimittels sehr ähnlich ist (Abbildung 4). Dies wird durch umfassende Vergleichbarkeitsstudien mit dem Referenzarzneimittel erreicht (Abbildung 5) sowie auf der Grundlage solider Daten zur pharmazeutischen Qualität. Durch den Nachweis der großen Ähnlichkeit mit dem Referenzarzneimittel kann sich das Biosimilar zum großen Teil auf die Erfahrungen stützen, die mit dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit gesammelt wurden.

Ein Überblick über die Entwicklung von Biosimilars im Vergleich zur Entwicklung von Referenzarzneimitteln befindet sich in Tabelle 4.

Abbildung 4 – Vergleich der Datenanforderungen für die Zulassung von Biosimilars gegenüber Referenzarzneimitteln



Die nicht-klinischen und klinischen Daten, die für die Zulassung eines Biosimilars erforderlich sind, unterscheiden sich von denen für die Zulassung eines biologischen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff.

Der Grund hierfür ist, dass durch den Nachweis der Biosimilarität das Biosimilar auf die Erfahrungen, die mit dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit gesammelt wurden, zurückgreifen kann

Tabelle 4: Überblick über die Entwicklung von Biosimilars im Vergleich zu Referenzarzneimitteln

Biologisches Arzneimittel mit neuem Wirkstoff (z. B. Referenzarzneimittel)	Biosimilar-Arzneimittel
Keine vorherigen Kenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit vorhanden.	Baut auf den in der jahrelangen klinischen Anwendung des Referenzarzneimittels gewonnenen Erkenntnissen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit auf.
Die Entwicklung zielt darauf ab, die Sicherheit und Wirksamkeit direkt am Patienten zu belegen.	Die Entwicklung zielt darauf ab, vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit durch den Nachweis der Biosimilarität zu belegen.
Vergleichbarkeitsstudien nur bei Änderungen des Herstellungsprozesses während der Entwicklung (z. B. Herstellung größerer Chargen für klinische Studien).	Umfassende Vergleichbarkeitsstudien mit dem Referenzarzneimittel.
Vollständige nicht-klinische Daten (Pharmakologie und Toxikologie).	Menge der nicht-klinischen Daten hängt vom Ergebnis der Qualitätsstudien ab.
Herkömmliche klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit für alle beantragten therapeutischen Indikationen.	Vergleichende klinische Studien, um klinisch bedeutende Unterschiede auszuschließen.
Studien im Wesentlichen konzipiert zum Vergleich mit einem Placebo oder der aktuellen Standardtherapie mit „harten“ Endpunkten (z. B. Langzeitergebnis, Sterblichkeit, Strukturschäden) und mit einer relevanten Patientengruppe zum Nachweis des Nutzens.	Studien im Wesentlichen konzipiert, die klinische Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel zu belegen, mit sensiblen Endpunkten in einer Patientengruppe, in der produktbezogene Unterschiede in der klinischen Leistung festgestellt werden können.
Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hauptsächlich auf der Grundlage von Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien in der vorgesehenen Patientengruppe etabliert.	Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis basierend auf dem Nachweis der Biosimilarität (unter Verwendung von Vergleichbarkeitsstudien).

Gleiche pharmazeutische Qualitätsstandards für alle Arzneimittel

Unternehmen, die Arzneimittel, einschließlich Biosimilars in der EU entwickeln, müssen anhand einer großen Datensammlung nachweisen, dass das Arzneimittel auf Basis der vereinbarten Standards hergestellt wird und für die vorgesehene klinische Anwendung geeignet ist (was als „pharmazeutische Qualität“ bekannt ist).

Die Studien zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität müssen detaillierte Daten enthalten über:

- ▶ die strukturelle Charakterisierung und andere physikalisch-chemische Eigenschaften;
- ▶ die Reinheit (Spuren von Rückständen aus dem Herstellungsprozess müssen kontrolliert werden und dürfen akzeptable Spiegel nicht übersteigen);
- ▶ die biologische Aktivität;
- ▶ Hilfsstoffe und Ausgangsstoffe;
- ▶ Stärke und Formulierung;
- ▶ die Kontrolle des Herstellungsprozesses (um sicherzustellen, dass der Wirkstoff und das Endprodukt die akzeptierten Bereiche der technischen Spezifikationen einhalten);
- ▶ Stabilität des Wirkstoffs und des Endprodukts während der Haltbarkeitsdauer unter festgelegten Lagerungsbedingungen.

Vergleichbarkeitsstudien: Grundpfeiler der Biosimilar-Entwicklung

Die Entwicklung von Biosimilars stützt sich wesentlich auf „Vergleichbarkeitsstudien“, um die Biosimilarität mit dem Referenzarzneimittel zu etablieren. Hierzu gehört ein umfassender direkter Vergleich des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel (Abbildung 5).

Die Vergleichbarkeit ist als schrittweiser Prozess konzipiert, der an jedes Produkt angepasst wird (Abbildung 5); Kenntnisse aus den initialen Qualitätsvergleichbarkeitsstudien¹ (Schritt 1) werden genutzt, um den Umfang und die Art der nicht-klinischen Studien (Schritt 2) und der klinischen Studien² (Schritt 3), die für den nächsten Entwicklungsschritt erforderlich sind, zu bestimmen, immer mit dem Ziel, Unterschiede in Bezug auf die klinische Leistung zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel auszuschließen.

Vergleichbarkeit ist ein anerkannter wissenschaftlicher Grundsatz bei der behördlichen wissenschaftlichen Bewertung: Umfassende vergleichende Qualitätsstudien belegen, dass die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die biologische Aktivität sehr ähnlich sind.

Vergleichende klinische und nicht-klinische Studien, die die Zulassung eines Biosimilars stützen, schließen Unterschiede aus, die die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen könnten.

Schritt 1: Vergleichende Qualitätsstudien

In-vitro-Untersuchungen vergleichen die Proteinstruktur und die biologische Funktion mit sensiblen Techniken, die fähig sind, kleinste Unterschiede mit klinischer Relevanz zwischen dem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel festzustellen. Diese Untersuchungen sind sehr viel sensitiver als klinische Studien, um solche Differenzen nachzuweisen, da zwischen den an den Studien teilnehmenden menschlichen Probanden häufig Variabilität besteht. Unterschiede, die die klinische Sicherheit, Wirksamkeit oder Immunogenität beeinflussen könnten, müssen weiter untersucht werden (z. B. in vergleichenden nicht-klinischen oder klinischen Studien, Schritte 2 und 3).

Schritt 2: Vergleichende nicht-klinische Studien

Diese Studien umfassen pharmakodynamische In-vitro-Untersuchungen, bei denen die Bindung und

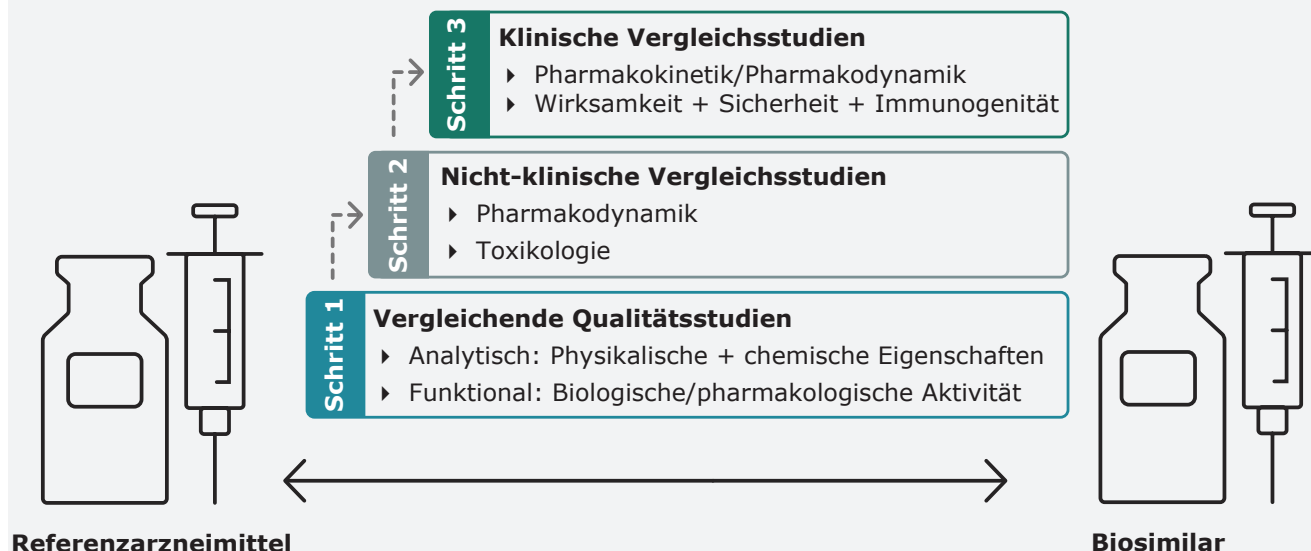
Aktivierung (oder Hemmung) der physiologischen Targets und die unmittelbaren physiologischen Wirkungen in Zellen betrachtet werden.

Pharmakodynamische in vivo Untersuchungen (Tiermodelle) werden nur durchgeführt, wenn kein geeignetes In-vitro-Modell existiert. Toxikologische in vivo Studien sind nur in bestimmten Fällen erforderlich, z. B. wenn das Biosimilar in einer neuen Art von Zelle oder Organismus erzeugt wird oder wenn die Formulierung neue Hilfsstoffe, die zuvor noch nicht verwendet wurden, enthält.

Schritt 3: Vergleichende klinische Studien

Ziel der Studien am Menschen ist nicht der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit am Patienten, da diese bereits für das Referenzarzneimittel etabliert wurden. Klinische Studien sind maßgeschneidert, um die Biosimilarität zu bestätigen und alle Fragen zu adressieren, die aus vorausgehenden analytischen oder funktionalen Studien noch zu klären sind.

Abbildung 5 - Die Entwicklung von Biosimilars beruht auf Vergleichbarkeitsstudien und schreitet als schrittweiser Prozess voran



Die Zulassung von Biosimilar-Arzneimitteln stützt sich auf vorhandenes wissenschaftliches Wissen über die Sicherheit und Wirksamkeit des Referenzarzneimittels, dass während seiner klinischen Anwendung gewonnen wurde; daher sind weniger klinische Daten erforderlich.

Wissenschaftlich und regulatorisch betrachtet muss nicht das gesamte klinische Entwicklungsprogramm des Referenzarzneimittels wiederholt werden. Das bedeutet, dass Patienten und gesunde Probanden keinen unnötigen klinischen Studien unterzogen werden müssen.

Vergleichbarkeit: Ein wissenschaftlicher Grundsatz, der routinemäßig nach Änderungen des Herstellungsprozesses bei Arzneimitteln, die bereits auf dem Markt sind, angewandt wird

Vergleichbarkeit ist kein neues regulatorisches Konzept, sondern ein anerkannter wissenschaftlicher

Grundsatz, der bereits seit Jahrzehnten bei der Herstellung von Arzneimitteln, die mit Biotechnologie hergestellt werden, angewandt wird^{3,4,5}. Bei Unternehmen, die biologische Arzneimittel herstellen, ist es wahrscheinlich, dass sie den Herstellungsprozess mehrmals während der kommerziellen Nutzungsdauer eines Produkts anpassen oder verbessern (z. B. durch Erhöhung des Produktionsmaßstabes). Ein Vergleich der Chargen vor und nach einer Änderung des Herstellungsprozesses stellt die Konsistenz sicher, so dass es keine Änderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit gibt.

Eine Änderung des Herstellungsprozesses muss immer von den Aufsichtsbehörden genehmigt werden. Der Umfang der erforderlichen Vergleichbarkeitsstudien nach einer Änderung des Herstellungsprozesses eines biologischen Arzneimittels hängt von den erwarteten Folgen in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels ab. In den meisten Fällen sind analytische und funktionale Daten ausreichend und klinische Studien zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht erforderlich (Tabelle 5, Szenario 1 und 2). Klinische Studien sind nur erforderlich, wenn eine Auswirkung auf Sicherheit oder Wirksamkeit zu erwarten ist (Szenario 3).

Tabelle 5: Erforderliche Vergleichbarkeitsstudien nach Änderungen des Herstellungsprozesses eines Arzneimittels, das mit Biotechnologie hergestellt wird

Art der Änderung des Herstellungsprozesses	Erwartete Folgen	Erforderliche Vergleichbarkeitsstudien
1. Kleinere Änderungen (z. B. zusätzliches sensibleres Prüfverfahren zur Charakterisierung des Wirkstoffs)	Hat keinen Einfluss auf die pharmazeutische Qualität des Arzneimittels (keine Folgen für die Produktspezifikation)	Begrenzte physikalisch-chemische Untersuchungen zum Vergleich der Chargen vor und nach der Änderung
2. Bedeutende Änderung (z. B. Änderungen am Zellsystem, das zur Herstellung des Wirkstoffs verwendet wird)	Kann die Produkteigenschaften oder -spezifikationen beeinflussen, Folgen für die Sicherheit oder Wirksamkeit sind jedoch nicht zu erwarten	Umfassende physikalisch-chemische und funktionale in-vitro-Studien
3. Wesentliche Änderung (z. B. bestimmte Änderungen an der Formulierung des Arzneimittels)	Können möglicherweise die Sicherheit oder Wirksamkeit beeinflussen	Umfassende physikalisch-chemische und funktionale In-vitro-Studien, gegebenenfalls ergänzt durch nicht-klinische und klinische Studien

Bei den meisten der auf dem Markt angebotenen biologischen Arzneimittel wurden einige Änderungen am Herstellungsprozess durchgeführt, die häufig zu kleineren Unterschieden von der ursprünglich zugelassenen Version oder der in den klinischen Studien für die Zulassung verwendeten Version geführt haben.

Die Aufsichtsbehörden haben einen umfangreichen Erfahrungsschatz aufgebaut, um folgern zu können, dass solche Unterschiede keine Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben.

Vergleichende Studien sind konzipiert, um Biosimilarität und klinische Leistung zu bestätigen

Ein Vergleich des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel umfasst umfangreiche Vergleichbarkeitsstudien, um jeden möglichen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen. Der Ansatz entspricht dem Ansatz bei wesentlichen Änderungen am Herstellungsprozess eines Arzneimittels, das mit Biotechnologie hergestellt wird (Szenario 3 in Tabelle 5).

Klinische Studien für Biosimilars müssen nicht alle zulassungsrelevanten Studien umfassen, die für das Referenzarzneimittel zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit beim Menschen durchgeführt wurden.

Vergleichende klinische Studien werden speziell konzipiert, um klinisch relevante Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel auszuschließen und die Biosimilarität zu bestätigen.

Es gibt bestimmte Kernaspekte, die bei der Konzeption von vergleichenden klinischen Studien berücksichtigt werden müssen:

- ▶ Ziel ist es, potenzielle produktbezogene Unterschiede auszuschließen, die die Pharmakokinetik (PK), die Wirksamkeit oder Sicherheit, einschließlich der Immunogenität, beeinträchtigen könnten.
- ▶ Pharmakokinetische Studien sollten in einer homogenen und sensitiven Population (gesunde Probanden oder Patienten) durchgeführt werden, um mögliche Unterschiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel festzustellen. Gesunde Probanden können gewählt werden, wenn sie die geeignetste Population zur Feststellung solcher Abweichungen sind und wenn die Toxizität des Arzneimittels keinen Grund zur Besorgnis darstellt.
- ▶ Um die pharmakologischen Wirkungen zu vergleichen, sollte ein sensitiver Endpunkt gewählt werden, der den Nachweis von produktspezifischen Unterschieden ermöglicht.
- ▶ Endpunkte, die die pharmakodynamische Aktivität messen („PD-Endpunkte“) können verwendet werden, falls vorhanden, und wenn sie für die klinische Wirkung des Arzneimittels relevant sind. In vielen Fällen sind diese Endpunkte sensitiver als die klinischen Ergebnisse, um mögliche Unterschiede zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel nachzuweisen. PD-Endpunkte basieren üblicherweise auf Labortests. Beispiele:
 - ▶ Infusionsrate von Glukose in einer „Glukose-Clamp-Studie“ für biosimilare Insuline (anstelle der Messung von HbA1c oder der Langzeitfolgen von Diabetes);
 - ▶ absolute Neutrophilen-Zahl für den biosimilaren Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (anstelle der Anzahl der schwerwiegenden Infektionen);
 - ▶ Anzahl der bei der In-vitro-Fertilisation gewonnenen Oozyten für biosimilares follikelstimulierendes Hormon (anstelle der Schwangerschaften oder Lebendgeburten);
- ▶ Gibt es keine geeigneten PD-Endpunkte, ist im Allgemeinen eine klinische Wirksamkeitsstudie, in der das Biosimilar mit dem Referenzarzneimittel verglichen wird,

erforderlich. Diese Studie sollte ausreichend „gepowert“ sein und randomisiert, mit Parallel-Gruppen vorzugsweise doppelblind, und mit Endpunkten für die Wirksamkeit durchgeführt werden. Die Endpunkte sollten vorzugsweise die pharmakologische Aktivität des Arzneimittels messen und weniger von patienten- oder krankheitsbedingten Faktoren abhängig sein.

- ▶ Angemessene Äquivalenzgrenzen sollten für den primären Wirksamkeitsendpunkt gewählt werden. Die Grenzen werden auf der Grundlage der Kenntnisse über die Wirksamkeit des Referenzarzneimittels sowie gemäß klinischer Beurteilungen festgelegt. Äquivalenzgrenzen werden speziell für die untersuchte Indikation festgelegt und hängen von dem gewählten Endpunkt ab. Sie sollten den größten Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit, der in der klinischen Praxis unbedeutend ist,

darstellen; Behandlungsunterschiede innerhalb dieser Spanne wären somit akzeptabel, da sie klinisch nicht relevant sind. Die Grundsätze für die Festlegung der Äquivalenzgrenzen gelten nicht nur für Biosimilar-Untersuchungen: Sie werden routinemäßig in klinischen Studien beim Vergleich von Behandlungsalternativen angewandt oder beim Vergleich des gleichen Arzneimittels vor und nach Änderungen am Herstellungsprozess, die klinische Folgen haben können³.

- ▶ Wie bei allen klinischen Tests müssen die rechtlichen Anforderungen (z. B. gute klinische Praxis) erfüllt werden.

Der Umfang der für die Zulassung erforderlichen klinischen Studien hängt von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der in Tabelle 6 aufgeführten Punkte.

Tabelle 6: Faktoren, die die Anzahl und Art der zulassungsrelevanten klinischen Studien beeinflussen

Entscheidender Faktor	Grund für die geänderte Anzahl/Art der Daten
Komplexität des Moleküls und verfügbare Vergleichbarkeitsdaten	Bei einfacheren Molekülen mit nachgewiesener Wirkung (z. B. Filgrastim) und bei soliden vergleichenden Qualitätsdaten kann es ausreichen, die Wirkung des Biosimilars und des Referenzarzneimittels mit PK- und PD-Studien an gesunden Probanden zu vergleichen. Bei größeren Molekülen (z. B. monoklonale Antikörper), auch wenn robuste Qualitäts- oder In-vitro-Vergleichbarkeitsdaten vorliegen, ist üblicherweise eine Vergleichbarkeitsstudie an Patienten mit einem herkömmlichen klinischen Wirksamkeitsendpunkt erforderlich.
Vorliegen eines PD-Endpunkts, der mit der Wirksamkeit korreliert	Herkömmliche klinische Wirksamkeitsendpunkte sind im Allgemeinen nicht notwendig, wenn der PD-Endpunkt mit dem klinischen Nutzen korreliert.
Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des Referenzarzneimittels oder der pharmakologischen Klasse	Sicherheitsdaten werden im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm gesammelt, einschließlich der PK- und PD-Studien. Die Datenmenge hängt normalerweise von der Art und Schwere der bei dem Referenzarzneimittel festgestellten Sicherheitsbedenken ab. Im Prinzip können Nebenwirkungen mit Bezug zur pharmakologischen Wirkung in gleicher Häufigkeit bei dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel erwartet werden, wenn die funktionalen, analytischen, pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und Wirksamkeits-Vergleichbarkeitsdaten robust sind.

Entscheidender Faktor	Grund für die geänderte Anzahl/Art der Daten
Potential für Immunogenität	Analytische Untersuchungen sind der erste Schritt um das Potential für Immunogenität zu untersuchen. Zur Ergänzung sind klinische Daten über die Immunogenität im Allgemeinen erforderlich; Studien an Tieren sind von begrenztem Wert, um die Immunantwort beim Menschen vorherzusagen.
Möglichkeit der Extrapolation auf andere Indikationen	<p>Indikationen des Referenzarzneimittels können für das Biosimilar zugelassen werden, ohne das spezielle klinische Daten mit dem Biosimilar generiert werden („Extrapolation der Indikationen“). Dies ist akzeptabel, wenn alle wissenschaftlichen Belege aus den Vergleichbarkeitsstudien die Biosimilarität belegen und die spezifischen Aspekte der „extrapolierten“ Indikation (z. B. die Wirkungsweise, potenziell einzigartige Sicherheits- oder Immunogenitätsaspekte) adressieren können.</p> <p>Die Extrapolation der Daten auf andere Indikationen wird immer mit robusten physikalisch-chemischen und In-vitro-Studien unterstützt, um alle möglichen Wirkungsmechanismen zu prüfen.</p>

Immunogenität

Die Immunogenität wird bei biologischen Arzneimitteln immer untersucht^{6,7}. Der Grund hierfür ist die intrinsische Fähigkeit von Proteinen und anderen biologischen Arzneimitteln, eine unerwünschte Immunreaktion hervorzurufen, die in seltenen Fällen, eine schwerwiegende Nebenwirkung (z. B. Anaphylaxie oder eine verzögerte Überempfindlichkeit) oder eine reduzierte Wirksamkeit bewirken kann.

Wichtige Überlegungen bei einer potenziellen Immunogenität von biologischen Arzneimitteln

Obwohl die Immunogenität bei allen biologischen Arzneimitteln ein potenzieller Grund zur Besorgnis darstellen kann, gibt es einige wichtige Überlegungen:

Immunogenität an sich ist kein Sicherheitsproblem

Schwerwiegende Reaktionen aufgrund einer erhöhten Immunreaktion sind sehr selten und in den meisten Fällen ist eine Immunreaktion gegen ein biologisches Arzneimittel nicht mit klinischen Folgen assoziiert (z. B. können Anti-Drug-Antikörper vorübergehend auftreten).

Die Art der Immunreaktionen hängt von vielen Faktoren ab

Die Immunogenität kann sowohl von Produkteigenschaften (z. B. Veränderungen in der Struktur des Proteins können bei unsachgemäßer Lagerung oder Transport auftreten oder Proteine können Aggregate bilden) beeinflusst werden, als auch von behandlungsbezogenen Faktoren (z. B. das Risiko bei subkutaner im Vergleich zu

intravenöser Verabreichung oder bei kontinuierlicher im Vergleich zu intermittierender Behandlung kann variieren) und von patienten- und krankheitsbezogenen Faktoren beeinflusst werden (z. B. Alter, genetischer und Immunstatus oder gleichzeitige Behandlungen).

Eine gesundheitsgefährdende Immunogenität ist nach einer Änderung des Herstellungsprozesses oder nach einem Präparatwechsel unwahrscheinlich

Viele biologische Arzneimittel sind für eine langfristige Behandlung von chronischen Erkrankungen bestimmt und daher kann es sein, dass der Patient im Laufe der Zeit biologische Arzneimittel erhält, die leichte Unterschiede aufweisen.

Die Erfahrung zeigt, dass eine gesundheitsgefährdende Immunreaktion nach einer Änderung des Herstellungsprozesses eines biologischen Arzneimittels unwahrscheinlich ist, da die Vergleichbarkeitsstudien belegen, dass die Charge aus dem neuen Prozess von gleicher Qualität und frei von Verunreinigungen oder Aggregaten ist, die Immunogenität auslösen könnten⁸.

Es gibt auch keinen Grund für die Annahme, dass eine gesundheitsgefährdende Immunogenität bei einem Wechsel zwischen sehr ähnlichen biologischen Arzneimitteln zu erwarten sein sollte⁸.

Die Immunogenität wird nach dem Inverkehrbringen stets überwacht

Die Immunogenität von biologischen Arzneimitteln wird von den Aufsichtsbehörden stets überwacht, sobald das Arzneimittel auf dem Markt ist. Dies ist besonders wichtig, um von seltenen Immunreaktionen zu erfahren, die nur nach einer langen Beobachtungszeit an einer großen Zahl von Patienten festgestellt werden können.

Daten über die Immunogenität, die für die Zulassung eines Biosimilars erforderlich sind

Im Allgemeinen müssen klinische Untersuchungen der Immunogenität bei biologischen Arzneimitteln durchgeführt werden. Im Fall von monoklonalen Antikörpern werden sie

immer benötigt, da es hier schwieriger ist, die Häufigkeit von unerwünschter Immunogenität, die Charakteristik der Immunreaktion oder die klinischen Folgen vorherzusagen. Solche Studien betrachten sowohl kurzfristige Immunreaktionen (z. B. infusionsbedingte Reaktionen) als auch langfristige Reaktionen (z. B. verzögerte Reaktion aufgrund einer sich entwickelnden Immunreaktion).

Zu den für die Zulassung erforderlichen Immunogenitätsdaten gehören Häufigkeit, Titer und Persistenz der Antikörper gegen das biologische Arzneimittel (ADA), Neutralisierungsuntersuchungen (da neutralisierende Antikörper die Wirkung des Arzneimittels vermindern können), Untersuchung der klinischen Auswirkungen und Maßnahmen, um das potenzielle Risiko von Immunogenität handzuhaben (z. B. spezielle Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen oder die Anwendung von Begleitmedikation zur Linderung von Infusionsreaktionen).

Im Allgemeinen hängt die Menge und Art der Daten von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich

- ▶ der Art des biologischen Arzneimittels und seiner vorgesehenen Verwendung,
- ▶ der Merkmale des Arzneimittels: Die große Mehrzahl an Immunogenitätsstudien konzentriert sich darauf, wie Unterschiede auf Produktebene eine Immunreaktion beeinflussen können. Hierzu gehört die Untersuchung von Strukturänderungen oder von geringfügiger Variabilität im Protein (Mikroheterogenität) oder wie eine Proteinaggregation aufgrund von Komponenten aus der Formulierung oder Verpackung entstehen kann,
- ▶ des vorhandenen Wissens über Immunogenität: Bei biologischen Arzneimitteln mit einem niedrigen Immunogenitätsprofil (z. B. Filgrastim) werden Patienten üblicherweise häufig zu Beginn und am Ende der klinischen Studie auf Antikörper getestet, mit einer kürzeren Nachkontroll-Periode und routinemäßigen Pharmakovigilanz-Massnahmen, um jedwedes potenzielle Risiko handzuhaben. In Fällen, in denen bedeutsame klinische immunogene Reaktionen beobachtet wurden (z. B. bei Epoetinen), werden Prüfungen der Immunogenität häufiger durchgeführt, gibt es eine längere Patientennachbeobachtung mit intensiverer klinischer Überwachung und können spezifische Studien im Anschluss an das Inverkehrbringen benötigt werden.

Extrapolation

Ist ein Biosimilar einem Referenzarzneimittel sehr ähnlich und weist vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit bei einer therapeutischen Indikation auf, können die Sicherheits- und Wirksamkeits-Daten gegebenenfalls auf andere zugelassene Indikationen des Referenzarzneimittels extrapoliert werden. Das bedeutet, dass für bestimmte Indikationen weniger klinische Studien oder gar keine Studien mit dem Biosimilar durchgeführt werden müssen. Eine Extrapolation der Daten auf andere Indikationen wird immer durch wissenschaftliche Erkenntnisse, die in robusten Vergleichbarkeitsstudien generiert wurden (zur Qualität, nicht-klinisch und klinisch) gestützt.

Extrapolation ist ein anerkannter wissenschaftlicher Grundsatz, der bereits seit vielen Jahren angewandt wird⁹, z. B. immer wenn der Herstellungsprozess bei einem biologischen Arzneimittel mit verschiedenen zugelassenen Indikationen wesentlich verändert wird (z. B. neuer Produktionsstandort oder Entwicklung neuer Formulierungen). Die potenzielle Auswirkung dieser Änderungen auf die klinische Leistung des biologischen Arzneimittels wird sorgfältig in Vergleichbarkeitsstudien untersucht (hauptsächlich Qualitäts- und In-vitro-Studien). Wenn klinische Studien erforderlich sind, werden diese für eine relevante Indikation durchgeführt; auf der Grundlage all dieser Daten ist dann gewöhnlich eine Extrapolation auf die anderen Indikationen möglich.

Extrapolation ist kein neues Konzept, sondern ein anerkannter wissenschaftlicher Grundsatz, der routinemäßig angewandt wird, wenn der Herstellungsprozess von biologischen Arzneimitteln mit Zulassungen für verschiedene Indikationen wesentlich verändert wird.

In den meisten Fällen genehmigen die Aufsichtsbehörden Änderungen im Herstellungsprozess auf der Grundlage von Vergleichbarkeitsstudien; klinische Studien werden nicht für alle Indikationen wiederholt.

Kriterien für die Extrapolation

Bevor ein Biosimilar für eine Indikation auf der Grundlage von extrapolierten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zugelassen wird, sind wichtige Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Dazu gehören:

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus des Wirkstoffs sollte sowohl bei der ursprünglichen als auch der extrapolierten Indikation über den/die gleichen Rezeptor(en) vermittelt werden.

Ist die Wirkungsweise des Wirkstoffs komplex und involviert mehrere Rezeptoren oder Bindungsstellen (wie dies bei monoklonalen Antikörpern häufig der Fall ist), kann es schwierig sein, den Beitrag jedes Rezeptors oder jeder Bindungsstelle zu jeder Indikation zu etablieren. In diesem Fall sind zusätzliche (nicht-klinische oder klinische) Studien erforderlich, um nachzuweisen, dass das Biosimilar und das Referenzarzneimittel sich bei der extrapolierten Indikation ähnlich verhalten.

Relevante Studienpopulation

Umfassende Vergleichbarkeitsstudien müssen zeigen, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel in einer wichtigen Indikation in einer Personengruppe, in der potenzielle Unterschiede in der klinischen Leistung festgestellt werden können, sehr ähnlich ist (mithilfe von Sicherheits-, Wirksamkeits- und Immunogenitäts-Daten).

Extrapolation im Falle von unterschiedlichen klinischen Rahmenbedingungen

Daten aus einer gegebenen Indikation (z. B. rheumatoide Arthritis) sind möglicherweise in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit nicht direkt auf eine andere Indikation, die in einen anderen therapeutischen Bereich fällt, in dem die Wirkungsweise, die Dosierung oder die Pharmakokinetik unterschiedlich sein können (z. B. Onkologie), übertragbar. In diesem Fall können zusätzliche Studien benötigt werden.

Extrapolation von Sicherheitsdaten

Sicherheitsdaten können erst extrapoliert werden nachdem ein vergleichbares Sicherheitsprofil für das Biosimilar in einer therapeutischen Indikation etabliert wurde. Wenn die Vergleichbarkeit auf struktureller, funktionaler, pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene gezeigt wurde, und die Wirksamkeit vergleichbar ist, kann erwartet werden, dass die Nebenwirkungen aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Biosimilars gleich sind und mit einer ähnlichen Häufigkeit auftreten.

Extrapolation von Immunogenitätsdaten

Die Extrapolation der Immunogenitätsdaten geschieht nicht automatisch, da sie immer einer Begründung bedarf. Der Grund hierfür ist, dass die Immunogenität von mehr als nur produktbezogenen Merkmalen bestimmt wird. Patientenbedingte Faktoren (Alter, Immunstatus), Erkrankungs- (Begleiterkrankungen, begleitende Behandlungen) oder Behandlungs-bedingte Faktoren (Verabreichungsweg, Dauer der Exposition) sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Die wissenschaftlichen Kriterien für die Extrapolation von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten werden durch die mehr als 10-jährige Erfahrung der sicheren und wirksamen Anwendung von Biosimilars in der EU gestützt.

Die Extrapolation wird außerdem von der umfangreichen Erfahrung der Aufsichtsbehörden bei routinemäßigen Bewertungen der Änderungen an Herstellungsprozessen von biologischen Arzneimitteln gestützt; in den meisten Fällen ohne die Notwendigkeit, klinische Studien für alle Indikationen zu wiederholen.

Die verschreibenden Ärzte können bezüglich der Anwendung biologischer Arzneimittel (einschließlich Biosimilars) bei allen zugelassenen Indikationen Vertrauen haben, da alle zugelassenen Indikationen eines Arzneimittels auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse gewährt werden.

Sicherheit von Biosimilars

Allgemeine Aspekte zur Sicherheit von Biosimilars

Seit Einführung des ersten Biosimilars in der klinischen Anwendung im Jahr 2006 wurden eine zunehmende Zahl von Biosimilars in der EU zugelassen und sicher angewendet.

Abgesehen von immunologischen Reaktionen können die meisten Nebenwirkungen aufgrund der pharmakologischen Wirkung vorausgesagt werden und treten sowohl beim Referenzarzneimittel als auch beim Biosimilar auf (z. B. hohe Hämoglobinwerte bei Epoetin). Von über [50 Biosimilars](#), die in der EU bisher zugelassen wurden, wurde noch keines aus Gründen der Sicherheit oder Wirksamkeit zurückgezogen oder eine Vermarktung ausgesetzt.

In den letzten 10 Jahren hat das Sicherheitskontrollsystem der EU keinerlei relevanten Unterschied in Bezug auf Art, Schwere oder Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen Biosimilar-Arzneimitteln und ihren Referenzarzneimitteln festgestellt.

Sicherheitsüberwachung bei allen biologischen Arzneimitteln, einschließlich Biosimilars

Ein robuster regulatorischer Rahmen zum Schutz der Patientensicherheit

Die EU verfügt über ein gut etabliertes System zur Überwachung, Meldung, Prüfung und Verhinderung von Nebenwirkungen bei allen Arzneimitteln, einschließlich aller biologischen Arzneimittel. Die Behörden bewerten kontinuierlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Arzneimittel und ergreifen die notwendigen regulatorischen Maßnahmen (z. B. Einführung neuer Warnhinweise in den Arzneimittelinformationen oder eine Anwendungsbeschränkung) zum Schutz der öffentlichen Gesundheit.

Gleiche Sicherheitsüberwachung für alle biologischen Arzneimittel

Für die Sicherheitsüberwachung bei Biosimilar-Arzneimitteln gelten die gleichen Anforderungen wie bei allen biologischen Arzneimitteln¹⁰. Es gibt keine spezifischen Anforderungen, die nur für Biosimilars gelten.

Ein Plan, Risiken zu handhaben, ist immer vorhanden

Unternehmen, die die Marktzulassung in der EU beantragen, müssen für jedes neue Arzneimittel, einschließlich biologischer Arzneimittel, einen Risikomanagementplan (RMP) vorlegen. Der RMP, der auf das jeweilige Produkt zugeschnitten ist, enthält einen Pharmakovigilanz-Plan und Maßnahmen zur Risikominimierung, um wichtige Risiken eines Arzneimittels festzustellen, zu charakterisieren und zu minimieren. Der RMP eines Biosimilars basiert auf den Erkenntnissen und Erfahrungen, die durch das Referenzarzneimittel gewonnen wurden.

Bei allen in der EU zugelassenen Arzneimitteln werden gegebenenfalls neben den Anwendungsbedingungen in den Arzneimittelinformationen zusätzliche Maßnahmen (z. B. Informationsbroschüren, Patientenpass oder Einschluß von Patienten in Register) benötigt, um spezifische Risiken handzuhaben. Werden bei einem Referenzarzneimittel zusätzliche Maßnahmen (z. B. Informationsmaterial) angewendet, sollten diese auch bei dem Biosimilar berücksichtigt werden.

Sicherheitsstudien nach dem Inverkehrbringen

Studien, die nach dem Inverkehrbringen durchgeführt werden, erlauben die Überwachung bekannter Risiken und gestatten auch den Nachweis seltener Arzneimittelnebenwirkungen, die nur zum Vorschein kommen wenn eine große Anzahl von Patienten über einen langen Zeitraum behandelt wurde. Das ist der Grund warum die Aufsichtsbehörden dem Unternehmen zum Zeitpunkt der Zulassung die Auflage machen können, nach der Zulassung eine Unbedenklichkeitsstudie („Post-authorisation safety study“, „PASS“) durchzuführen. Hierdurch wird das Unternehmen außerdem verpflichtet, die Studie im öffentlich zugänglichen EU-PAS-Register zu registrieren: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Die Kriterien für die Entscheidung, ob eine Unbedenklichkeitsstudie nach dem Inverkehrbringen durchzuführen ist, sind bei allen Arzneimitteln, einschließlich Biosimilar-Arzneimitteln und ihren Referenzarzneimitteln, gleich. Wird für ein Referenzarzneimittel eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung verlangt, so wird sie normalerweise auch für das Biosimilar verlangt.

Sammlung spontaner Nebenwirkungen und Übermittlung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR)

Wie bei allen Arzneimitteln müssen Unternehmen, die Biosimilar-Arzneimittel vermarkten, alle Meldungen von mutmaßlichen Nebenwirkungen sammeln und den Aufsichtsbehörden periodische Sicherheitsberichte („Periodic safety update report“, „PSUR“) einreichen. Die Aufsichtsbehörden prüfen die Berichte auf Signale, die auf eine mögliche unerwünschte Wirkung hindeuten könnten. Wenn ein Signal vermutet wird, so wird dieses von den wissenschaftlichen Ausschüssen der EMA bewertet, die entscheiden werden, ob Maßnahmen erforderlich sind.

Zusätzliche Überwachung und das schwarze Dreieck

Alle neuen Arzneimittel werden nach ihrer Markteinführung eng überwacht. Biologische Arzneimittel, die nach dem 1. Januar 2011 zugelassen wurden, unterliegen der sogenannten „zusätzlichen Überwachung“ und werden in einer Arzneimittelliste unter „zusätzlicher Überwachung“ aufgeführt. Diese Liste enthält in der EU zugelassene Arzneimittel, die von den Aufsichtsbehörden besonders eng überwacht werden, z. B. weil der Wirkstoff neu auf dem Markt ist oder nur limitierte Daten über seine Langzeitanwendung vorliegen. In diesem Fall werden diese Arzneimittel in den ersten Jahren nach ihrer Zulassung besonders eng überwacht.

Das schwarze Dreieck kennzeichnet Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden. Es wird in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und auf dem Beipackzettel zusammen mit folgendem Satz angezeigt:

„Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.“

Die zusätzliche Überwachung ermutigt medizinische Fachkräfte und Patienten, alle mutmaßlichen Nebenwirkungen neuer Arzneimittel zu melden. Dies erlaubt eine schnelle Identifizierung und Analyse von Informationen über die Arzneimittel, die dem Wissen, dass während der klinischen Studien gewonnen wurde, hinzuzufügen sind. Ist ein biologisches Arzneimittel (oder ein Biosimilar) mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet, bedeutet das nicht notwendigerweise, dass es zusätzliche Sicherheitsbedenken gibt.

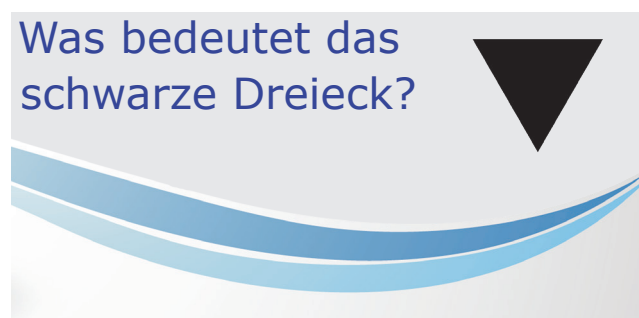
Überwachung von Langzeitnebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit langer Latenzzeit

Die Sicherheitsüberwachung von Langzeitnebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit langer Latenzzeit bei biologischen Arzneimitteln folgt den gleichen Grundsätzen wie bei kleinmolekularen Arzneimitteln. Es kann jedoch schwierig sein, die Langzeitnebenwirkungen von biologischen Arzneimitteln zu detektieren und zu charakterisieren, wenn nur spontane Ereignismeldungen zugrunde gelegt werden. Das ist der Grund, warum in bestimmten Fällen zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (wie die Aufnahme von Patienten in Register) gefordert werden können.

Verfolgbarkeit: Die Bedeutung der Identifizierung biologischer Arzneimittel anhand des Markennamens und der Chargennummer

Eine wichtige Bedingung für die Sicherheitsüberwachung aller biologischen Arzneimittel ist der Anspruch auf Verfolgbarkeit des Produkts und der Charge während der klinischen Anwendung und auf allen Stufen der Lieferkette¹⁰. Dies umfasst den Zeitraum von der Freigabe durch den Hersteller und die Weitergabe durch die gesamte Vertriebskette bis das Arzneimittel dem Patienten verabreicht wird.

Wie nach europäischem Recht vorgeschrieben, hat jedes Arzneimittel eine Phantasiebezeichnung (Handelsname oder Markenname) neben dem Namen des Wirkstoffs (d. h. dem internationalen Freinamen oder INN, der von der WHO zugewiesen wird).



Um biologische Arzneimittel in der EU identifizieren und nachverfolgen zu können, müssen sie mithilfe des Handelsnamens und der Chargennummer unterschieden werden; dies ist besonders wichtig in den Fällen, wenn mehr als ein Arzneimittel mit dem gleichen INN am Markt existiert. So wird sichergestellt, dass das Arzneimittel, im Einklang mit den EU-Anforderungen für die Meldung von Nebenwirkungen, korrekt identifiziert werden kann, wenn produktspezifische Bedenken hinsichtlich der Sicherheit (oder Immunogenität) auftauchen.

Die medizinischen Fachkräfte spielen eine wesentliche Rolle, da sie zum Verständnis des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels während der klinischen Anwendung beitragen. Biologische Arzneimittel werden auf der Grundlage eines annehmbaren Sicherheitsprofils zugelassen und sie sollten gemäß den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

und der Packungsbeilage verwendet werden. Wird eine mutmaßliche Nebenwirkung bei einem biologischen Arzneimittel identifiziert, sollten die medizinischen Fachkräfte diese melden und dabei darauf achten den Handelsnamen und die Chargennummer des Arzneimittels mit anzugeben. Es ist wichtig, dass die medizinischen Fachkräfte jede mutmaßliche Nebenwirkung eines Biosimilars melden, auch wenn diese Nebenwirkung bereits in der Zusammenfassung der Merkmale des Referenzarzneimittels aufgeführt ist.

Der Handelsname, der INN und die Chargennummer eines biologischen Arzneimittels sind auf der Arzneimittelverpackung angegeben. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthält einen Hinweis, der die medizinischen Fachkräfte an die Erfordernis erinnern soll, den Handelsnamen und die Chargennummer in der Patientenakte eindeutig zu vermerken.

Wie medizinische Fachkräfte dazu beitragen können, die Pharmakovigilanz bei biologischen Arzneimitteln zu verbessern

- ▶ *Es ist wichtig, dass der Handelsname und die Chargennummer des Arzneimittels von den medizinischen Fachkräften auf allen Ebenen, einschließlich der Abgabe und der Anwendung, erfasst werden.*
- ▶ *Der verschreibende Arzt sollte den Handelsnamen des Arzneimittels auf dem Rezept angeben.*
- ▶ *Die medizinischen Fachkräfte sollten sicherstellen, dass der Handelsname und die Chargennummer angegeben werden, wenn sie mutmaßliche Nebenwirkungen gemäß der lokalen Praxis und nationaler Vorschriften melden.*
- ▶ *Wird das Arzneimittel von einer öffentlichen Apotheke ausgegeben, sollte der Handelsname und die Chargennummer des biologischen Arzneimittels dem Patienten mitgeteilt werden.*
- ▶ *Wenn der Patient von einem biologischen Arzneimittel auf ein anderes mit dem gleichen Wirkstoff umgestellt wird, ist es wichtig, den Handelsnamen und die Chargennummer für jedes der Arzneimittel zu erfassen.*
- ▶ *Medizinische Fachkräfte sollten ihre nationalen Aufsichtsbehörden für Arzneimittel kontaktieren und um Rat fragen, wie Nebenwirkungen gemeldet werden sollten.*

In den Produktinformationen und den Prüfberichten der EMA für Biosimilars enthaltene Daten

Produktdaten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der EU enthält Informationen und Empfehlungen, um es den medizinischen Fachkräften zu ermöglichen, das Arzneimittel zu verschreiben und dem Patienten Hinweise zur Anwendung zu geben.

In Abschnitt 5.1 (pharmakodynamische Eigenschaften) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird ein Arzneimittel als Biosimilar mit folgenden Worten gekennzeichnet:

[Markenname] ist ein biosimilares Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäische Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu/ema>.

In der EU ist die Zusammenfassung der Merkmale eines Biosimilars mit der des Referenzarzneimittels abgestimmt. In der Zusammenfassung der Merkmale des Biosimilar-Arzneimittels ist der Name des Wirkstoffs (d. h. der INN) und nicht der Handelsname des Referenzarzneimittels angegeben. Details zu den Studien des Biosimilars sowie der Handelsname des Referenzarzneimittels sind im Prüfbericht der EMA, der auf der Website der EMA verfügbar ist, zu finden.

Ein Biosimilar kann für einige oder alle Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen sein, da das Unternehmen wählen kann, die Zulassung nicht für alle Indikationen des Referenzarzneimittels zu beantragen. Die medizinischen Fachkräfte sollten prüfen, ob das Biosimilar für die vorgesehene Indikation zugelassen ist.

Wenn ein Unternehmen die Zulassung nicht für alle Indikationen des Referenzarzneimittels beantragt, werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Biosimilars Wirksamkeitsdaten für die zusätzlichen Indikationen nicht aufgeführt, die Sicherheitsdaten werden jedoch wiedergegeben.

Im Prüfbericht veröffentlichte Daten zur Biosimilarität

Für jedes Arzneimittel, das von der EMA zugelassen wird, einschließlich Biosimilars, veröffentlicht die EMA eine Gruppe von Dokumenten, den sogenannten Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht („EPAR“). Neben der europäischen Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Verpackungskennzeichnung und Packungsbeilage) enthalten die EPAR-Dokumente Prüfberichte über die wissenschaftliche Bewertung des Arzneimittels zur Zeit der Zulassung und bei wesentlichen Veränderungen (z. B. wenn eine neue Indikation hinzugefügt wird).

Einzelheiten zur Entwicklung des Biosimilars und zu den Vergleichbarkeitsstudien zum Nachweis der Biosimilarität sind in den Prüfberichten aufgeführt. Diese enthalten Informationen über die analytische und funktionale Vergleichbarkeit, Pharmakokinetik, klinische Vergleichbarkeit und Immunogenität. Wo zutreffend, enthält der Prüfbericht auch die wissenschaftliche Begründung für eine Extrapolation der Daten.

[Mehr als 50 Biosimilar-Arzneimittel](#) wurden bis April 2017 von der EMA für die Verwendung in der EU zugelassen. Die Prüfberichte sind auf der Website der EMA auf der Seite des jeweiligen Arzneimittels unter „Assessment history“ abrufbar.



Auswirkungen der Verfügbarkeit von Biosimilars

Unternehmen können zugelassene Biosimilar-Arzneimittel auf den Markt bringen, sobald der Vermarktungsschutz des Referenzarzneimittels (üblicherweise nach 10 Jahren) abgelaufen ist. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass Biosimilars zu einem niedrigeren Preis als das Referenzarzneimittel in den Markt eingeführt werden. Somit wird erwartet, dass sie für die Gesundheitssysteme in der EU kostengünstiger sind. Dies liegt teilweise an dem spezifisch angepassten Entwicklungsprogramm, das auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht, die mit dem Referenzarzneimittel gewonnen wurden und so die unnötige Wiederholung von nicht-klinischen und klinischen Studien vermeidet. Es kann aber auch an einem stärkeren Wettbewerb am Markt liegen.

Die Erfahrungen der letzten 10 Jahre¹¹ haben gezeigt, dass der Biosimilar-Wettbewerb für die Gesundheitssysteme der EU von Vorteil sein kann, da erwartet wird, dass durch mehr verfügbare Behandlungsalternativen der Zugang der Patienten zu biologischen Arzneimitteln mit nachgewiesener pharmazeutischer Qualität verbessert wird.

Austauschbarkeit, Wechsel und Substitution: Zuständigkeiten der EMA und der Mitgliedstaaten

Begriffsbestimmungen

Im Zusammenhang mit Biosimilars und Referenzarzneimitteln ist es für medizinische Fachkräfte wichtig, die Terminologie hinsichtlich der Austauschbarkeit und Substitution in der EU zu kennen.

Die **Austauschbarkeit** bezieht sich auf die Möglichkeit, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel, von dem erwartet wird, dass es die gleiche klinische Wirkung hat, auszutauschen. Das könnte bedeuten, dass ein Referenzarzneimittel durch ein Biosimilar (oder umgekehrt) oder ein Biosimilar durch ein anderes Biosimilar ausgetauscht wird. Der Austausch kann geschehen durch

- ▶ **Wechsel**, wenn der verschreibende Arzt entscheidet, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel mit dem gleichen Behandlungsziel auszutauschen.
- ▶ **Substitution** (automatisch), wenn ein Arzneimittel anstelle eines anderen vergleichbaren und austauschbaren Arzneimittels auf Apotheken-Ebene ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt abgegeben wird.

Zuständigkeiten der EMA und der Mitgliedstaaten

Wenn die EMA die wissenschaftliche Überprüfung eines Biosimilars durchführt, enthalten die Bewertungen keine Angaben darüber, ob das Biosimilar mit dem Referenzarzneimittel austauschbar ist und somit auch nicht darüber, ob das Referenzarzneimittel mit dem Biosimilar ausgewechselt oder substituiert werden kann.

Die Entscheidung darüber, ob ein Austausch oder eine Substitution des Referenzarzneimittels mit dem Biosimilar erlaubt ist, wird auf nationaler Ebene getroffen. Informationen über die wissenschaftliche Bewertung der wissenschaftlichen Ausschüsse der EMA sind auf der Website der EMA verfügbar und können als Entscheidungshilfe herangezogen werden.

In der EU liegt die Verantwortlichkeit für die Verschreibungspraktiken und die Beratung der verschreibenden Ärzte im Zuständigkeitsbereich der Mitgliedstaaten, die über den notwendigen Rechtsrahmen verfügen und Verordnungen, Leitlinien und Ratschläge in ihrem jeweiligen Kompetenzbereich herausgeben. Wie bei allen Arzneimitteln sollten medizinische Fachkräfte das zu verschreibende Arzneimittel sorgfältig auswählen und die Krankengeschichte des Patienten berücksichtigen.

Bei Fragen zur Verschreibung oder Austauschbarkeit können bei der zuständigen nationalen Behörde in dem jeweiligen Mitgliedstaat Informationen zur Verfügung stehen (die Liste ist auf der [Website der EMA](#) abrufbar).

Eine Entscheidung über einen Wechsel sollte der verschreibende Arzt im Gespräch mit dem Patienten und unter Berücksichtigung aller in dem Land geltenden Richtlinien in Bezug auf die Verschreibung und Anwendung von biologischen Arzneimitteln treffen.

Dieser Abschnitt sollte zusammen mit der Erklärung zur Austauschbarkeit und dem dazugehörigen Dokument Fragen und Antworten gelesen werden, das [hier](#) verfügbar ist.



Das Gespräch mit dem Patienten über Biosimilars

Wenn Patienten wissen möchten, ob ein bestimmtes biologisches Arzneimittel ein Biosimilar ist, kann ihre medizinische Fachkraft diese Information in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden. In der Packungsbeilage, die wichtige Empfehlungen für den Patienten hinsichtlich der richtigen Anwendung des Arzneimittels enthält, ist nichts über die Biosimilarität angegeben, da dies nur die Entwicklung und nicht die Anwendung des Arzneimittels betrifft.

Wenn Patienten die Biosimilars in einer klinischen Umgebung (z. B. in einem Krankenhaus) erhalten, Informationen über ihr Biosimilar wünschen, können sie ihre medizinischen Fachkräfte nach einer Packungsbeilage fragen. Alternativ kann diese auch von der [Website](#) der EMA heruntergeladen werden.

Für Patientenfragen was ein Biosimilar ist und wie seine Sicherheit und Wirksamkeit gewährleistet wird, können Patienten ein „Frage-und-Antwort-Dokument“¹² in patientenfreundlicher Sprache auf der [Website](#) der Europäischen Kommission konsultieren.

Wenn ein neues Arzneimittel von der EMA zugelassen wird, veröffentlicht die Agentur auch eine Zusammenfassung für die breite Öffentlichkeit, in der erläutert wird, warum das Arzneimittel in der EU zugelassen wird. Diese Zusammenfassungen („EPAR-Zusammenfassungen“ genannt) sind auf der Seite des jeweiligen Arzneimittels auf der Website der EMA in Form eines „Frage und Antwort-Dokuments“ in allen offiziellen EU-Sprachen verfügbar. Die EPAR-Zusammenfassungen für Biosimilars können durch Suche nach dem Namen des Arzneimittels auf der Homepage der EMA aufgerufen werden. Alternativ findet sich eine aktuelle Liste der EPAR-Zusammenfassungen für alle Biosimilars auf der [Website](#) der EMA.

Einige nationale Aufsichtsbehörden bieten ebenfalls Informationen über Biosimilar-Arzneimittel in der jeweiligen Landessprache an.

Beitrag der EU zur weltweiten Regulierung von Biosimilars



Die EU-Vorschriften für Biosimilars haben die globale Entwicklung von Biosimilar-Arzneimitteln, durch Etablierung der Grundprinzipien, die die Entwicklung von Biosimilars auch in anderen Regionen mit strengen Regelungen untermauern, mitgeformt.

Die für die Zulassung von Biosimilar-Arzneimitteln in den USA von der FDA vorgegebenen Anforderungen basieren auf der gleichen wissenschaftlichen Begründung wie in der EU, auch wenn spezifische Datenanforderungen zwischen diesen beiden Regionen aufgrund der unterschiedlichen Rechtsrahmen abweichen können. Andere internationale Aufsichtsbehörden, wie die australische TGA, wenden die in den Rechtsvorschriften der EU festgelegten Grundsätze für die Entwicklung und Zulassung von Biosimilars direkt an.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eigene Leitlinien für Biosimilars („ähnliche biotherapeutische Produkte“, similar biotherapeutic products oder SBP) und biosimilare monoklonale Antikörper entwickelt, mit dem Ziel, Aufsichtsbehörden auf der ganzen Welt Leitlinien an die Hand zu geben. Diese Leitlinien der WHO beinhalten viele der wissenschaftlichen Grundsätze, die von der EMA und ihren wissenschaftlichen Ausschüssen in den EU-Leitlinien angewendet wurden, da Experten der EU in die Erstellung der WHO-Leitlinien eng eingebunden waren.

Die EMA tauscht weiterhin ihre langjährigen Erfahrungen, die sie mit Biosimilar-Arzneimitteln in der EU gemacht hat, mit anderen Aufsichtsbehörden weltweit aus und beteiligt sich an einer Reihe von internationalen Foren wie dem Internationalen Forum für pharmazeutische Aufsichtsbehörden.

Referenzen

1. Europäische Arzneimittel-Agentur: Similar biological medicinal products (übergeordnete Leitlinie). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. 2. Aufgerufen am 6. März 2017.
2. Europäische Arzneimittel-Agentur: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Aufgerufen am 6. März 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Europäische Arzneimittel-Agentur: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Aufgerufen am 6. März 2017.
5. Europäische Arzneimittel-Agentur: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Aufgerufen am 6. März 2017.
6. Europäische Arzneimittel-Agentur: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Aufgerufen am 6. März 2017.
7. Europäische Arzneimittel-Agentur: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Aufgerufen am 6. März 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Europäische Arzneimittel-Agentur: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Aufgerufen am 14. März 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, Juni 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854. Aufgerufen am Montag, 10. April 2017.
12. Europäische Kommission: Was ich wissen sollte über Biosimilars Informationen für Patienten 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Aufgerufen am 6. März 2017.

Abkürzungen

ADA	Anti-Drug-Antikörper
BMWP	Biosimilar Medicinal Products Working Party (die Arbeitsgruppe der EMA der EU-Fachleute für Biosimilars)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) (wissenschaftlicher Ausschuss der EMA mit EU-Fachleuten, die Marktzulassungen überprüfen und empfehlen)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European public assessment report)
EU-PAS-Register	EU-Register für Studien nach der Zulassung (EU post-authorisation study register)
FDA	Food and Drug Administration (die Aufsichtsbehörde für Arzneimittel der USA)
GMP	Gute Herstellungspraxis (good manufacturing practice)
INN	Internationaler Freiname
PASS	Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (post-authorisation safety study)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PRAC	Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee (wissenschaftlicher Ausschuss für Pharmakovigilanz und Risikobewertung der EMA mit EU-Fachleuten für Arzneimittelsicherheit)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (PSUR) (periodic safety update report)
RMP	Risikomanagementplan
SBP	Ähnliche biotherapeutische Produkte (similar biotherapeutic products, Bezeichnung der WHO für Biosimilar-Arzneimittel)
TGA	Therapeutic Goods Administration (die australische Aufsichtsbehörde für Arzneimittel)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

Anti-Drug-Antikörper	Antikörper, die das Immunsystem des Körpers gegen einen Wirkstoff (insbesondere ein großes Molekül wie ein Protein) bildet. Anti-Drug-Antikörper gegen ein Arzneimittel können seine Wirkung beeinträchtigen oder zu immunologischen Reaktionen führen.
Austauschbarkeit	Bezieht sich auf die Möglichkeit, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel mit der gleichen klinischen Wirkung auszutauschen.
Bioäquivalenz	Wenn zwei Arzneimittel den gleichen Wirkstoff in gleicher Höhe und in gleicher Weise unter ähnlichen Bedingungen an den Körper abgeben.
Biosimilarität	Nachweis einer großen Ähnlichkeit zu einem biologischen Referenzarzneimittel in Bezug auf die chemische Struktur, die biologische Aktivität und Wirksamkeit, die Sicherheit und das Immunogenitätsprofil, vor allem auf der Grundlage von umfassenden Vergleichbarkeitsstudien.
Biotechnologie	Technologie, die biologische Systeme, lebende Organismen oder Bestandteile von lebenden Organismen (wie Gene oder Enzyme) nutzt, um ein spezifisches Produkt herzustellen. Ein mit Biotechnologie erzeugtes Medikament wird häufig hergestellt, indem ein Gen in Zellen eingefügt wird, so dass diese das gewünschte Protein erzeugen können.
Extrapolation	Erweiterung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von einer therapeutischen Indikation, für die das Biosimilar klinisch getestet wurde, auf eine andere therapeutische Indikation, für die das Referenzarzneimittel zugelassen wurde.
Glykosylierung	Modifizierung eines Proteins nach seiner Herstellung, bei der Kohlenhydrat-(Zucker)-Gruppen angehängt werden. Je nach Menge und Art der zugefügten Zuckergruppen kann sich die biologische Aktivität verändern.
INN	Internationaler Freiname, eine eindeutige Bezeichnung für einen Wirkstoff. Die Liste der INN, die weltweit anerkannt und öffentliches Eigentum sind, wird von der WHO geführt.
Mikroheterogenität	Geringe molekulare Variabilität zwischen biologischen Wirkstoffen aufgrund natürlicher biologischer Variabilität und leichter Änderung des Herstellungsverfahrens.
Nebenwirkung	Ein unerwünschtes medizinisches Ereignis nach der Einnahme eines Arzneimittels. Mögliche Nebenwirkungen sind solche, die den Behörden gemeldet, aber nicht unbedingt von dem Arzneimittel verursacht wurden.
Pharmakodynamische Untersuchungen	Untersuchung der biochemischen und physiologischen Wirkung eines Medikaments im Körper, einschließlich der Wirkungsmechanismen.

* Die Definitionen in diesem Dokument und im Glossar sind Beschreibungen, keine rechtlich geltenden Begriffsbestimmungen.

Pharmakokinetische Untersuchungen	Untersuchungen, wie ein Arzneimittel vom Körper verarbeitet wird, einschließlich seiner Aufnahme, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung.
Pharmakovigilanz	Aktivitäten zum Erkennen und Prüfen von Nebenwirkungen und anderen Wirkungen von Arzneimitteln, die auf dem Markt sind.
Posttranslationale Modifikation	Modifizierung eines Proteins nach seiner Herstellung, bei der Moleküle oder Gruppen wie Phosphate oder Kohlenhydrate (Zucker) angebunden werden.
Referenzarzneimittel	Ein biologisches Arzneimittel, das in der EU zugelassen ist und von einem Unternehmen, das ein Biosimilar entwickelt, als Referenz für den direkten Vergleich von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gewählt wird.
Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht	Bericht, den ein Unternehmen, das Arzneimittel in der EU vermarktet, regelmäßig (z. B. alle sechs Monate) den Aufsichtsbehörden übermitteln muss und der neue Informationen über mögliche Nebenwirkungen enthält.
Rekombinante DNA-Technologie	Technologie, in der DNA-Sequenzen, die nicht natürlich vorkommen, kombiniert werden, z. B. durch Einfügen eines Gens zur Herstellung eines therapeutischen Proteins.
Spezifikationen	Grenzwerte für wichtige Qualitätsstandards, die ein Wirkstoff oder ein fertiges Arzneimittel erfüllen muss.
Substitution	Abgabe eines Arzneimittels anstelle eines anderen vergleichbaren und austauschbaren Arzneimittels auf Apotheken-Ebene, ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt.
Vergleichbarkeit	Direkter Vergleich eines Biosimilar-Arzneimittels mit seinem Referenzarzneimittel, um wesentliche Abweichungen in Bezug auf Struktur und Funktion zwischen ihnen auszuschließen. Dieser wissenschaftliche Grundsatz wird routinemäßig angewandt, wenn eine Veränderung im Herstellungsprozess, der mit Biotechnologie hergestellten Arzneimittel durchgeführt wurde, um sicherzustellen, dass die Veränderung nicht die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigt.
Wechsel	Wenn der verschreibende Arzt entscheidet, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel mit dem gleichen Behandlungsziel auszutauschen.
Zentralisiertes Verfahren	Zulassungsverfahren für Arzneimittel mit nur einem Antrag, einer einzigen Bewertung und bei erfolgreicher Antragstellung, einer einzigen Zulassung für die gesamte Europäische Union. Für bestimmte Arten von Arzneimitteln, einschließlich aller Arzneimittel, die mit Biotechnologie hergestellt werden, sowie Arzneimitteln für spezifische Erkrankungen wie Krebs, neurodegenerative Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen ist dieses Verfahren obligatorisch.

Diese Anleitung wurde zuletzt am 13.11.2023 aktualisiert.



Europäische Arzneimittel-Agentur

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Telefon +31 (0)88 781 6000

Fragen bitte an www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu