



Positionierung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. zur Einführung von Biosimilars in Deutschland

Die Deutsche Rheuma-Liga sieht es als erstrebenswert an, dass sichere und effektive Therapien möglichst vielen Menschen mit rheumatischen Erkrankungen zur Verfügung stehen. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, für die zur Kontrolle ihrer Erkrankung die Therapie mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln eine Lösung darstellt, müssen die Möglichkeiten haben, diese zu erhalten. Die Deutsche Rheuma-Liga ist der Auffassung, dass Therapien für den/die Einzelne/n und das Gesundheitssystem finanzierbar sein müssen, jedoch ist dabei die gute Qualität der Versorgung von enorm hoher Bedeutung.

Deshalb muss für Zulassungsbehörden, politische Entscheidungsträger und Leistungsbringer im Gesundheitssystem auch bei allen Entscheidungen über die Markteinführung von Biosimilars das Wohl und die Sicherheit der Patienten an erster Stelle stehen und immer den Vorrang vor preispolitischen Überlegungen haben.

In Deutschland sind für die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mittlerweile elf¹ biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika, biologische DMARDs) zugelassen.

Die ersten Patente für diese Wirkstoffe laufen 2015 in Deutschland aus und geben anderen Herstellern die Möglichkeit, Nachahmerprodukte auf den Markt zu bringen. Im Fall von Biologika spricht man bei den Nachahmerprodukten nicht von Generika sondern von Biosimilars. Wir erwarten, dass in den nächsten Jahren zahlreiche Biosimilars auf den deutschen Markt kommen werden.

In der Vergangenheit zeigte sich, dass Generika im Vergleich zum Originalprodukt oft um 30-50% im Preis reduziert sind. Allerdings nehmen Biosimilars durch ihren speziellen Herstellungsprozess eine Sonderrolle ein und können deshalb weder in Produktion noch in ihrer Testung oder in ihrer Austauschbarkeit und höchstwahrscheinlich auch nicht in ihrer Preisreduktion gegenüber dem Original mit Generika verglichen werden.

Biosimilars sind dem Referenzprodukt ähnlich aber nicht gleich.

Definition von Biosimilar

Unter **Biosimilar** verstehen wir, gemäß der Definition von EMA und WHO, eine Kopie eines bereits autorisierten, biotechnologisch hergestellten Arzneimittels, das in prä-klinischen, klinischen und post-klinischen Untersuchungen Ähnlichkeit mit dem Original- (Referenz-) Produkt in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt hat. Diese Ähnlichkeit muss in vergleichenden Studien mit dem Referenzprodukt belegt worden sein. Mit der Ähnlichkeit sollten dabei, wenn überhaupt, nur sehr kleine Abweichungen zwischen Biosimilar und Referenzprodukt verbunden sein, die keine klinische Relevanz haben (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1; WHO 2009; Weise 2011, S. 691).

¹ Abatacept, Adalimumab, Belimumab, Canakinumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Ustekinumab (Stand Juni 2014)

Unter Biosimilars verstehen wir nicht:

- **Me-too-Biologika** (Non-innovator biological): Darunter versteht man Biologika, die einen eigenen Entwicklungsprozess durchlaufen haben und nicht direkt in Analysen gegen ein Referenzbiologikum verglichen wurden. Möglicherweise wurden sie in klinischen Studien direkt gegen ein Referenzbiologikum getestet (Head-to-Head-Studie), dies muss aber nicht der Fall sein (Weise 2011). Hierzu zählen beispielsweise die verschiedenen TNF-alpha-Blocker.
- **Bioidenticals:** Darunter werden biotechnologisch hergestellte Arzneimittel aus einem unter identischen Bedingungen ablaufenden Herstellungsprozess verstanden. Bioidenticals werden allerdings von verschiedenen Zulassungsinhabern unter verschiedenen Handelsnamen auf den Markt gebracht. Im September 2013 hat die EMA zwei identische Biosimilars (Bioidenticals) für den Wirkstoff Infliximab zugelassen: Remsima und Inflectra. Der Hersteller stellt in diesem Fall ein Biosimilar her und hat die Vertriebsrechte an zwei unterschiedliche Firmen vergeben (Müller-Berghaus 2013).
- **Second-Generation- Biologika (oder Biobetters):** Dies sind Biologika, die strukturell und/oder funktional verändert wurden, mit dem Ziel, die klinische Wirksamkeit zu verbessern oder Nebenwirkungen zu reduzieren. Diese Biologika durchlaufen normalerweise die gesamten Entwicklungs- und Zulassungszyklen (Weise 2011).
- **Intended Copies:** Bei Intended Copies handelt es sich um Kopien von bereits lizenzierten Biologika, die nicht den Zulassungsprozess für Biosimilars durchlaufen haben, der den Regularien der EMA entspricht. Diese Intended Copies werden teilweise auch als Biosimilars bezeichnet, sind beispielsweise für Rheumatoide Arthritis in Ländern Südamerikas und China zugelassen und entsprechen den dortigen Regularien der Behörden. Den Standards der EMA genügen sie nicht (Dörner 2013).

Patientensicherheit muss bei der Einführung von Biosimilars immer an erster Stelle stehen.

Für die Produktion von Biologika und Biosimilars werden lebende Zellen oder Organismen benötigt, aber nicht alle Biologika sind in ihrer Komplexität gleich. Biologische Wirkstoffe reichen von kleineren und einfacher strukturierten Wachstumshormonen bis hin zu großen und komplexen Proteinmolekülen, wie Antikörpern (mAbs) und rekombinanten Rezeptorproteinen (Cepts). Zu den mAbs und Cepts gehören auch die Biologika, die momentan für rheumatische Erkrankungen zugelassen sind. Bei diesen Wirkstoffen ist es nicht nur wichtig, welche Moleküle in welcher Zusammensetzung das Protein gestalten, sondern auch die dreidimensionale Faltung der Struktur und die Zusammenlagerung mehrerer Moleküle sind für die Wirkweise relevant. Außerdem sind die Prozesse, die nach dem Ablesen der Baumtrize der Proteine von der DNA (Transkription) und dem Zusammenbau des Moleküls anhand dieser Matrize (Translation) ablaufen, entscheidend für mögliche Abweichungen vom Referenzprodukt. Diese so genannten post-translationalen Modifikationen wie Glykosylierung, Methylierung, usw. können die Eigenschaften des Wirkstoffs entscheidend verändern und unterscheiden sich je nach Zelltyp/Organismus, der die Moleküle herstellt (Dörner 2013). Immunogenität, das heißt, die Fähigkeit eines Stoffes, im menschlichen Körper eine Immunreaktion auszulösen, ist prinzipiell bei allen Biologika gegeben, da es sich um organische Verbindungen handelt, die grundsätzlich vom

Immunsystem erkannt werden könnten. Allerdings kann die Immunogenität beispielsweise durch fehlerhafte Faltung oder Deglykosylierung eines Proteins gesteigert werden (Krämer 2011).

Die Entwickler von Biosimilars haben normalerweise keinen Zugang zu den Entwicklungsdaten der Originalhersteller. Die Basis, auf der die Biosimilars produziert werden, muss von den neuen Herstellern selber entwickelt werden. Das kann dazu führen, dass für die Herstellung eines Biosimilars andere Zelltypen oder Organismen verwendet werden oder die Abtrennungs- und Aufreinigungsprozesse anders gestaltet sind. Biosimilars können deshalb gar nicht identisch mit dem Referenzprodukt sein (Weise 2011).

Auch wenn gezeigt wurde, dass die Wirkweise gleich ist, bedeutet dies nicht, dass auch das Sicherheits- und das Nebenwirkungsprofil des Biosimilars mit dem Referenzprodukt übereinstimmen. Studien müssen die Sicherheit für die Patienten vor der Marktzulassung ausreichend belegen.

Verkürzte Zulassungswege - Übertragbarkeit von Studiendaten auf andere Indikationen

Die Marktzulassung für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ist in der Europäischen Union (EU) verpflichtend zentral durch das European Medicine Agency (EMA) geregelt (Regulation (EC) No 726/2004).

Die Hersteller müssen in direkt-vergleichenden Studien nachweisen, dass ihr Biosimilarprodukt mit dem Referenzprodukt gleichwertig (similar) bezüglich der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit ist. Dazu sind umfangreiche vergleichende Tests und Studien durchzuführen. In den Regularien der EMA ist festgehalten, dass bei der Entscheidung über den Umfang der Studien abgewägt werden muss zwischen unnötigen und ausreichenden Studien und dies bei jedem biotechnologisch hergestellten Produkt im Einzelfall entschieden werden muss (EMA/CHMP/BWP/247713/2012).

Übertragbarkeit von Studiendaten auf andere Indikationen

Bei der zentralen Zulassung von Biosimilars kann das Konzept der Extrapolation greifen. Das bedeutet in diesem Fall, die Vergleichbarkeit kann bei ähnlichen Krankheits- und Wirkmechanismen von einer auf andere Indikationen übertragen werden, ohne dass zusätzliche Studien in der weiteren Indikation durchgeführt werden. Dieses Konzept gewinnt durch die zunehmende Entwicklung von Biosimilars immer mehr an Bedeutung, weil hier die Möglichkeit der Extrapolation besteht. Um den Bedenken von Extrapolation generell auch auf anderen Gebieten entgegenzutreten, erarbeitet die EMA zurzeit Kriterien (EMA/129698/2012, EMA/184035/2013).

Bisher sind die Erfahrungen mit indikationsübergreifenden Zulassungen, die auf Extrapolation beruhen, aber begrenzt (EMA/129698/2012).

Die Deutsche Rheuma-Liga sieht die Extrapolation kritisch, da Krankheitsprozesse von rheumatischen Erkrankungen sehr komplex und teilweise noch nicht völlig verstanden sind.

Aus Sicht der Rheuma-Liga muss sehr gut begründet und gerechtfertigt werden, warum bei der in Frage stehenden Indikation auf Extrapolation zurückgegriffen wird anstatt jeweils eine vergleichende Studie durchzuführen. Da Biosimilars im Vergleich zum Referenzprodukt auch Abweichungen in der Molekülstruktur aufweisen können, gibt es

Bedenken, ob sich diese Änderungen bei bestimmten Indikationen nicht bei Sicherheitsaspekten niederschlagen, die durch Extrapolation nicht vorhersagbar sind.

Eine Kennzeichnung der Indikationen, die im Rahmen der Zulassung eines Biosimilars nicht geprüft wurden, sondern durch Extrapolation eine Zulassung erhalten haben, ist auf jeden Fall erforderlich.

Die Namen der Biosimilarprodukte müssen eindeutig zuordenbar sein.

Die Deutsche Rheuma-Liga fordert, dass Biosimilarprodukte eindeutig unterscheidbare Namen von Referenzprodukt und von konkurrierenden Biosimilarprodukten haben, damit für Patienten, Ärzte und Apotheker deutlich wird, welches Produkt der Patient bekommt.

Bisher haben die Hersteller des Biosimilar die Möglichkeit, bei der WHO einen neuen internationalen Freinamen (INN, International Nonproprietary Name), also den Wirkstoffnamen, zu beantragen oder den Namen des Referenzproduktes zu übernehmen (EMA/940451/2011). Wird derselbe Wirkstoffnamen verwendet, ist es ggf. unmöglich, Biosimilar und Referenzprodukt zu unterscheiden.

Die namentliche Zuordnung muss so eindeutig sein, dass der Behandler unmissverständlich an den Apotheker kommunizieren kann, welches Produkt er verschrieben hat. Nur so können Verwechslungen vermieden werden.

Unerlässlich ist es, im Fall von auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen das entsprechende Produkt eindeutig identifizieren zu können.

Ein enges Monitoring der Wirkungen und besonders der Nebenwirkungen muss auch nach der Marktzulassung gewährleistet werden.

Die Deutsche Rheuma-Liga begrüßt die Aufnahme der Biosimilars in Register wie RABBIT (**R**heumatoide **A**rthritis – **B**eobachtung der **B**iologika **T**herapie). Weiterhin ist zu begrüßen, dass die Aufnahme der Biosimilars unter ihren Handelsnamen stattfinden soll (RABBIT Newsletter Februar 2013). Dadurch können unerwünscht auftretende Nebenwirkungen direkt zu einem Produkt zurückverfolgt werden, da sich die Wirkstoffbezeichnung bei den Produkten nicht unterscheiden muss und damit keine klare Abgrenzung zwischen Referenzprodukt und Biosimilarprodukten und den Biosimilarprodukten untereinander zulässt.

Allerdings gibt es nicht für alle Diagnosen Register. Das engmaschige Überwachen nach der Marktzulassung muss für alle Biosimilars in allen Indikationen gewährleistet werden, um unerwünschte Nebeneffekte frühzeitig zu erkennen. Besonders für Indikationen, für die das Biosimilarprodukt durch Extrapolation zugelassen wurde, muss eine sehr engmaschige Überwachung nach der Marktzulassung erfolgen, um auftretende Nebenwirkungen sofort zu erkennen.

Der Therapiewechsel zwischen Biosimilars und Referenzprodukt muss medizinisch begründet sein.

Austauschbarkeit im Rahmen von Rabattverträgen in Apotheken ist in Deutschland nicht möglich.

Die Rheuma-Liga begrüßt, dass Referenzprodukte und das Biosimilarsprodukt untereinander im Rahmen des § 129 SGB V in Apotheken nicht austauschbar sind. Denn in der Praxis zeigt sich, dass oft weder der Betroffene noch der Behandler über diesen

Austausch informiert sind. Damit wird die Transparenz und enges Monitoring von Biosimilars unmöglich.

Während die Marktzulassung von Biosimilars zentral über die EMA auf EU-Ebene geregelt ist, werden Entscheidungen darüber, ob Biosimilars und Referenzprodukte ausgetauscht oder substituiert werden können, auf Länderebene geregelt (EMA/940451/2011).

In Deutschland ist die Ersetzung von Arzneimitteln in Apotheken in §129 SGB V „Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung“ Absatz 1 Satz 1 geregelt: „Abgabe eines preisgünstigen Arzneimittels in den Fällen, in denen der verordnende Arzt ... b) die **Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel** nicht ausgeschlossen hat.“

Da es sich bei Biosimilars per Definition nicht um wirkstoffgleiche sondern um wirkstoffähnliche Arzneimittel handelt, sind diese „... grundsätzlich nicht austauschfähig mit dem Erst-Anmelderprodukt, da die Arzneimittel nicht wirkstoffgleich sind“ (Deutscher Bundestag, Drucksache 17/9115, 2012, Seite 5).

Auch für Biosimilars, die aus unterschiedlichen Entwicklungs- und Produktionslinien stammen, sollte diese Regelung greifen, da auch für sie nur eine Ähnlichkeit und keine Gleichheit angenommen werden kann.

Kein Austausch aufgrund von Preispolitik

Die Rheuma-Liga sieht es als essentiell an, dass Patienten und Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen, deren Krankheitsaktivität unter einem biotechnologisch hergestellten Medikament gut unter Kontrolle gebracht wurde, nicht gezwungen werden, aufgrund von Kostenüberlegungen auf ein anderes biotechnologisch hergestelltes Medikament zu wechseln. Dabei ist es unerheblich, ob es sich hierbei um ein Referenzprodukt oder ein Biosimilar handelt. Ein jeglicher Wechsel sollte per se nur auf Basis medizinisch-begründeter Überlegungen und im Sinne des Patientenwohls stattfinden.

Therapiebeginn mit einem biologischen DMARD (Referenzprodukt/Biosimilar)

Bei Patienten, die neu mit einer Therapie eines biotechnologisch herstellten Medikaments beginnen, muss die Sicherheit im Vordergrund stehen. Bedenken bestehen beispielsweise, wenn für die spezielle Indikation des Biosimilarprodukts gar nicht getestet wurde, sondern die Zulassung durch Extrapolation erfolgte. Hier müssen erst Studien zeigen, dass sich das Wirkungsprofil für diese spezielle Indikation nicht vom Referenzprodukt unterscheidet und auch keine unerwünschten Nebenwirkungen für die Indikation auftreten. Erst dann sollte die routinemäßige Anwendung des Biosimilars möglich sein.

Stand: 20.06.2014

Literatur:

Deutscher Bundestag (26.03.2012). Drucksache 17/9115, Kleine Anfrage Wettbewerb und Rabattverträge, 26.03.2012, <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/091/1709115.pdf> (Zugriff 16.05.2014)

Dörner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G et al. (2013). The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases. 72, 322-328
EMA/129698/2012 (Juni 2012). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129285.pdf (Zugriff 21.05.2014)

EMA/184035/2013 (März 2013) Overview of comments received on “Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development”,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142359.pdf (Zugriff 21.05.2014)

EMA/940451/2011 (März 2013). Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004018.pdf (Zugriff 16.05.2014)

EMA/CHMP/403543/2010 (Mai 2012). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf (Zugriff 16.05.2014).

EMA/CHMP/BWP/247713/2012 (April 2012). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (Zugriff 16.05.2014)

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1 (May 2013) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: non-clinical and clinical issues,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (Zugriff 16.05.2014)

Krämer I, Jlekman W (Hrsg.) (2011). Rekombinante Arzneimittel: medizinischer Fortschritt durch Biotechnologie. 2. Auflage. Berlin: Springer, 144

Müller-Berghaus J, Keller-Stanislawski b (2013). Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und Pei. Ausgabe 4. Dezember 2013, 7-12

RABBIT – Newsletter Februar 2013, http://www.biologika-register.de/fileadmin/user_upload/ArchivNewsletter/16_2013_Februar.pdf (Zugriff 16.05.2014).

Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 Laying Down Community Procedures for the Authorisation and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary use and Establishing a European Medicines Agency, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF> (Zugriff 20.05.2014).

Weise M, Bielsky M-C, DeSmet K et al. (2011). Biosimilars – why terminology matters. Nature Biotechnology. 29 (8), 690-693

WHO (2009) Expert Committee on Biological Standardization – Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (Zugriff 16.05.2014)