



BIOST
EIN HANDBUCH

BIOSIMILARS



Making Medicines Affordable

BIOSIMILARS

EIN HANDBUCH

BIOSIMILARS

2. aktualisierte Auflage



Inhalt

Vorwort	5
Einleitung	7
Zielgruppe	8
Überblick	9
Bedeutung der Biosimilars	12
Gesundheitsökonomischer Nutzen von Biosimilars	16
Verzeichnis der Biopharmazeutika	18
Übersicht zugelassener Biosimilars	19
Wissenschaftliche und technologische Grundlagen für Biosimilars	20
Entwicklung von Biosimilars	21
Schritte der Vergleichbarkeitsstudie	23
Extrapolation auf andere Indikationen	26
Qualitätssicherung bei der Herstellung von Biopharmazeutika	28
Regulierung von Biosimilars	29
Immunogenität	31
Erteilung der Marktzulassung	33
Einführung von Biosimilars in die klinische Praxis	35
Zukunft und Weiterentwicklung von Biosimilars	40
Biosimilars in Deutschland – Entwicklung am Scheideweg	43
Rechtsrahmen für Biosimilars außerhalb der EU	46
WHO-Leitlinie	47
Weitere Informationen	48
Sponsoren und Autoren	48
Haftungsausschluss	49
Glossar	50
Akronyme und Abkürzungen	56
Literaturnachweis	57
Anhang	58

Vorwort

Biosimilars bieten Wege aus der Kostenfalle

Biopharmazeutika haben seit der Einführung der ersten Produkte vor gut 20 Jahren die Behandlung von bis dahin nur schwer therapierbaren Krankheiten revolutioniert. Mit jährlichen Wachstumsraten von rund 20 Prozent zählen sie zu den wichtigsten Innovationssegmenten der pharmazeutischen Industrie. Doch die komplexen Entwicklungsarbeiten und die aufwendigen Produktionsprozesse, bei denen die Wirkstoffe mittels Biotechnologie in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden, haben ihren Preis. Biopharmazeutika sind teuer. Aufgrund des weltweit wachsenden Kostendrucks bleibt daher vielen Patienten der Zugang zu diesen hochwirksamen und effektiven Arzneimitteln versperrt.

Einen Ausweg aus dieser Kostenfalle der modernen Medizin bieten ebenfalls biotechnologisch hergestellte Folgeprodukte (Biosimilars), die nach Patentablauf auf den Markt gebracht werden dürfen. Anders als bei klassischen Generika, bei denen die Wirkstoffe identisch sind, ist der Aufwand für deren



Hersteller jedoch ungleich größer. Denn da bei Biosimilars nicht nur der Wirkstoff, sondern auch das Herstellungsverfahren von besonderer Bedeutung sind, verlangt die europäische Arzneimittelagentur EMA für deren Zulassung eine Vielzahl an präklinischen und klinischen Studien. Die Kosten für Forschung und Entwicklung erreichen bei Biosimilars durchaus einen dreistelligen Millionenbetrag und sind somit erheblich höher als die Aufwendungen für klassische Generika.



Aufgrund ihres erheblichen Preisvorteils haben aber auch Biosimilars zwei entscheidende Vorteile, die den Arzneimittelmarkt ähnlich verändern könnten wie seinerzeit die Generika. Zum einen entlasten sie die Kostenträger. Nach Berechnungen des Berliner IGES-Instituts 2008 können die Krankenkassen durch den Einsatz der innovativen Präparate bis 2020 rund 8 Milliarden Euro einsparen. Zum anderen bieten Biosimilars dank ihrer günstigen Preise auch weitaus mehr Patienten die Chance, an den Fortschritten der pharmazeutischen Forschung teilzuhaben.

Dieses Handbuch informiert in seiner jetzt erschienenen aktualisierten Neuausgabe über die wissenschaftliche, pharmakökonomische und gesundheitspolitische Bedeutung sowie über den Nutzen der Biosimilars. Es wurde in seiner englischsprachigen Fassung für den EU-Markt konzipiert und von der European Generic medicines Association (EGA) herausgegeben. Die deut-

sche Übersetzung hat Pro Generika um ein Kapitel zu den Besonderheiten des hiesigen Arzneimittelmarktes der Gesetzlichen Krankenversicherung erweitert.

Für Biosimilars wie für Generika gilt: Sollen Patienten und Kostenträger gleichermaßen von den Vorzügen dieser qualitativ hochwertigen aber preisgünstigen Folgeprodukte profitieren, müssen die politischen Weichen in Richtung eines nachhaltigen Wettbewerbs gestellt werden. Dazu gehört es insbesondere, bestehende Markteintrittsbarrieren zu beseitigen. Grundlagen für die hierzu dringend nötige gesundheitspolitische Diskussion bietet dieses kurze Nachschlagewerk.

Wolfgang Späth

Vorstandsvorsitzender von Pro Generika e. V.

Einleitung

Anliegen dieses Handbuchs

Dieses Handbuch informiert über den aktuellen Stand der Entwicklungen zu Biosimilars in der Europäischen Union. Die erste Ausgabe dieses kurzen Leitfadens ist 2007 erschienen. Zu diesem Zeitpunkt waren in Europa nur fünf Biosimilars zugelassen.

Daher betrat man sowohl bei den geltenden Gesetzen als auch bei den Konzepten für diese speziellen Arzneimittel Neuland. Heute tritt der klinische und wirtschaftliche Nutzen von Biosimilars für Patienten, Ärzte und Kostenträger erheblich deutlicher zutage.

Das vorliegende Handbuch beschreibt den aktuellen Stand, bildet die wissenschaftlichen und technologischen Anforderungen an Biosimilars ab, gibt Auskunft über die Herstellungsverfahren und den regulatorischen Rahmen. Im Einzelnen werden folgende Punkte behandelt:

- Terminologie
- Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit sowie Vergleichbarkeit

- Zweck und Methoden präklinischer Studien und klinischer Prüfungen
- **Arzneimittelüberwachung** und Risikomanagement
- die Bedeutsamkeit der **Immunogenität**
- Zugang zu Arzneimitteln, einschließlich der pharmazeutischen Vorgehensweise der „**Substitution**“ (**aut idem**)
- die Wichtigkeit der **Identifizierung** von Arzneimitteln
- **Austauschbarkeit** von Arzneimitteln in der medizinischen Praxis

Im Mittelpunkt der Betrachtung steht die aktuelle Lage in der EU. Daneben werden aber auch globale Aspekte angesprochen. Neu in dieser Ausgabe ist ein Abschnitt über monoklonale Antikörper bei den Biosimilars. Diese ist eine derzeit viel diskutierte Stoffklasse, für die in naher Zukunft mit einer starken Entwicklung zu rechnen sein wird.

Am Ende des Handbuchs findet der Leser ein Glossar (die Begriffe sind bei ihrem ersten Auftreten im Text fett gedruckt), ein Abkürzungsverzeichnis sowie Literaturangaben.



Pro Generika



Zielgruppe dieses Handbuchs

Dieses Handbuch ist ein praktisches, kurzes Nachschlagewerk, das sich an all jene richtet, die sich über die relativ neue und wichtige Untergruppe der Biopharmazeutika informieren möchten. Es erläutert Bedeutung und Nutzen von Biosimilars und gibt Antworten auf viele Fragen, die sich im Zusammenhang mit dieser neuen Kategorie von Arzneimitteln stellen. Bereits die erste Ausgabe von 2007 wurde von allen Beteiligten positiv aufgenommen, die sich mit den Grundlagen von Biosimilars auseinandersetzen, wie:

- Patienten und deren Interessenvertretungen
- Ärzte
- Apotheker in öffentlichen wie auch Krankenhausapotheken
- Verantwortliche für die Ausgaben im Gesundheitswesen auf regionaler oder nationaler Ebene
- nationale Health Technology Assessment Boards (nationale Institutionen der Bewertung von gesundheitsrelevanten Prozessen oder Verfahren)
- staatliche Preis- und Erstattungsstellen

- Politiker, Politikberater, politische Entscheidungsträger und Kostenträger im Gesundheitswesen

Die pharmazeutische Wissenschaft, ihre Regularien und die Politik sind raschen Veränderungen unterworfen. Ganz besonders gilt dies für die Biotechnologie und wahrscheinlich noch stärker für die spezielle und neue Untergruppe der Biopharmazeutika: die Biosimilars.

Die Zahl bereits zugelassener Biosimilars sowie die entsprechenden Richtlinien haben sich seit 2007 sehr verändert. Mit der zunehmenden medizinischen und wirtschaftlichen Bedeutung von Biosimilars treten neue Fragen und Herausforderungen auf. Eine besondere Bedeutung haben dabei die biosimilaren monoklonalen Antikörper mit ihrem immensen therapeutischen Potenzial. Aus diesen Gründen wurde das Handbuch überarbeitet und auf den aktuellen Stand gebracht. Die Autoren hoffen, dass die nun vorliegende neue Ausgabe den heutigen Bedürfnissen gerecht wird.

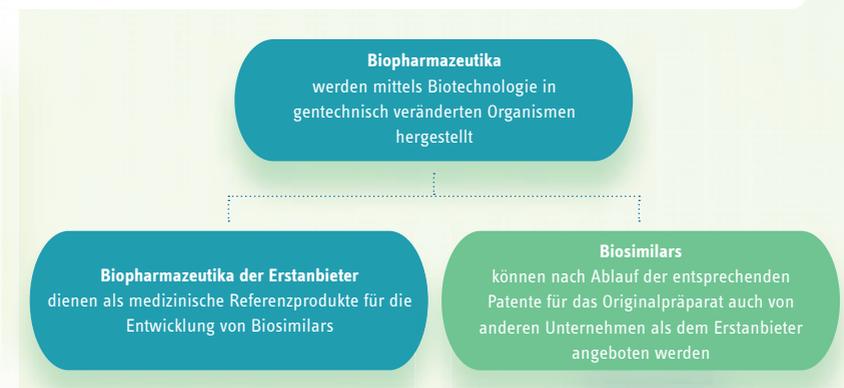
Überblick

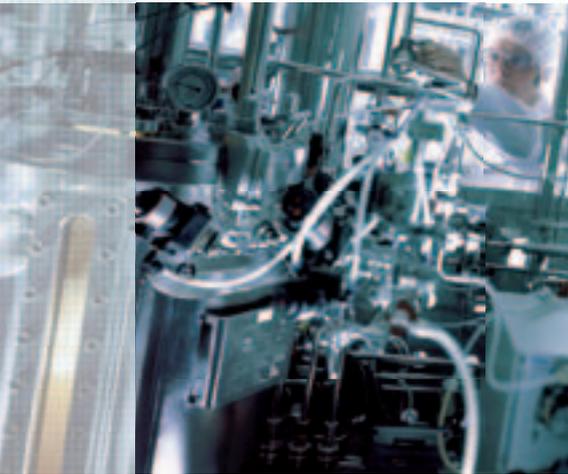
Biosimilars sind eine wichtige und relativ neue Untergruppe der Biopharmazeutika, die in diesem Handbuch als Arzneimittel definiert werden, welche mittels Biotechnologie in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden. Mit einer jährlichen Wachstumsrate von schätzungsweise bis zu 20 Prozent zählen Biopharmazeutika bereits zu den am schnellsten wachsenden Segmenten der Pharmaindustrie. Die Bedeutung dieser Arzneimittel für die Gesundheitsetats ebenso wie für die Pharmaindustrie und deren Erträge kann gar nicht zu hoch bewertet werden. Aktuell sind bereits mehr als

200 Biopharmazeutika auf dem Markt; etwa 300 weitere werden zur Zeit in **klinischen Prüfungen** untersucht.²

Nach Ablauf der jeweiligen **Patente** können Biopharmazeutika nicht nur vom Erstanbieter, sondern auch von anderen Unternehmen vermarktet werden. Diese neuen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel werden in Europa offiziell mit „Biosimilars“ bezeichnet, weshalb dieser Begriff im vorliegenden Handbuch durchgehend verwendet wird. Andere Bezeichnungen lauten, z. B. „ähnliche biologische Arzneimittel“, „Biosimilar-

ABB. 1: ÜBERBLICK ÜBER BIOPHARMAZEUTIKA UND DEREN UNTERGRUPPE DER BIOSIMILARS





Arzneimittel“ oder „Follow-on-Biologics“. Biosimilars stellen demnach eine Untergruppe der Biopharmazeutika dar, die hinsichtlich ihrer Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit mit den **Referenzprodukten** (Originalpräparat des Erstanbieters) gegen die sie getestet wurden, vergleichbar sind.

Biosimilars gestatten einen breiteren Zugang zu bezahlbarer medizinischer Versorgung. Dadurch sind sie mindestens ebenso bedeutsam wie die in den letzten Jahrzehnten entwickelten Generika. Der schon bei einer geringen Zahl verfügbarer kostengünstiger Biosimilars entstehende Wettbewerb wird in der EU Einsparungen von mehre-

ren Milliarden Euro im Jahr zur Folge haben. Längerfristig werden die Einsparungen durch Biosimilars, einschließlich biosimilarer monoklonaler Antikörper, künftig noch weitaus höher ausfallen. Seit die Änderung der regulatorischen Rahmenbedingungen der EU Ende 2005 die Einführung dieser Arzneimittelkategorie in Europa ermöglichte, sind in diesem neuen Bereich der Biotechnologie bereits große Fortschritte zu verzeichnen. Inzwischen haben 14 Biosimilars die Marktzulassung für Europa erhalten.

Biosimilars werden von der Europäischen Kommission in einem zentralen europäischen Verfahren zugelassen, das von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) überwacht wird. Der Begriff „Biosimilars“ stammt aus der EU-Gesetzgebung, die diesen Zulassungsprozess regelt. Wie für alle Arzneimittel gibt es auch für Biosimilars europäische Verordnungen und Richtlinien, um die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate zu gewährleisten. Qualität bedeutet in diesem Zusammenhang die Etablierung von Standards und Kontrollen für den gesamten Prozess der Herstellung, Aufbereitung und Verarbeitung des Arzneimittels. Entscheidende Aspekte sind dabei die

therapeutische Aktivität und Reinheit des Arzneimittels, die innerhalb der gleichen Grenzen liegen müssen, die für das Referenzprodukt gelten. Bei der Entwicklung von Biosimilars finden die neuesten analytischen und biotechnologischen Methoden Anwendung, von denen einige zum Zeitpunkt der Zulassung des betreffenden Referenzproduktes noch gar nicht zur Verfügung standen.

Für die Zulassung von Biosimilars muss nachgewiesen werden, dass sie genauso wirksam und sicher sind und die gleiche Qualität haben wie das Referenzprodukt des Erstanbieters.

Hierzu werden intensive Untersuchungen durchgeführt. Art und Umfang dieser Beurteilung werden von Fall zu Fall auf jedes Biosimilar und den in ihm enthaltenen Wirkstoff zugeschnitten.

Ist die Zulassung für ein Biosimilar erteilt, sorgt auch hier ein entsprechendes Kontroll- und Überwachungssystem für eine kontinuierliche Sicherheit des Arzneimittels. Im Rahmen der Arzneimittelüberwachung werden Daten zur Patientensicherheit gesammelt. Dazu zählen die routinemäßige Überwachung und spezielle Kontrollen gemäß **Risikomanagementplan (RMP)**.

Der Begriff „Biosimilars“ sollte ausschließlich zur Bezeichnung von biologisch hergestellten Nachfolgepräparaten verwendet werden, die nach Durchführung einer umfassenden Vergleichbarkeitsstudie („**Comparability Exercise**“) mit einem in der EU zugelassenen Referenzprodukt, gemäß den Anforderungen der EU oder anderen stark regulierten Märkten zugelassen worden sind.

Kostenträger können nun gemeinsam mit Ärzten und Apothekern dafür sorgen, dass die Verfügbarkeit und Bezahlbarkeit wichtiger Biosimilars für noch mehr Patienten erhöht wird. Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass die Arzneimittel von der EMA einer gründlichen wissenschaftlichen Untersuchung unterzogen und von der Europäischen Kommission als sichere und wirksame Arzneimittel zugelassen worden sind.



Die Bedeutung der Biosimilars

Seit mehr als 20 Jahren profitieren Patienten in der EU nun schon von den verfügbaren Biopharmazeutika. Diese Arzneimittel haben die Behandlung von bisher nur schwer zu therapierenden Krankheiten revolutioniert und dazu beigetragen, das Leben vieler Patienten zu verlängern und lebenswerter zu gestalten. Allerdings sind Biopharmazeutika sehr teuer. In vielen Fällen bleibt daher den Patienten in der EU, für die die Anwendung dieser Medikamente einen großen therapeutischen Nutzen bedeuten würde, der Zugang dazu verwehrt.

Einige Arzneimittelhersteller verfügen über die wissenschaftlichen Voraussetzungen zur Herstellung von Präparaten, die den Biopharmazeutika der Erstanbieter ähnlich sind. Sobald die entsprechenden Patente abgelaufen sind, können die Hersteller von Biosimilars diese preisgünstigeren Versionen von Biopharmazeutika den Patienten in Europa zur Verfügung stellen. Nach einem strengen Entwicklungsverfahren und einer rechtlich vorgeschriebenen Begutachtung werden diese Arzneimittel, da sie mit ihren Vorgängerpräparaten in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind, nun von der Europäischen Kommission zugelassen.

Für Patienten

Patienten in Europa haben Anspruch auf wirksame und finanzierbare Biopharmazeutika gegen schwere und schwerste Erkrankungen. Biosimilars können dazu dienen, den Zugang der Patienten zu vielen dieser biotechnologisch hergestellten Arzneimittel zu erleichtern. Die möglichen Einsparungen, mit denen durch die Einführung von

Biosimilars im EU-Gesundheitswesen zu rechnen ist, werden aller Voraussicht nach dazu führen, dass mehr Patienten mit dringend benötigten Medikamenten versorgt werden können. Außerdem können sich die Patienten darauf verlassen, dass diese Präparate von den gleichen wissenschaftlichen Behörden begutachtet und für Europa zugelassen worden sind, die auch die Vorgängerpräparate (d. h. die Referenzprodukte) zugelassen haben.

Informationen über Biosimilars sind bei zahlreichen Stellen wie z. B. der Europäischen Arzneimittelbehörde erhältlich, was die Diskussion mit den Kostenträgern zum therapeutischen Nutzen dieser Medikamente erleichtern dürfte.

Für Ärzte

Mit Biosimilars steht den Ärzten eine bezahlbare und therapeutisch gleichwertige Alternative zu den lebenswichtigen, aber teuren Referenzprodukten/Originalpräparaten zur Verfügung.

Das wissenschaftliche Prinzip der Entwicklung eines Biosimilars sind



sorgfältig durchgeführte Vergleichbarkeitsstudien hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit, deren Ziel es ist, die Ähnlichkeit des Biosimilars mit dem Referenzprodukt eines Erstanbieters nachzuweisen. Sobald solche Studien für ein bestimmtes Biosimilar erfolgreich abgeschlossen worden sind, gilt das für das entsprechende Referenzprodukt erstellte Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auch für das Biosimilar.

Nach erfolgreicher Prüfung des entsprechenden Antrages erteilt die Europäische Kommission die Marktulas-



biopharmazeutika



sung für die Europäische Union. Diese Zulassung basiert auf dem positiven wissenschaftlichen Gutachten der Europäischen Arzneimittelbehörde nach der Bewertung des eingereichten Datenpakets. Biosimilars werden also erst nach einer rechtlich vorgeschriebenen gründlichen und strengen Beurteilung der eingereichten Dossiers zugelassen, welches stets eine umfassende Prüfung der Vergleichbarkeit beinhaltet.

Biosimilars geben den Ärzten die Möglichkeit, zum Nutzen der Patienten hochwertige und dennoch kostengünstige Alternativpräparate zu verschreiben.

Für Apotheker

Apotheker stellen sicher, dass die vom Arzt verordneten Arzneimittel den richtigen Patienten zur richtigen Zeit zur Verfügung gestellt werden.

Apotheker müssen sachkundige Empfehlungen für die Anwendung von Biosimilars geben. Dabei können sie sich auf die auf der EMA-Webseite veröffentlichten umfangreichen Daten stützen und aufgrund der in der EU bestehenden strengen Zulassungssysteme

sicher sein, dass diese Arzneimittel die Vorgaben in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit erfüllen.

Für Kostenträger im Gesundheitswesen

Biosimilars bieten eine gleichwertige, aber kostengünstigere therapeutische Alternative zu den teuren Biopharmazeutika der Erstanbieter. Das bedeutet, dass mit gleichen Ressourcen mehr Patienten behandelt oder mit den durch den Einsatz von Biosimilars generierten Einsparungen andere Therapien finanziert werden können.

Dank der Biosimilars besteht die einzigartige Möglichkeit, die steigenden Kosten für Biopharmazeutika in Europa besser in den Griff zu bekommen. Ebenso wie generische Versionen

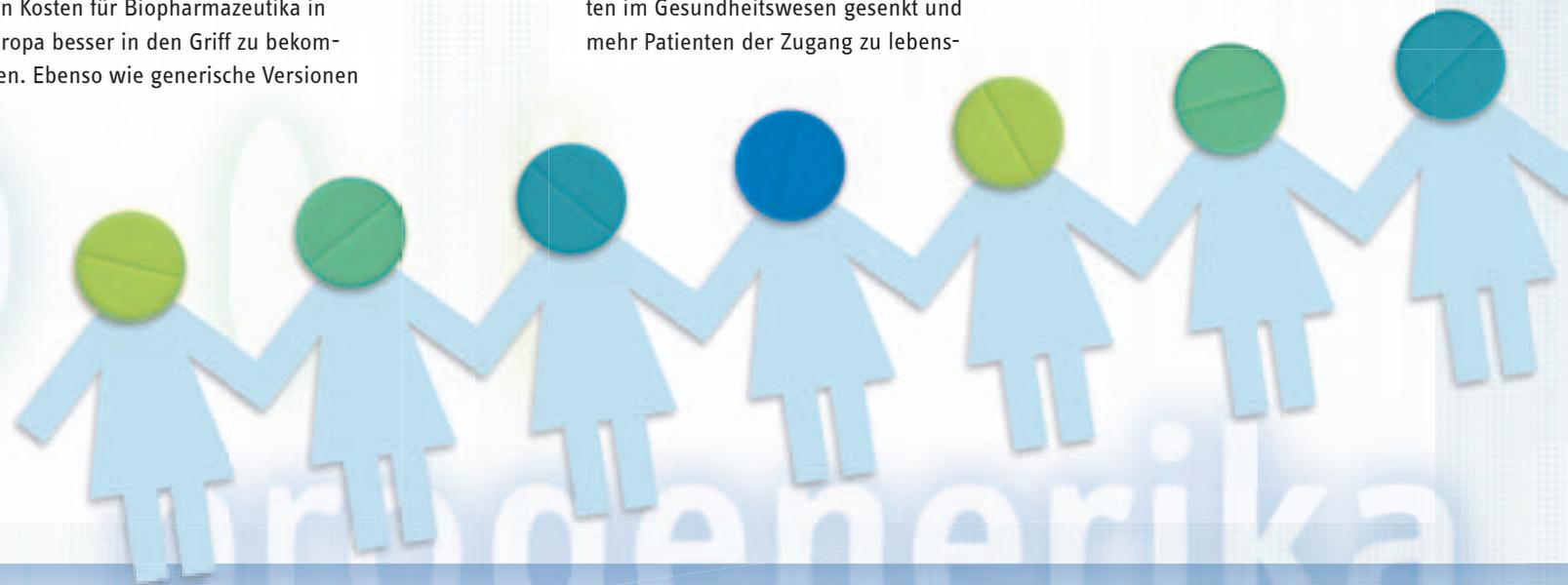
konventioneller, chemisch-synthetischer Medikamente in den Gesundheitssystemen der EU heutzutage sehr viel stärker verbreitet sind als zur Zeit ihrer Einführung in den 1980er Jahren, wird mit einer ähnlichen Entwicklung bei biosimilaren Versionen biopharmazeutischer Präparate gerechnet.

Für Politiker, Politikberater, politische Entscheidungsträger und Kostenträger im Gesundheitswesen

So wie konventionelle Generika für Wettbewerb auf dem nicht-biopharmazeutischen Markt sorgen, bringen Biosimilars zusätzlichen Wettbewerb auf den europäischen Biopharmazeutikamarkt. Dadurch können die Kosten im Gesundheitswesen gesenkt und mehr Patienten der Zugang zu lebens-

wichtigen Biopharmazeutika ermöglicht werden. Wettbewerb sorgt für weitere Innovationen in der europäischen Pharmaindustrie. Diese Vorteile sollten Politiker, Berater und Entscheidungsträger ermutigen, ihre bisherige Unterstützung für eine entsprechende Regulierung und rasche Markteinführung von Biosimilars in der EU weiter zu verfolgen.

Zwar ist die Europäische Arzneimittelbehörde die Zulassungsbehörde, die die wissenschaftliche Bewertung durchführt, doch rechtlich gesehen ist es die Europäische Kommission, die nach erfolgreicher Prüfung des Antrags eine europaweite Marktzulassung erteilt.





Gesundheitsökonomischer Nutzen von Biosimilars

Europäer können heute bis ins hohe Alter ein gesundes Leben führen und aktiv am gesellschaftlichen Leben teilnehmen. Die Kombination aus immer älter werdenden Menschen und niedrigen Geburtenraten

bringt jedoch auch große wirtschaftliche und gesellschaftliche Herausforderungen mit sich. Eine bessere Gesundheitsversorgung ist einer der Faktoren, durch die die Lebenserwartung in der EU im letzten

Jahrhundert gestiegen ist. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Lebenserwartung bis zum Jahr 2060 um 8,5 Jahre bei Männern und um 6,9 Jahre bei Frauen erhöhen wird, was ca. 20 bis 25 Lebensjahre nach der Pensionierung bedeutet.³

Angesicht der zunehmend älter werdenden Bevölkerung müssen die Mitgliedsstaaten der EU einen immer größeren Teil ihres Bruttoinlandsproduktes für die angemessene medizinische Versorgung aufwenden. Neue und innovative Therapien mit unbestreitbaren

Verbesserungen werden sowohl die Kosten weiter in die Höhe treiben als auch bei den Patienten immer höhere Erwartungen wecken. Die Ausgaben für das Gesundheitswesen haben in je-

dem Mitgliedsstaat der EU sehr hohe Priorität. Die Regierungen sehen sich vor die Aufgabe gestellt, den Patienten die beste und modernste Versorgung zu bieten und gleichzeitig die möglicherweise enormen Stei-

gerungen bei den damit verbundenen Kosten in Grenzen zu halten. **Arzneimittel** sind ein wichtiger und relevanter Bestandteil der Gesundheitsausgaben, und Kostenträger überall in der EU sind ständig auf der Suche nach Möglichkeiten, die Aufwendungen für Arzneimittel zu reduzieren.

Durch die Einführung qualitativ hochwertiger Generika konnten die Kosten des Gesundheitswesens in der EU in den letzten 25 Jahren deutlich gesenkt werden. Dank dieser preiswerteren Alternativen bei den kon-

ventionellen, chemisch-synthetischen Medikamenten können die Gesundheitsetats unter Kontrolle gehalten werden. Als Folge haben mehr Patienten nun einen einfacheren Zugang zu benötigten Medikamenten. In ähnlicher Art und Weise bieten heute Biosimilars Behandlungsalternativen zu vielen teuren Biopharmazeutika, was erhebliche Kosteneinsparungen ermöglicht.

Hochwertige Biosimilars geben den Regierungen die Möglichkeit, die Kosten einzudämmen und Einfluss auf die Verfügbarkeit von Biopharmazeutika zu nehmen. Würden Biosimilars in der EU als Ersatz nur für die sieben wichtigsten konventionellen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel eingesetzt,

könnten sich bei einer Preisminderung durch Biosimilars um beispielsweise 20 Prozent jährliche Einsparungen in Höhe von mehr als zwei Milliarden Euro ergeben.

Diese beachtlichen Vorteile von Biosimilars könnten allerdings nur dann zum Tragen kommen, wenn es Mechanismen gibt, die ihre Markteinführung erleichtern. Eine langsamere Einführung von Biosimilars in die klinische Praxis hätte zur Folge, dass die erwarteten Einsparungen in den Gesundheitsetats nicht realisiert werden könnten und insgesamt der Zugang zu Arzneimitteln möglicherweise zunehmend eingeschränkt würde.

Hochwertige Biosimilars ermöglichen es den Regierungen, die Kosten einzudämmen und Einfluss auf die Verfügbarkeit von Biopharmazeutika zu nehmen. Würden Biosimilars in der EU als Ersatz für nur sieben konventionelle biotechnologisch hergestellte Arzneimittel eingesetzt, könnten sich jährliche Einsparungen in Höhe von mehr als zwei Milliarden Euro ergeben. Ein breiterer Einsatz von Biosimilars trägt zur Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme in der EU bei.

progenerika



Verzeichnis der Biopharmazeutika, einschließlich Biosimilars

Biopharmazeutika gibt es mittlerweile seit mehr als 20 Jahren. Dazu zählen:

- Hormonpräparate, z. B. Somatotropin für Wachstumshormonstörungen, Erythropoietin gegen renale **Anämie** und andere Erkrankungen, Insulin gegen Diabetes
- Immunomodulatoren wie Beta-Interferon gegen Multiple Sklerose
- monoklonale Antikörper (MAB), die in erster Linie zur Behandlung von Krebs und Autoimmunkrankheiten zur Anwendung kommen
- Blutgerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII und IX gegen Bluterkrankungen wie Hämophilie
- Enzyme zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen, einschließlich Stoffwechselstörungen wie **Morbus Gaucher**
- Impfstoffe zur Prävention von Infektionskrankheiten wie Human-Papilloma-Virus (HPV)-Infektionen

Inzwischen verfügen auch andere Hersteller als die **Erstanbieterunternehmen** über die wissenschaftlichen Voraussetzungen, Biopharmazeutika zu produzieren, die den Originalpräparaten ähnlich sind. In der EU zugelassene Biosimilars sind mit ihren jeweiligen Referenzprodukten in Bezug auf ihre Qualität (Herstellungsmethoden und -kontrollen), Wirksamkeit (gewünschte Wirkung) und Sicherheit (Risiko-Nutzen-Analyse) verglichen worden. Dabei wurde der Nachweis erbracht, dass sie mit den Referenzprodukten vergleichbar sind. Ausführlichere Informationen über zugelassene Biosimilars sind in den Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichten (EPAR) zu finden, die auf den Webseiten der Europäischen Arzneimittelbehörde und der Europäischen Kommission veröffentlicht werden.

Der Begriff „Biosimilars“ sollte ausschließlich zur Bezeichnung von Präparaten verwendet werden, die nach einer umfassenden Vergleichbarkeitsstudie („Comparability Exercise“), wie sie in der EU oder auf anderen streng regulierten Märkten vorgeschrieben ist, zugelassen worden sind.

Übersicht über die von der EU-Kommission zugelassenen Biosimilars

Seit das Gesetz über Biosimilars in der EU in Kraft getreten ist, sind für viele derartige Arzneimittel, die unterschiedliche biologische Wirkstoffe enthalten, eine Zulassung erteilt worden. Dazu zählen Wachstumshormone (Wirkstoff: Somatotropin), Erythropoietin (Wirkstoff: Epoetin alfa, Epoetin zeta) und der Granulozytenkolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) (Wirkstoff: Filgrastim). Die fol-

gende Tabelle enthält eine vollständige Liste aller von der EU-Kommission bisher zugelassenen Biosimilars.

Angesichts der Vielzahl wissenschaftlicher Beratungen, die die EMA in den letzten Jahren durchgeführt hat, ist in den nächsten Jahren mit weiteren neuen Anträgen und Zulassungen für Biosimilars zu rechnen.

TABELLE 1: IN DER EU ZUGELASSENE BIOSIMILARS

Internationaler Freiname (INN) des Wirkstoffes	Inhaber der Marktzulassung	Zulassung von der Europäischen Kommission erteilt am	Markenname	Referenzprodukt
Somatotropin	Sandoz GmbH	12. April 2006	Omnitrope®	Genotropin®
	BioPartners GmbH	24. April 2006	Valtropin®	Humatrope®
Epoetin alfa	Sandoz GmbH	28. August 2007	Binocrit®	Erypo®/Eprex®
	Hexal AG	28. August 2007	Epoetin alfa HEXAL®	Erypo®/Eprex®
	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28. August 2007	Abseamed®	Erypo®/Eprex®
Epoetin zeta	STADA Arzneimittel AG	18. Dezember 2007	Silapo®	Erypo®/Eprex®
	Hospira UK Ltd.	18. Dezember 2007	Retacrit®	Erypo®/Eprex®
Filgrastim	Ratiopharm GmbH	15. September 2008	Ratiograstim®	Neupogen®
	Ratiopharm GmbH	15. September 2008	Filgrastim Ratio-pharm®	Neupogen®
	Teva Generics GmbH	15. September 2008	TevaGrastim®	Neupogen®
	CT Arzneimittel GmbH	15. September 2008	Biograstim®	Neupogen®
	Sandoz GmbH	6. Februar 2009	Zarzio®	Neupogen®
	Hexal AG	6. Februar 2009	Filgrastim HEXAL®	Neupogen®
	Hospira UK Ltd.	8. Juni 2010	Nivestim®	Neupogen®

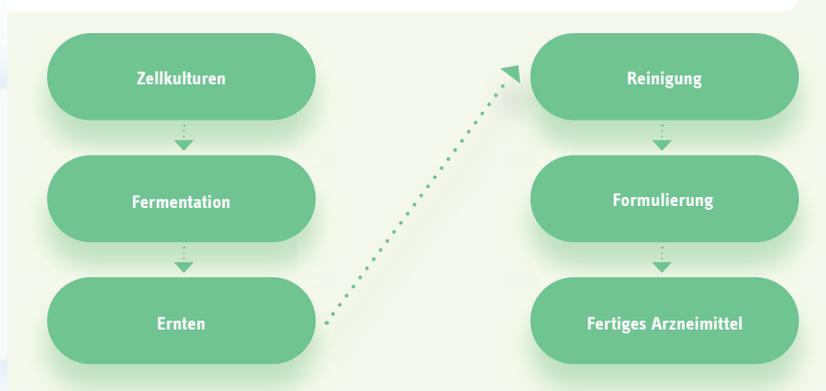


Wissenschaftliche und technologische Grundlagen für Biosimilars

Biopharmazeutika enthalten wesentlich größere **Moleküle** als konventionelle, chemisch-synthetische Arzneimittel. Jeder dieser Wirkstoffe besitzt eine Reihe von Eigenschaften, die natürlicherweise gewissen Schwankungen unterliegen. Dabei handelt es sich gewöhnlich um **Proteine oder Polypeptide** und **Polysaccharide**. Bei Proteinen und Peptiden betreffen die Schwankungen die „Form“ des Moleküls (Faltung) sowie Art und Länge der Zucker- oder Kohlenhydratgruppen, die an das Molekül gebunden sein können (**Glykosylierung**).

Alle Biopharmazeutika, Biosimilars eingeschlossen, werden aus biotechnologisch veränderten lebenden Organismen isoliert. Das Endprodukt muss von Tausenden anderer Moleküle, die in einer lebenden Zelle oder einem lebenden Organismus vorkommen, gereinigt werden. Dies stellt immense Anforderungen an den Herstellungsprozess, der auf hoch entwickelten und validierten Technologien beruht.

ABB. 2: STANDARDPRODUKTIONSABLAUF BEI DER HERSTELLUNG EINES BIOPHARMAZEUTIKUMS



Entwicklung von Biosimilars

Einführung in das Konzept der „biologischen Ähnlichkeit“: Das wissenschaftliche Konzept der Vergleichbarkeit

Das Grundprinzip der Entwicklung eines Biosimilars ist die Vergleichbarkeit mit dem Referenzprodukt. Dies ist kein neuer wissenschaftlicher Ansatz, der nur für Biosimilars gilt, sondern diese Vergleichbarkeit ist ein wesentliches Konzept, nach dem verschiedene Versionen eines jeden neuen, sich in der Entwicklung befindlichen biologischen Präparates miteinander verglichen werden. Dazu dienen sogenannte Vergleichs- oder Vergleichbarkeitsstudien. Die Daten aus diesen Studien werden für den Nachweis benötigt, dass sich die verschiedenen Versionen des in der Entwicklung befindlichen Produktes in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Denn nach der Erstzulassung eines Präparates durch die zuständigen Behörden kommt es nicht selten vor, dass der Herstellungsprozess im Laufe der Zeit Veränderungen ausgesetzt ist. In einem solchen Fall müssen die Hersteller nachweisen, dass trotz der Verände-

rungen die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels mit dem ursprünglichen Produkt weiterhin vergleichbar bleiben. Nach einem allgemeinen wissenschaftlichen Prinzip bedeutet Vergleichbarkeit nicht unbedingt, dass die vor und nach der Änderung hergestellten Produkte identisch sind. Vielmehr muss die Ähnlichkeit belegt werden. Die in der Vergleichbarkeitsstudie nachgewiesene Ähnlichkeit muss – zusammen mit dem vorhandenen Wissen – hinreichend vorhersehbar sein, damit gewährleistet wird, dass etwaige Unterschiede bei den Qualitätsmerkmalen keine negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Sicherheit des Arzneimittels haben.

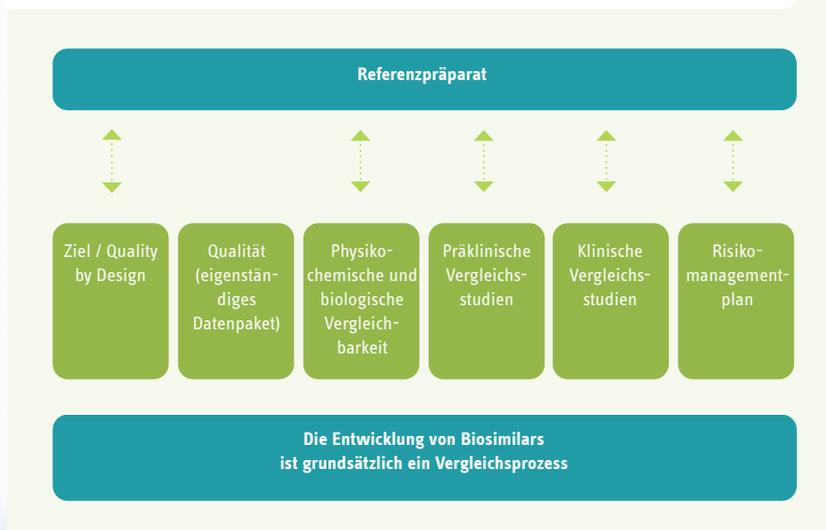
Das gleiche wissenschaftliche Prinzip der Vergleichbarkeit gilt für die Entwicklung eines Biosimilars, das dem Referenzprodukt in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit ähnlich sein muss, um für den EU-Markt zugelassen zu werden. Die für das Biosimilar und das Referenzprodukt erforderliche Ver-



gleichbarkeitsstudie ist kompliziert und schwierig, doch gibt es heute ausgereifte analytische Methoden und Validierungstechniken, die eine eingehende **Charakterisierung** dieser Präparate

gestatten. Zur Bestätigung der Vergleichbarkeit der Sicherheit und Wirksamkeit müssen außerdem wissenschaftlich fundierte präklinische und klinische Studien durchgeführt werden.

ABB. 3: DIE SÄULEN DER ENTWICKLUNG UND MARKTZULASSUNG EINES BIOSIMILARS



Die Schritte der Vergleichbarkeitsstudie

Die Entwicklung eines Biosimilars erfordert eine umfassende Produkt- und Verfahrensentwicklung sowie Vergleichbarkeitsstudien auf allen Entwicklungsebenen, d. h. hinsichtlich der Qualität und der präklinischen und klinischen Phase. Ziel ist es sicherzustellen, dass das Biosimilar in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit mit seinem Referenzprodukt übereinstimmt. Deshalb muss für die Vergleichbarkeitsstudie während des gesamten Entwicklungsprozesses des Biosimilars dasselbe Referenzprodukt verwendet werden.



Erster Schritt – Vergleichbarkeit der Qualität (physikalisch-chemische und biologische Vergleichbarkeit)

Hinsichtlich der Qualität kann das Entwicklungsprogramm Folgendes umfassen:

- Ein umfassendes Charakterisierungsprogramm zum Vergleich der physikalisch-chemischen und biologischen Qualitätsmerkmale, einschließlich der Reinheit des Biosimilars, mit dem Referenzprodukt. Dazu dient eine Vielzahl moderner analytischer

Verfahren, da kein einzelnes Verfahren alle Aspekte eines Produktes zu charakterisieren vermag.

- Sollten bei den Analysen erhebliche Unterschiede festgestellt werden, muss der Entwicklungsprozess so lange modifiziert werden, bis sich beide Produkte hinsichtlich ihrer Molekül- und Reinheitsprofile entsprechen.
- Diese Anpassungsprozesse durchlaufen alle Stadien des Herstellungs-



und Aufreinigungsprozesses, so dass das Biosimilar dem Referenzprodukt bei Einreichung der Zulassungsdokumentation in allen von der EMA geforderten Kriterien entspricht.

Zweiter Schritt – Vergleichbarkeit im präklinischen Bereich (präklinische Vergleichsstudien)

Bevor klinische Versuche mit Menschen durchgeführt werden, müssen Biosimilars ebenso wie andere Biopharmazeutika Gegenstand präklinischer Studien sein. Die präklinischen Daten eines Biosimilars werden in der Regel in einem in der EU vorgeschriebenen verkürzten Programm von *In-vitro*-Tests oder Tierstudien erhoben. Die präklinischen Studien umfassen gewöhnlich Toxizitätsprüfungen bei wiederholter Verabreichung, **pharmakokinetische (PK)** und **pharmakodynamische (PD)** Studien in einem relevanten Tiermodell sowie Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit. Die PK/PD-Parameter und deren vordefinierter Grad der Ähnlichkeit müssen wissenschaftlich begründet werden, um die Vergleichbarkeit mit dem Referenzprodukt zu stützen. Ziel dieser Studien ist es, die Vergleichbarkeit zu belegen oder mögliche Unter-

schiede zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt aufzudecken.

Dritter Schritt – Klinische Vergleichbarkeit (klinische Vergleichsstudien)

Klinische Studien sind bei der Entwicklung eines Biosimilars ihrem Wesen nach ebenfalls Vergleichsstudien. Aufgrund der bereits vorliegenden langjährigen klinischen Erfahrung mit der Anwendung des Referenzproduktes sind sie hier aber nicht in demselben Umfang erforderlich wie bei einem neuen Wirkstoff. Das Design des klinischen Entwicklungsprogrammes berücksichtigt die Art und die Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Anwendung sowie die Frage, wie vergleichbar das Profil des Biosimilars mit dem Referenzprodukt ist. Je stärker beide Profile übereinstimmen und je höher die in den Studien (z. B. Vergleichbarkeitsstudien zur Qualität, biologische Untersuchungen, Rezeptorbindungsstudien, Tierversuche) belegte Ähnlichkeit ist, umso eher können die Zulassungsstellen einem verkürzten klinischen Entwicklungsprogramm zustimmen. Wenn zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt eine

ABB. 4: VERGLEICHBARKEITSSTUDIE



grundlegende Vergleichbarkeit nachgewiesen worden ist, kann die mit dem Referenzprodukt, seiner Wirksamkeit und seinem Sicherheitsprofil gewonnene klinische Erfahrung zugrunde gelegt werden. Durch ein verkürztes klinisches Entwicklungsprogramm lassen sich unnötige Versuche an Menschen ausschließen und die sehr hohen Kosten im Zusammenhang mit klinischen Studien senken.

Eine klinisches Programm zur Prüfung der Vergleichbarkeit beginnt in der

Regel mit pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Studien. In einem weiteren Schritt können Vergleichbarkeitsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne von Schwere und Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen bei einer oder mehreren repräsentativen Indikationen folgen. Neben vergleichbarer Wirksamkeit muss ein gleichwertiges Sicherheitsprofil vorgelegt werden. Vergleichbarkeit des Immunogenitätsprofils von Biosimilar und Referenzprodukt ist ebenfalls Teil der klinischen Sicherheitsdaten.

Hauptzweck der Bewertung eines Biosimilars ist nicht die Beschreibung seines Nutzen-Risiko-Profiles per se, sondern die qualitative und quantitative Bewertung der Vergleichbarkeit (Ähnlichkeit) des Arzneimittels mit dem Referenzprodukt.



Extrapolation auf andere Indikationen

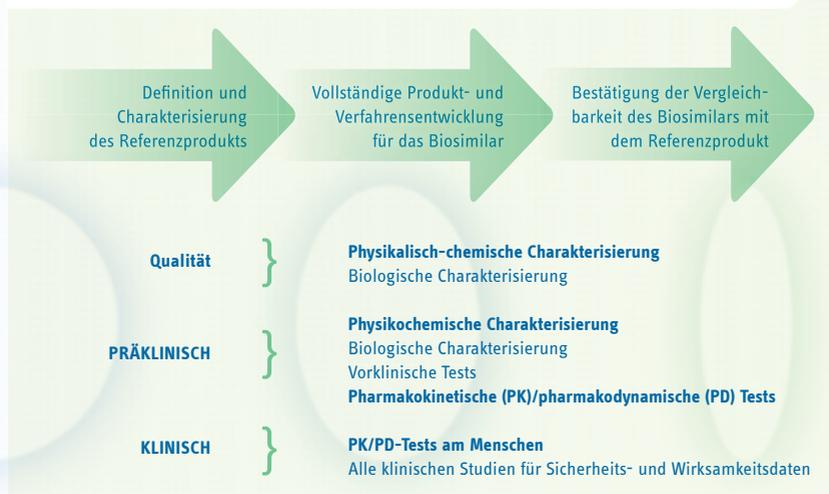
Biopharmazeutika werden oft für mehr als eine Indikation eingesetzt. Da der Wirkmechanismus bei diesen verschiedenen Indikationen häufig der gleiche ist, besteht die Möglichkeit, die für eine Indikation nachgewiesene klinische Ähnlichkeit auf andere Indikationen zu übertragen.

Diese Tatsache ist von den europäischen Zulassungsbehörden anerkannt worden. Deshalb wurde in den Rechtsrahmen für Biosimilars eine Bestim-

mung aufgenommen, die besagt, dass „es in bestimmten Fällen möglich sein kann, die bei einer Indikation belegte therapeutische Ähnlichkeit auf andere Indikationen des Referenzproduktes zu extrapolieren“⁵.

Wissenschaftliche Grundlage dieser Extrapolation ist die nachgewiesene grundlegende Vergleichbarkeit zwischen dem Biosimilar und dem Referenzprodukt hinsichtlich der Qualität. Das betrifft die Molekülstruktur und die

ABB. 5: ENTWICKLUNGSSTUFEN EINES BIOSIMILARS

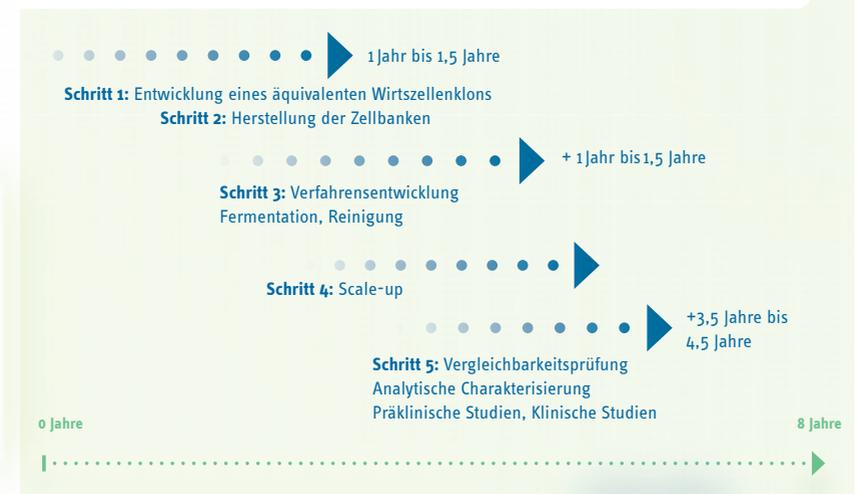


Funktionalität und muss zudem durch eine umfangreiche analytische Charakterisierung, entsprechende Rezeptorbindungsstudien, Bioassays und geeignete Tierversuche nachgewiesen werden, die mit dem Biosimilar und dem Referenzprodukt in einem stringenten Vergleichsverfahren durchgeführt werden müssen.

Erst wenn diese qualitative Vergleichbarkeit erreicht ist, darf das Dos-

sier für ein Biosimilar auf die durch die umfangreiche Erfahrung mit dem Referenzprodukt gewonnenen klinischen Daten verweisen. Folglich ist es wissenschaftlich gerechtfertigt, die klinische Erfahrung mit dem Biosimilar bei den getesteten Indikationen und in entsprechenden PK/PD-Studien auf andere Indikationen zu übertragen, für die das Referenzprodukt zugelassen ist – wenn der Wirkmechanismus für alle Indikationen der gleiche ist.

ABB. 6: ZEITLICHER RAHMEN FÜR DIE ENTWICKLUNG EINES BIOSIMILARS





Biosimilars entsprechen dem Referenzprodukt in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit.

Nicht alle Biopharmazeutika kommen zwangsläufig auch als Biosimilars auf den Markt. Wissenschaft und Technologie, die enorm hohen Entwicklungs-

und Produktionskosten sowie die Größe des Marktes (Zahl der Patienten) müssen von einem potenziellen Hersteller bedacht werden.

Qualitätssicherung bei der Herstellung von Biopharmazeutika

Sowohl Referenzprodukte der Erstanbieter als auch Biosimilars werden unter streng kontrollierten Bedingungen produziert. Dadurch wird sichergestellt, dass die Produkte gleichbleibend in der erforderlichen Qualität hergestellt werden. Dieses Konzept wird als „Gute Herstellungspraxis“ oder GMP (Good Manufacturing Practice) bezeichnet.

Um zu überprüfen, ob die vorgeschriebenen Herstellungsbedingungen wirklich vorliegen, werden in der Europäischen Union GMP-Inspektionen für

alle Biologischen Arzneimittel (sowohl Originalpräparate als auch Biosimilars) von der EMA koordiniert und von den nationalen Zulassungsbehörden durchgeführt.

Da die Entwicklung und Herstellung von Biosimilars ein ausgesprochen komplexes Vorhaben ist, ist ein hohes Maß an fachlicher Expertise und die Etablierung teurer technischer Voraussetzungen erforderlich. Damit trägt dieses Vorhaben ein erhebliches wirtschaftliches Risiko.

Biosimilars werden nach dem neuesten Stand der Technik hergestellt, so dass sie stets über die bestmögliche Qualität verfügen. Biosimilars sind in der Regel genauer untersucht als ihre Referenzprodukte zum Zulassungszeitpunkt zehn oder zwanzig Jahre zuvor.

Regulierung von Biosimilars Wissenschaftliche Richtlinien

Die EU ist weltweit die erste Region, die politische und rechtliche Rahmenbedingungen für die Zulassung von Biosimilars geschaffen hat. Zum ersten Mal wurde das Konzept eines „ähnlichen biologischen Arzneimittels“ im Jahre 2003 eingeführt. Mit der Verabschiedung des geänderten EU-Pharmarechts im Jahr 2004 wurde dieser Prozess weiterentwickelt⁶.

Auf der Grundlage dieses Rechtsrahmens gibt die EMA gemeinsam mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der Arbeitsgruppe Biotechnologie (BWP) und der Arbeitsgruppe für Biosimilars (BMWP) konkrete Richtlinien heraus, die sich mit allen Aspekten der Entwicklung, Produktion, Prüfung und Zulassung von Biosimilars befassen. Dies geschieht in Absprache mit

allen interessierten Parteien: nationale Zulassungsbehörden, wissenschaftliche Beratungsgruppen, Industrie, Ärzte und Patientengruppen.

Die ersten Richtlinien wurden 2005 und 2006 veröffentlicht und umfassen eine übergreifende sowie allgemeine Leitlinien zur Produktqualität, präklinischen und klinischen Fragen. Zudem gibt es produktspezifische Richtlinien, in denen die jeweiligen präklinischen und klinischen Anforderungen festgelegt sind.

Die EMA ist dabei weitere Richtlinien zu erarbeiten (eine ausführliche Liste aller Richtlinien findet sich im Anhang am Ende dieses Handbuches). Um der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung sowie der mit den An-

trägen auf Marktzulassung und den in Verkehr gebrachten Arzneimitteln gesammelten Erfahrung Rechnung zu tra-

gen, werden bereits bestehende Richtlinien im Laufe der Zeit immer wieder überarbeitet.

ABB. 7: SCHEMATISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE AKTUELLEN RICHTLINIEN FÜR BIOSIMILARS

RICHTLINIEN MIT RELEVANZ FÜR BIOSIMILARS

ÜBERGREIFENDE RICHTLINIEN FÜR BIOSIMILARS

Allgemeine Fragen
Qualität
Präklinische und Klinische Aspekte

PRODUKTSPEZIFISCHE RICHTLINIEN

Insulin

Somatropin

G-CSF

EPO

LMWH

IFN-alpha

FSH

IFN-beta

MAB

ANDERE RICHTLINIEN MIT RELEVANZ FÜR BIOSIMILARS

Vergleichbarkeit – Qualität
Vergleichbarkeit – Präklinische und Klinische Fragen
Immunogenität

Immunogenität

Im Gegensatz zu konventionellen Arzneimitteln besteht bei allen Biopharmazeutika potenziell viel eher die Möglichkeit, eine **Immunreaktion** auszulösen, weil es sich bei ihnen um Polypeptide oder Proteine handelt, die vom Immunsystem als fremd eingestuft werden könnten.

Immunogenität ist die Fähigkeit einer Substanz, eine unerwünschte **Immunantwort** herbeizuführen, die durch mehr als einen Faktor ausgelöst wird. Die immunologische Antwort ist komplex. Neben der Bildung von Antikörpern könnten andere Ereignisse wie T-Zell-Aktivierung oder Aktivierung der angeborenen Immunantwort zu einer unerwünschten Reaktion führen. Bei vielen Patienten hat eine solche Immunantwort keine klinischen Folgen. Es besteht jedoch die Möglichkeit allgemeiner Immunreaktionen, die Symptome einer Allergie oder gar **Anaphylaxie** hervorrufen können. Außerdem kann es zu einem Verlust der Wirkung des Medikamentes oder – in sehr seltenen Fällen – zu einer verstärkten Aktivität des Immunsystems kommen. Die Immunogenität kann durch Faktoren beeinflusst werden, die mit dem Arz-



neimittel selbst (einschließlich Herstellung oder **Formulierung**) oder aber mit der individuellen Konstitution eines Patienten, seiner Erkrankung (einschließlich Immunstatus von Krebspatienten) und der Behandlungsmethode (Verabreichungsart) zusammenhängen. Diese Faktoren werden bei der Entwicklung aller Biopharmazeutika – Biosimilars eingeschlossen – sorgfältig geprüft. Die Immunogenität von Biopharmazeutika lässt sich in präklinischen In-vitro- und Ex-vivo-Studien häufig nicht vollständig vorhersagen. Daher sind klinische Untersuchungen zur Immunogenität vor



und gelegentlich auch nach der Zulassung erforderlich.

Eine ausführliche Anleitung für die Bewertung der Immunogenität ist in einer Richtlinie enthalten, die speziell für biotechnologische therapeutische Proteine, einschließlich Biosimilars, erarbeitet wurde. Produktspezifische Anforderungen an die Bewertung der Immunogenität sind in den entsprechenden produktspezifischen Richtlinien für Biosimilars enthalten. Die Größe, Komplexität und Wirkungsweise monoklonaler Antikörper im Vergleich zu kleineren Biopharmazeutika (z. B. Epo-

etin) hat zur Erarbeitung einer eigenen Richtlinie geführt, die die mit diesem Typ von Arzneimitteln verbundene Immunogenität behandelt (siehe Tab. im Anhang).

Da die patientenspezifische Immunogenität gelegentlich erst nach langer Exposition und Anwendung in Erscheinung tritt, können nach Erteilung der Marktzulassung weitere systematische Immunogenitätsprüfungen erforderlich sein. Die Bewertung der Immunogenität kann Teil des Risikomanagementplans nach der Zulassung und der Arzneimittelüberwachung sein.

Die Europäische Union ist bei der Erarbeitung wissenschaftlicher Richtlinien für Biosimilars weiterhin weltweit führend.

Erteilung der Marktzulassung

Der Antrag auf Marktzulassung für ein Biopharmazeutikum muss bei der EMA eingereicht und im zentralen Verfahren geprüft werden. Dabei werden die Zulassungsunterlagen von zwei unabhängigen Teams aus zwei Mitgliedsstaaten sowie wissenschaftlichen Sachverständigen aus allen anderen Mitgliedsstaaten bewertet. Jeder nationale CHMP-Vertreter wird von weiteren nationalen Sachverständigen unterstützt, die ebenfalls angehört werden. Die Zulassungsbehörden der EU sind für ihre Kompetenz bei der Bewertung von Biopharmazeutika bekannt und verfügen über große Erfahrung in der Bewertung von Daten aus Vergleichbarkeitsstudien.

Die diesen Experten zur Verfügung gestellten Informationen aus den Zulassungsunterlagen enthalten ein Datenpaket, das gemäß den An-

forderungen in den entsprechenden wissenschaftlichen Richtlinien erstellt wurde. Wenn diese Daten als in allen Punkten zufriedenstellend bewertet werden, erhält das Biosimilar von der Europäischen Kommission die Marktzulassung. Erst dann ist es dem Unternehmen erlaubt, das Arzneimittel in der Europäischen Union (und den EEA/EFTA-Ländern Island, Liechtenstein und Norwegen) einzuführen.

Eine Zusammenfassung dieser Informationen und der Bewertung des Arzneimittels ist der Öffentlichkeit über die Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichte (EPAR) zugänglich. Diese Berichte werden von der Europäischen Arzneimittelbehörde erarbeitet und nach Erteilung der Marktzulassung durch die Europäische Kommission auf ihrer Website veröffentlicht.

Biosimilars durchlaufen in Europa - wie alle Biopharmazeutika - ein strenges regulatorisches und wissenschaftliches Begutachtungsverfahren, welches von denselben Sachverständigenausschüssen der Europäischen Arzneimittelbehörde erstellt wird, die auch jene für die Originalpräparate erstellen.

progenerika



TABELLE 2: INFORMATIONEN, DIE IN DEN DER EMA ÜBERMITTELTEN ZULASSUNGSDOSSIERIS ENTHALTEN SEIN MÜSSEN

Qualitätsdaten	<p>Die Qualität der Biosimilars muss die gleichen Anforderungen und Standards erfüllen wie das Referenzprodukt. Das Qualitätsdossier enthält alle für die Bestimmung der Qualität des Produktes erforderlichen Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitionen und Beschreibungen des Herstellungsprozesses und der damit verbundenen Kontrollprüfungen und Standards • Daten bezüglich der Konsistenz der Herstellung (Qualitätskontrolle des Prozesses) • Daten zu analytischen Tests (Molekülstruktur, therapeutische Aktivität und Reinheitsprofil/Verunreinigungen) • Daten zur Stabilität des Produktes <p>Die meisten o. g. Daten sind als umfassende Vergleichbarkeitsstudie mit dem Referenzprodukt vorzulegen.</p>
Präklinische Daten	<p>Das Dossier für Biosimilars enthält in der Regel präklinische Vergleichsdaten, deren Umfang vom Produkt abhängt und fallweise festgelegt wird. In der Regel sind folgende präklinische Versuche enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Kurzzeit-Toxizitätsprüfung bei wiederholter Verabreichung (gewöhnlich vier Wochen) • pharmakokinetische/pharmakodynamische Studien an einem relevanten Tiermodell • Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit
Klinische Daten	<p>Das Dossier für ein Biosimilar enthält in der Regel klinische Daten, die die Ergebnisse klinischer Prüfungen an Patienten und Probanden wiedergeben. Für die meisten Biosimilars werden umfangreiche Vergleichsstudien durchgeführt, die häufig mehrere Hundert Patienten einschließen.</p> <p>Unternehmen, die eine Zulassung beantragen, müssen alle Ergebnisse ihrer klinischen Prüfungen vorlegen, und zwar sowohl positive als auch negative.</p> <p>Klinische Daten zur Immunogenität sind erforderlich.</p>
Arzneimittelüberwachung	<p>Zusammen mit den Zulassungsunterlagen muss ein Risikomanagementplan eingereicht werden. Dieser Plan enthält eine ausführliche Beschreibung des Risikomanagementsystems des Unternehmens und legt dar, was über die Sicherheit des Arzneimittels bekannt ist und wie der Hersteller das Arzneimittel weiter beobachten, potenzielle oder bekannte Wissenslücken schließen und Maßnahmen zur Verhinderung oder Minimierung eines Risikos des Arzneimittels ergreifen wird.</p> <p>Der Risikomanagementplan beschreibt ferner die routinemäßige Arzneimittelüberwachung, die die regelmäßige Vorlage aktualisierter Sicherheitsberichte (PSURs) zum Arzneimittel verlangt.</p>

Einführung von Biosimilars in die klinische Praxis

Arzneimittelüberwachung

Alle europäischen Pharmaunternehmen sind gesetzlich verpflichtet, die Verwendung und Wirkungen ihrer Arzneimittel ständig zu überwachen. Sie müssen über Systeme verfügen, die alle **Nebenwirkungen** oder sonstigen Probleme mit dem Arzneimittel erkennen, erfassen, bewerten und publik machen. Die entsprechenden Aktivitäten und deren wissenschaftlicher Hintergrund werden als Arzneimittelüberwachung oder Pharmakovigilanz bezeichnet.

Wie bei jedem neuen Arzneimittel muss das Unternehmen einen Risikomanagementplan (RMP) vorlegen, in dem das eigene Risikomanagementsystem ausführlich beschrieben ist. Dieser Plan muss von der Europäischen Arzneimittelbehörde genehmigt werden und ist Teil der Marktzulassung. Im RMP ist festgehalten, was über die Sicherheit des Arzneimittels bekannt ist und wie der Hersteller dieses weiter überwachen, potenzielle oder bekannte Informationslücken schließen und Maßnahmen zur Verhinderung oder Minimierung von Risiken ergreifen

wird. Dieser RMP wird nach Zulassung des Arzneimittels im EPAR veröffentlicht und muss während der gesamten Laufzeit seiner Zulassung regelmäßig aktualisiert werden.

Sobald Arzneimittel auf den Markt gebracht werden, müssen die Unternehmen periodische Sicherheitsberichte, sog. PSURs (periodic safety update reports) vorlegen. Zweck dieser Berichte ist es, eventuelle Veränderungen beim Risiko-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels zu erkennen. Gelegentlich sind zusätzlich **Studien zum Nachweis der Sicherheit nach der Zulassung**, sog. Post-Authorisation Safety Studies (PASS) erforderlich.

Im Zusammenhang mit Berichten zu Arzneimittel-Nebenwirkungen ist bei allen Biopharmazeutika die eindeutige Identifizierung des Arzneimittels hinsichtlich seiner Herstellung sehr wichtig. Daher verlangt das EU-Recht, dass jeder Bericht über Nebenwirkungen den Namen des betreffenden Arzneimittels sowie die Chargennummer enthalten muss. Das ermöglicht die Zuordnung einer vermuteten Nebenwirkung zum richtigen Biopharmazeutikum.



Das neue europäische Pharmakovigilanzrecht sieht zudem vor, dass die Zusammenfassung der Produktmerkmale und die Patienteninformation für alle Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff und alle neuen biologischen Arzneimittel, einschließlich neuer Biosimilars, mit einem schwarzen Symbol und einer Aufforderung, alle Nebenwirkungen zu melden, zu versehen ist.

Die Europäische Arzneimittelbehörde ist auch für die Entwicklung und Pflege der EU-Datenbank **EudraVigilance** verantwortlich. EudraVigilance ist ein Datenverarbeitungsnetzwerk

Für alle Biopharmazeutika, Biosimilars eingeschlossen, gelten dieselben Pharmakovigilanzregeln. Außerdem müssen Meldungen über Arzneimittel-Nebenwirkungen Namen und Chargennummer des biotechnologisch hergestellten Arzneimittels enthalten.

Identifizierung

Das Arzneimittelrecht der EU schreibt vor, dass jedes Arzneimittel entweder durch einen frei erfundenen Eigennamen, durch einen Markennamen oder durch die Bezeichnung des Wirkstoffes zusammen mit dem Namen des Un-

ternehmens erkennbar ist. Diese Regelung gilt auch für Biosimilars. Folglich ist jedes Biosimilar durch seinen individuellen Namen, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA offiziell genehmigt werden muss, eindeutig identifizierbar.

ternehmens erkennbar ist. Diese Regelung gilt auch für Biosimilars. Folglich ist jedes Biosimilar durch seinen individuellen Namen, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA offiziell genehmigt werden muss, eindeutig identifizierbar.

Die ersten beiden in Europa zugelassenen Biosimilars haben erfundene Namen (Omnitrope® und Valtropin®). Beide enthalten denselben Wirkstoff mit der wissenschaftlichen Bezeichnung Somatotropin. Der wissenschaftliche Name wird als INN (International Non-proprietary Name) oder generischer Name bezeichnet. Im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung des Biosimilars wird auch der INN von der EMA genehmigt.

Der Name eines Arzneimittels ist für seine eindeutige Identifizierung, seine sichere Verschreibung und Abgabe sowie für die Überwachung seiner gefahrlosen Anwendung während der gesamten Laufzeit der Zulassung äußerst wichtig.

Jedes Biosimilar kann durch seinen individuellen Namen eindeutig identifiziert werden.

Austauschbarkeit

Austauschbarkeit von Arzneimitteln bedeutet, ein Arzneimittel in einem gegebenen klinischen Umfeld auf Initiative oder mit Zustimmung des

Das neue europäische Pharmakovigilanzrecht enthält auch eine Bestimmung bezüglich der Identifizierung eines biologischen Produktes. Diese verpflichtet die Mitgliedsstaaten dazu, dass sämtliche biologische Arzneimittel, die in ihrem Hoheitsgebiet verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und über deren Nebenwirkungen Berichte vorliegen, durch das Sammeln von Informationen und gegebenenfalls durch Folgemaßnahmen zu den Berichten identifiziert werden können.

Um ihre Arzneimittel jederzeit rückverfolgen zu können, nutzen alle Hersteller von Pharmazeutika und Biopharmazeutika eine Vielzahl von Maßnahmen wie eindeutige Beschriftung, Chargennummern und Verpackung.

verschreibenden Arztes durch ein anderes gleichwertiges Produkt zu ersetzen. Ein Arzneimittel gilt als austauschbar, wenn es für ein anderes therapeutisch gleichwertiges Arzneimittel verabreicht oder abgegeben



werden kann. Die im EPAR veröffentlichten wissenschaftlichen Zulassungsdaten sollen den verschreibenden Ärzten die Entscheidung erleichtern, ob die betreffenden Arzneimittel austauschbar sind.

Im Zusammenhang mit der Austauschbarkeit ist Folgendes zu beachten: Wenn ein Erstanbieterunternehmen den Herstellungsprozess für ein bestehendes Arzneimittel verändert, wird weiterhin von einer Austauschbarkeit der Produkte vor und nach der Veränderung ausgegangen, falls die Änderung durch entsprechende Vergleichbarkeitsdaten gestützt wird. Aus Gründen der wissenschaftlichen Konsistenz sollte bei Biosimilars die gleiche Vorgehensweise angewandt werden.

Austauschbarkeit von Arzneimitteln bedeutet, ein Arzneimittel in einem gegebenen klinischen Umfeld auf Initiative oder mit Zustimmung des verschreibenden Arztes durch ein anderes gleichwertiges Produkt zu ersetzen.

Es ist wichtig, immer wieder zu betonen, dass Biosimilars ihrem Referenzprodukt in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit entsprechen. Damit die Posologie (Dosierungsempfehlung) des Referenzproduktes übernommen werden kann, muss in der Regel die therapeutische Äquivalenz nachgewiesen werden.⁸

Die umfangreichen Vergleichbarkeitsdaten sowie die nach der Markteinführung erhobenen Daten werden daher zeigen, dass bei einem Wechsel vom Referenzprodukt zum Biosimilar die Sicherheit und Wirksamkeit bei gleicher Dosierung erhalten bleiben.

Substitution

Substitution bedeutet, dass der Apotheker ein Arzneimittel anstelle eines anderen gleichwertigen und austauschbaren Arzneimittels abgibt, ohne mit dem verschreibenden Arzt Rücksprache halten zu müssen („Autidem“). „Automatische Substitution“ bedeutet, dass der Apotheker nach nationalen oder lokalen Vorschriften verpflichtet ist, ein Arzneimittel anstelle eines anderen gleichwertigen

und austauschbaren Arzneimittels abzugeben. Substitution wird durch nationale Gesetze geregelt, die von Land zu Land unterschiedlich sind und diverse wissenschaftliche und nicht wissenschaftliche Faktoren berücksichtigen.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Handbuchs (2010) findet eine automatische Substitution bei Biopharmazeutika, einschließlich Biosimilars, in der EU nicht statt.

Substitution bedeutet, dass der Apotheker ein Arzneimittel anstelle eines anderen gleichwertigen und austauschbaren Arzneimittels abgibt, ohne mit dem verschreibenden Arzt Rücksprache halten zu müssen.

Automatische Substitution bedeutet, dass der Apotheker nach nationalen oder lokalen Vorschriften verpflichtet ist, ein Arzneimittel anstelle eines anderen gleichwertigen und austauschbaren Arzneimittels abzugeben.



Die Zukunft und Weiterentwicklung von Biosimilars

Der europäische Rechtsrahmen für Biosimilars wird stetig erweitert

Folgende Richtlinien (RL) sind 2010 für Stellungnahmen veröffentlicht worden:

- RL zu biologisch ähnlichen Arzneimitteln, die das rekombinante folli-

- RL zu biologisch ähnlichen Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper enthalten
- RL zu biologisch ähnlichen Arzneimitteln, die Beta-Interferon enthalten

In dem Maße, in dem sich die Biotechnologie in schnellen Zügen weiterentwickelt und die Erfahrung mit der Anwendung von Biosimilars wächst, wird auch der europäische Rechtsrahmen dafür immer umfangreicher.

Biosimilare monoklonale Antikörper: der nächste Meilenstein

Therapeutische monoklonale Antikörper (MAB) wurden zum ersten Mal in den 1970er und 1980er Jahren entwickelt und bilden mittlerweile eine sehr wichtige Klasse der Biopharmazeutika. Mit ihnen können viele Krankheiten ins Visier genommen und geheilt werden (u. a. Krebs, rheumatoide Arthri-

tis, Multiple Sklerose und andere ernste Erkrankungen, denen vermutlich eine Immunschwäche zugrunde liegt).

Monoklonale Antikörper sind hoch spezifische Antikörperproteine, die aus einem einzigen Immunzellenklon produziert werden. Das erlaubt eine sehr spezifische Zielbindung, so dass die entstehenden Produkte ein genau definiertes Ziel haben.

TABELLE 3: BEISPIELE FÜR DERZEIT ZUGELASSENE MONOKLONALE ANTIKÖRPER

Handelsname	INN des Wirkstoffes	Funktion oder Ziel	Klinische Anwendung (Beispiele)
Mabthera/Rituxan®	Rituximab	Anti-CD20	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, rheumatoide Arthritis
Avastin®	Bevacizumab	Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)	Kolorektalkrebs, Lungenkrebs
Erbitux®	Cetuximab	Anti-EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)	Kolorektalkrebs, Hals- und Kopfkrebs
Vectibix®	Panitumumab	Anti-EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)	Kolorektalkrebs
Campath®	Alemtuzumab	Anti-CD52	chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL)
Herceptin®	Trastuzumab	Anti-HER2	Brustkrebs
Humira®	Adalimumab	Anti-TNF α	rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn
Enbrel®	Etanercept	Anti-TNF α	rheumatoide Arthritis, Psoriasis
Remicade®	Infliximab	Anti-TNF α	rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis
Simulect®	Basiliximab	Anti-IL2-Rezeptor	Transplantatabstoßung
Zenapax®	Daclizumab	Anti-IL2-Rezeptor	Transplantatabstoßung
Xolair®	Omalizumab	Anti-IgE	Asthma
Tysabri®	Natalizumab	Anti- α 4-Integrin	Multiple Sklerose
Lucentis®	Ranibizumab	Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)	Makuladegeneration
Synagis®	Palivizumab	Anti-RSV (respiratorisches Synzytialvirus)	RSV-Infektion



Bei der Entwicklung einer biosimilaren Version eines bestehenden therapeutischen MAB müssen alle Strukturmerkmale des Referenzproduktes, d. h. Peptidkette, strukturelle Faltung, Reinheit und Glykosylierungsprofil, berücksichtigt, überprüft, validiert und reproduziert werden. Dafür stehen bereits umfangreiche analytische, biologische und verfahrenstechnische Mittel zur Verfügung, mit denen der Herstellungsprozess und schließlich die Bestimmung der Vergleichbarkeit zwischen dem biosimilaren MAB und dem Referenzprodukt optimiert werden können.

Der derzeitige Wissensstand der europäischen Zulassungsbehörden und der Europäischen Arzneimittelbehörde bezüglich einer soliden wissenschaftlichen Bewertung basiert auf den Erfahrungen, die aus der Prüfung und Beurteilung zahlreicher MAB-Originalprodukte, im Laufe der Zeit vorgenommenen Produktionsänderungen und biosimilaren Anwendungen gewonnen wurden. Die geltenden übergreifenden EU-Richtlinien für Biosimilars sind auch auf die Entwicklung biosimilarer MAB anwendbar. Darüber hinaus werden derzeit spezielle Richtlinien für biosimilare monoklonale Antikörper erarbeitet.

„Biosimilars in Deutschland – Entwicklung am Scheideweg“

Biopharmazeutika sind Substanzen, die in einem modernen High-Tech-Verfahren und nach höchsten Reinheits- und Qualitätsanforderungen hergestellt werden. Sie spielen in der Patientenversorgung eine immer größere Rolle. Mit ihnen gehen Therapiefortschritte bei ernsten und lebensbedrohlichen Erkrankungen wie z. B. Krebs, Multipler Sklerose und Wachstumsstörungen einher. Biopharmazeutika stellen aber auch einen dynamisch wachsenden Anteil an den Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung dar.

Gerade im Bereich der Onkologie haben die sehr hohen Jahrestherapiekosten von 30.000 – 60.000 € zu Diskussionen über die Nachhaltigkeit der Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung geführt. Angesichts dieser Diskussion, des medizinischen Bedarfs und knapper Ressourcen bei den Krankenkassen erlangen die Biosimilars in Deutschland eine immer größere Bedeutung. Denn nach Ablauf der jeweiligen Patente bzw. des Unterlagentumschutzes können Biopharmazeutika nicht nur vom Erstanbieter, sondern auch von anderen Unternehmen pro-

duziert und vermarktet werden. Diese neuen biotechnologischen Arzneimittel werden in Europa offiziell mit „Biosimilars“ bezeichnet.

Ähnlich wie bei Generika verliert der Erstanbieter erst durch die Existenz von Biosimilars sein Monopol. Das wiederum ist die Voraussetzung für echten Preiswettbewerb. Und echter Preiswettbewerb ist gut für die Patienten, die so erst Zugang zu dieser modernen Versorgung bekommen, gut für die Budgets der Krankenkassen und damit gut für das gesamte Gesundheitssystem, da für den gleichen Mitteleinsatz mehr Patienten versorgt werden können.

Also alles im Lot?

Leider nein. Denn Wettbewerb braucht faire Rahmenbedingungen. Und die sind in Deutschland insbesondere bei den Biosimilars nicht gegeben. Darauf haben jüngst die Professoren Glaeske, Wille, Ludwig et al. in ihrem Onkologie-Gutachten, das sie dem Bundesgesundheitsministerium (BMG) Anfang 2011 übergeben haben, in großer Klar-



progenerika



heit aufmerksam gemacht: „Die Einführung von kostensenkenden Biosimilars wird durch Markteintrittsbarrieren und missbräuchliche Preispolitiken von Originalherstellern, die die Preise der Biosimilars unterbieten, gefährdet. Als Folge könnten Hersteller von einer Investition in Biosimilars absehen. Auch die Möglichkeit von Rabattverträgen für patentierte Arzneimittel zum Zweck der Absatzsicherung nach Ablauf des Patents und staatliche Regulierungen, wie Festbeträge, stellen Hindernisse für die Markteinführung von Biosimilars dar, da sie zum Angleich der Preise von Originalpräparaten und Biosimilars führen“.⁹

Damit sind die Markteintrittsbarrieren für Biosimilars in Deutschland treffend beschrieben.

Der Markteintritt und die Marktdurchdringung von Biosimilars sowie echter Preiswettbewerb werden durch Rabattverträge des Erstanbieters über den Patenablauf hinaus verwehrt oder zumindest massiv behindert. Dadurch werden die Biosimilars-Anbieter von relevanten Teilmärkten der Gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen. Eine geringe Anzahl von Anbietern ist aber das Gegenteil von

Wettbewerb. Für die gesamte Gesetzliche Krankenversicherung führt geringerer Preiswettbewerb zwangsläufig zu geringeren Einsparpotentialen und steigenden Arzneimittelausgaben.

Die BMG-Gutachter verweisen aber auch zu Recht auf das Thema Festbeträge. Denn welcher Biosimilaranbieter soll das hohe unternehmerische Risiko der Entwicklung dieser High-Tech-Arzneimittel auf sich nehmen, wenn er unmittelbar nach Markteintritt dem Festbetragsregime unterworfen wird, was de facto zu einer Angleichung der Preise von Erstanbieter und Biosimilar führt.

Bleibt zu fragen, wie sich diese Entwicklungen auf die Patientenversorgung mit Biosimilars auswirken. Hier erkennt man schnell: Diese Praxis zeigt erkennbar Wirkung. Stieg die Anzahl der Verordnungen von Biosimilars seit dem Erscheinen des ersten Biosimilar-Handbuchs von Pro Generika im Jahr 2008 bis 2009 an, so ist sie im Zeitraum von 2009 bis 2010 sogar rückläufig. Parallel verlief das Abschmelzen der Anzahl der Verordnungen des patentfreien Erstanbieters im selben Zeitraum deutlich langsamer.

Dabei sind die Perspektiven für eine nachhaltige Versorgung der Patienten mit Biosimilars in Deutschland insgesamt gut: Denn in den kommenden Jahren werden viele umsatzstarke Biopharmazeutika, z. B. zur Behandlung von Rheuma- oder Krebserkrankten, ihren Patentschutz verlieren. Das kann den Biosimilars in Deutschland die entscheidenden Impulse geben – und mit ihnen auch dem Wettbewerb.

Damit könnte ein breiterer Zugang der Patienten zur Versorgung mit Biosimilars ermöglicht und die Einsparungen für die Gesetzliche Krankenversicherung generiert werden. Beides wird aber in Deutschland nur zu haben sein, wenn wir heute die Weichen richtig stellen: Pro nachhaltigem Wettbewerb, pro Biosimilars.





Rechtsrahmen für Biosimilars außerhalb der EU

Aufgrund seiner hohen Maßstäbe in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit eignet sich der europäische Rechtsrahmen ausgezeichnet als Modell für andere Länder. Er hat dabei den wesentlichen Vorteil, dass er etwaige Patentstreitigkeiten von den Zulassungsverfahren trennt. Dadurch werden kostengünstige Biosimilars schon frühzeitig allgemein zugänglich.

Dieser europäische Rechtsrahmen diente bereits mehreren Ländern weltweit als Vorbild. In Australien wurde der EU-Rechtsrahmen für Biosimilars 2006 direkt übernommen. Die im März 2009 in Japan veröffentlichten Leitlinien orientieren sich ebenfalls am europäischen Beispiel und geben eindeutige Anweisungen für die Entwicklung und Zulassung dieser Arzneimittelgruppe.

Im März 2010 wurden in Kanada Leitlinien für Biosimilars fertiggestellt und veröffentlicht. Dabei ist das erste Biosimilar dort bereits 2009 auf der Grundlage des Leitlinienentwurfs zugelassen worden. In den USA wurde im Jahr 2009 ein Gesetz über Preiswettbewerb und Innovation bei Biologika (BPCI Act) verabschiedet, das ein verkürztes Zulassungsverfahren für biologische Arzneimittel zulässt, bei denen eine „hohe Ähnlichkeit“ (Biosimilarität) oder Austauschbarkeit mit einem von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassenen biologischen Arzneimittel nachgewiesen ist. Dieses Zulassungsverfahren für Biosimilars ist auch in das im März 2010 in den USA verabschiedete Gesetz über Patientenschutz und bezahlbare Arzneimittel (PPACA) eingegangen.

Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und einer besseren Verfügbarkeit hochwertiger Arzneimittel ist es notwendig, weltweit Einigkeit hinsichtlich der Kriterien und Richtlinien für Biosimilars zu erzielen.

WHO-Leitlinie

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat im April 2010 die endgültige Fassung ihrer Leitlinie für Biosimilars veröffentlicht¹⁰, die im Wesentlichen den gleichen wissenschaftlichen Prinzipien folgt wie die EU-Leitlinien. Zweck dieses Dokumentes ist es, global akzeptable Grundsätze für verkürzte Zulassungsverfahren für Biosimilars mit garantierter Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit festzuschreiben. Diese Leit-

linie kann weltweit entweder komplett oder teilweise von nationalen Zulassungsbehörden übernommen werden oder aber als Grundlage für die Erarbeitung eigener nationaler Zulassungsregularien dienen. Ein global geltender Rechtsrahmen für Biosimilars könnte die öffentliche Gesundheit und den Zugang der Patienten zu diesen Arzneimitteln enorm verbessern.

Die WHO-Leitlinie folgt im Wesentlichen denselben wissenschaftlichen Prinzipien wie die EU-Leitlinien.

Weitere Informationen

Weitergehende Informationen zu den in diesem Handbuch angesprochenen Themen finden Sie unter folgenden Links:

TABELLE 4: NÜTZLICHE WEBLINKS

Europäische Arzneimittelbehörde (EMA)	http://www.ema.europa.eu
Weltgesundheitsorganisation (WHO)	http://www.who.int/en
Europäische Kommission, Generaldirektion Unternehmen und Industrie	http://ec.europa.eu/enterprise/index_en.htm
Europäische Kommission, Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz	http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm
Europäischer Generikaverband (EGA)	http://www.egagenerics.com

Sponsoren und Autoren des EGA-Handbuches

Das Handbuch wurde von folgenden Mitgliedern der European Biopharmaceuticals Group (EBG), einer eigenständigen Gruppe des Europäischen Generikaverbandes (EGA), in Auftrag gegeben und finanziert:

- BioGenerix AG www.biogenerix.com
- Gedeon Richter Plc. www.richter.hu/EN
- Hospira Inc. www.hospira.com
- Mylan Inc. www.mylan.com

- Sandoz International GmbH www.sandoz.com
- STADA Arzneimittel AG www.stada.de
- Teva Pharmaceuticals Europe B. V. www.tevapharm.com

Vorsitzende des Redaktionsausschusses: Dr. Sandy Eisen (Teva Pharmaceuticals Europe B. V.)

Firmenvertreter im Redaktionsausschuss des EGA-EBG-Handbuches: Dr. Ildiko Aradi (Gedeon Richter Plc.), Paul Greenland und Rodeina Chaland (Hospira Inc.), Dr. Sandy Eisen und Bram van Dijck (Teva Pharmaceuticals Europe B. V.), Dr. Erich Kohler (Bio-Generix AG), Dr. Dieter Moecke (STADA

Arzneimittel AG), Dr. Rasmus Rojkjaer (Mylan Inc.) und Ingrid Schwarzenberger (Sandoz GmbH).

Mitarbeit und Koordination der EGA-EBG: Suzette Kox, Senior Director Scientific Affairs EGA, Brüssel, Belgien

Haftungsausschluss EGA-Handbuch

Die Informationen in diesem Handbuch geben die Ansichten der oben aufgeführten Mitglieder der EGA-EBG wieder und stellen somit nicht die offizielle

Meinung der EMA oder anderer Zulassungsbehörden oder deren Ausschüsse oder Arbeitsgruppen dar.

Bearbeitung deutsche Fassung

- Claudia Blech, Übersetzung
- Prof. Dr. Marietta Kaszkin-Bettag, PharmaLex GmbH
- Dr. Dieter Moecke, STADA Arzneimittel AG
- Ingrid Schwarzenberger, Sandoz GmbH

Haftungsausschluss deutsche Fassung

Die Informationen in diesem Handbuch geben die Ansichten der oben aufgeführten Mitarbeiter und Mitglieder von Pro Generika wieder und stellen somit

nicht die offizielle Meinung der EMA oder anderer Zulassungsbehörden oder deren Ausschüsse oder Arbeitsgruppen dar.

Glossar

Anämie:

Geringe Anzahl an roten Blutkörperchen

Anaphylaxie:

Akute und schwere allergische Reaktion beim Menschen

Aut idem:

Lat. „oder ein Gleiches“: Dieser Hinweis wird vom Arzt auf einem Rezept vermerkt, wenn er dem Apotheker signalisieren will, dass der Austausch des genannten Arzneimittels durch ein anderes Präparat mit gleichem Wirkstoff, aber anderem Namen möglich ist (Substitution).

Arzneimittelüberwachung (Pharmakovigilanz):

Wissenschaft und Tätigkeit, die zur Entdeckung und Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen von auf den Markt gebrachten Arzneimitteln dient

Austauschbarkeit:

Ersetzen eines Arzneimittels in einem gegebenen klinischen Umfeld durch ein anderes gleichwertiges Produkt; Ein Arzneimittel gilt als austausch-

bar, wenn es für ein anderes, klinisch gleichwertiges Arzneimittel verabreicht oder ausgegeben werden kann.

Biologische Ähnlichkeit: Eigenschaft eines Arzneimittels, einem biologischen Referenzarzneimittel, mit dem es verglichen worden ist, in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit ähnlich zu sein und sich davon nicht wesentlich zu unterscheiden

Biopharmazeutika:

Arzneimittel, die mittels Biotechnologie in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden

Biosimilar:

Arzneimittel, das von den Zulassungsbehörden wegen seiner Ähnlichkeit in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit mit einem biologischen Referenzarzneimittel, mit dem es verglichen worden ist, zugelassen worden ist

Biotechnologie:

Technologie, mit der lebende Organismen dahingehend verändert werden, dass sie ein bestimmtes Protein, einschließlich Hormone und monoklonale Antikörper, produzieren

Charakterisierung:

Tests zur Bestimmung der Eigenschaften eines Moleküls oder eines Wirkstoffes, z. B. der Molekülgröße/des Molekulargewichts, der chemischen Struktur oder der Reinheit; Diese Tests werden auch physikalisch-chemische Charakterisierung genannt.

Ernten:

Isolierung von biologischem Ausgangsmaterial aus der Zellkultur

Erstanbieter oder

Erstanbieterunternehmen:

Unternehmen, das ein bestimmtes Arzneimittel (Biopharmazeutikum oder Pharmazeutikum) als erstes entwickelt und produziert hat

EudraVigilance:

Datenverarbeitungsnetzwerk und Managementsystem, mit dem vermutete Arzneimittel-Nebenwirkungen während der Entwicklung und nach der Marktzulassung von Medikamenten im europäischen Wirtschaftsraum erfasst und bewertet werden

Fermentation:

Durch lebende Organismen (oder aus

lebenden Organismen isolierte Enzyme) ausgelöste chemische Reaktionen zur Produktion des Rohmaterials für pharmazeutische Produkte

Formulierung:

Zusammensetzung und Präsentation eines Arzneimittels

Generikum:

Arzneimittel, das die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel des Erstanbieters aufweist und dessen Bioäquivalenz (d. h. dasselbe Verhalten im Körper) durch entsprechende Bioäquivalenzstudien nachgewiesen worden ist

Glykosylierung:

Art und Länge einer Zucker- oder Kohlenhydratgruppe, die an ein bestimmtes Molekül gebunden ist

Identifizierung:

Vorgang des Bezeichnens oder Erkennens einer Sache

Immunantwort/-reaktion:

Produktion von Antikörpern durch den menschlichen Körper als Reaktion auf

Viren und Substanzen, die dieser als fremd und potenziell schädigend erkannt hat

Immunogenität:

Fähigkeit einer bestimmten Substanz, die Produktion von Antikörpern im menschlichen Körper anzuregen; Die biologische Antwort auf eine solche Substanz heißt Immunantwort oder Immunreaktion.

INN

(International Non-proprietary Name):

Wissenschaftliche oder generische Bezeichnung eines Wirkstoffes; INN für neue Wirkstoffe werden von der WHO in Genf vergeben. Der INN ist ein einmaliger (eindeutiger) und allgemein verfügbarer Name. Bei Generika und Biosimilars, die auf Referenzprodukte von Erstanbietern verweisen, entscheidet die Zulassungsbehörde, ob der für das Generikum oder Biosimilar eingereichte INN des Wirkstoffes wissenschaftlich akzeptabel ist.

In vitro:

Biologische oder chemische Untersuchung, die in einem Probenröhrchen (in vitro: lateinisch für „im Glas“) statt in lebenden Systemen durchgeführt wird

Klinische Prüfung:

Untersuchung zur Bestimmung, wie ein Arzneimittel von Menschen vertragen wird und auf sie wirkt; Klinische Prüfungen werden mit Probanden oder Patienten durchgeführt. Klinische Schlüssel- oder Pivotstudien unter Einschluss einer größeren Patientengruppe geben Aufschluss darüber, ob das Arzneimittel in einem realen klinischen Umfeld als sicher und wirksam angesehen werden kann.

- **Klinische Phase-I-Studie:** Studie zur Bestimmung, wie ein Arzneimittel von Menschen vertragen wird und auf sie wirkt, sowie zur Vorhersage der Anfangsdosis für dieses Arzneimittel; Diese Studien werden häufig mit Probanden durchgeführt, sind in bestimmten Situationen aber auch mit Patienten möglich.
- **Klinische Phase-II-Studie:** Studie zum Nachweis des Wirksamkeitskonzeptes eines Arzneimittels und zur Datenerfassung zum Zwecke der Bestimmung der richtigen Dosis; Phase-II-Studien sind für die Entwicklung von Biosimilars nicht offiziell vorgeschrieben, da Wirksamkeit und Dosis bereits für das Referenzprodukt festgestellt worden sind.
- **Klinische Phase-III-Studie:** Studie unter Einschluss einer größeren

Patientengruppe mit dem Ziel, den endgültigen Beweis dafür zu liefern, dass das Arzneimittel in einem realen klinischen Umfeld als sicher und wirksam angesehen werden kann

Molekül:

Verbindung, die aus Atomen besteht, die durch starke chemische Bindungen in einer festen und bestimmten Anordnung zusammengehalten werden

Monoklonale Antikörper:

Von einer Zelllinie („Zellklon“) produziert, die auf einen einzigen B-Lymphozyten zurückgeht; Sie richten sich gegen ein bestimmtes, einzelnes Epitop, d. h. eines Molekülabschnittes, der eine spezifische Immunantwort auslösen kann. Heute ein wichtiges Mittel in der Molekularbiologie und Medizin und Grundlage vieler Biopharmazeutika

Morbus Gaucher:

Seltene ererbte Stoffwechselkrankheit; Menschen mit dieser Krankheit leiden an einem Mangel des Enzyms Glucocerebrosidase und können mit einer Enzymersatztherapie behandelt werden.

Nebenwirkung:

Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist

Patent:

Einem Unternehmen für eine bestimmte Dauer gegen die Offenlegung seiner Erfindung gewährte ausschließliche Rechte

Pharmakodynamische Tests oder Studien:

Untersuchungen der Wirkungen eines Arzneimittels auf lebende Systeme über einen bestimmten Zeitraum hinweg

Pharmakokinetische Tests oder Studien:

Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt; Dazu gehören die Aufnahme des Arzneistoffes (Absorption), die Verteilung im Körper (Distribution), der biochemische Um- und Abbau (Metabolisierung) sowie die Ausscheidung (Exkretion).

Pharmazeutika:

Konventionelle chemisch-synthetische Arzneimittel

Physikalisch-chemische Charakterisierung:

Test zur Bestimmung der Eigenschaften eines Moleküls oder eines Wirkstoffes, z. B. der Molekülgröße/des Molekulargewichts, der chemischen Struktur oder der Reinheit

Polypeptide:

Moleküle, die aus Aminosäureketten bestehen, die im menschlichen Körper pharmakologisch aktiv werden können; Sie enthalten weniger Aminosäuren als Proteine und haben daher ein geringeres Molekulargewicht.

Proteine:

Große Moleküle, die aus zu einer Kette angeordneten Aminosäuren bestehen; Ein Beispiel für ein Protein ist Erythropoietin.

Referenzprodukt eines Erstanbieters:

Arzneimittel, das von einem Erstanbieterunternehmen entwickelt und produziert wird und von nationalen Zulassungsbehörden oder der Europäischen Kommission auf der Grundlage eines umfassenden Zulassungsdossiers zugelassen worden ist

Reinigung:

Entfernen von Verunreinigungen (fremden oder unerwünschten Stoffen) aus einem Arzneimittel

Risikomanagementplan:

Ausführliche Beschreibung des Risikomanagementsystems, bei dem es sich um eine Reihe von Pharmakovigilanzmaßnahmen und Eingriffen zur Erkennung,

Charakterisierung, Verhinderung oder Minimierung von Risiken des Arzneimittels handelt und das die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Maßnahmen bzw. Eingriffe einschließt

Substitution:

In der Apotheke Ausgabe eines Arzneimittels anstelle eines anderen gleichwertigen und austauschbaren Arzneimittels ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt („Aut idem“); „Automatische Substitution“ bedeutet, dass die Apotheke nach nationalen oder lokalen Vorschriften verpflichtet ist, ein Arzneimittel anstelle eines anderen, gleichwertigen und austauschbaren Arzneimittels auszugeben.

Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung:

Studie mit einem zugelassenen Arzneimittel, die mit dem Ziel durchgeführt wird, Sicherheitsgefahren zu erkennen, zu charakterisieren oder zu beziffern, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu bestätigen oder die Wirksamkeit von Risikomanagementmaßnahmen zu ermitteln

Vergleichbarkeit:

Wissenschaftlicher Vergleich zweier Arzneimittel zur Bestimmung der Äqui-

valenz sowie aller nachweisbaren Unterschiede hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit

Wirkstoff:

Arzneilich wirksamer Inhaltsstoff oder Molekül in einem Arzneimittel, der/das diesem Arzneimittel Eigenschaften zur Behandlung oder Verhütung einer oder mehrerer Erkrankungen verleiht

Zellkultur:

Prozess, in dem Zellen außerhalb des Körpers unter kontrollierten Bedingungen gezüchtet werden können





Akronyme und Abkürzungen

BIP	Bruttoinlandsprodukt	G-CSF	Granulozytenkoloniestimulierender Faktor
BMWP	Arbeitsgruppe für Ähnliche Biologische Arzneimittel (EMA)	GMP	Gute Herstellungspraxis
BPCI Act	Amerikanisches Gesetz über Preiswettbewerb und Innovation	INN	Internationaler markenfreier (generischer) Name eines Wirkstoffes
BWP	Arbeitsgruppe Biotechnologie (EMA)	LMWH	Niedermolekulares Heparin
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (EMA)	MAB	Monoklonaler Antikörper
EK	Europäische Kommission	NCA	Zuständige nationale Behörde
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum	PD	Pharmakodynamik
EGA	Europäischer Generikaverband	PK	Pharmakokinetik
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde	PASS	Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht	PPACA	Amerikanisches Gesetz über Patientenschutz und bezahlbare Arzneimittel
EPO	Erythropoetin	PSUR	Periodische Sicherheitsberichte für Arzneimittel
EU	Europäische Union	RMP	Risikomanagementplan
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	WHO	Weltgesundheitsorganisation

Literaturnachweis

- Alan Sheppard, IMS: Präsentation auf dem EGA Biosimilar Medicines Symposium 2008: Biological/Biotechnological Pharmaceuticals and Biosimilars
- Scrip-World Pharmaceutical News – 17. September 2007 (Ref. S00970766)
- Europäische Kommission: Interim EPC-SPC, Joint Report on Pensions, Brüssel 21/4/2010, ARES save number (2010)221924
- EGA-Schätzung auf der Grundlage von IMS-Daten
- EMA/CHMP/BMWP/42832/2005: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues: Zitat „In bestimmten Fällen kann es möglich sein, die bei einer Indikation belegte therapeutische Ähnlichkeit auf andere Indikationen des Referenzproduktes zu extrapolieren. Die Rechtfertigung hängt ab von der klinischen Erfahrung, den in der Literatur verfügbaren Daten, davon, ob bei allen Indikationen dieselben Wirkungsmechanismen zum Tragen kommen oder dieselben Rezeptoren daran beteiligt sind, u. a.“
- Europäische Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der Richtlinie 2003/63/EG und 2004/27/EG
- Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (Doc. Ref.: EMA/CHMP/BMWP/14327/06, Datum der Veröffentlichung: Jan. 2008; Datum des Inkrafttretens: April 2008))
- Report of WHO Informal Consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Medicinal Products (19 – 20 April, 2007). Der Bericht gibt die gesammelten Meinungen einer internationalen Expertengruppe wieder und stellt nicht unbedingt die Entscheidungen oder die erklärten Grundsätze der Weltgesundheitsorganisation dar.
- Gutachten im Auftrag des BMG „Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie“, Glaeske et al. 2010: 92
- Die SBP-Leitlinie der WHO wurde von der 60. Versammlung des WHO Expert Committee on Biological Standardization vom 19. bis 23. Oktober 2009 verabschiedet

Anhang

Europäische Leitlinien mit Relevanz für Biosimilars

ÜBERGREIFENDE RICHTLINIEN FÜR BIOSIMILARS

Titel	Nummer	Datum der Veröffentlichung (PD) Datum des Inkrafttretens (ED)
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	Verabschiedete Leitlinie CHMP/42832/05	PD: Febr. 2006 ED: Juni 2006
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	Verabschiedete Leitlinie CHMP/49348/05	PD: Febr. 2006 ED: Juni 2006
Similar biological medicinal product	Verabschiedete Leitlinie CHMP/437/04	PD: Sept. 2005 ED: Okt. 2005

QUELLE: WEBSITE DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELBEHÖRDE

PRODUKTSPEZIFISCHE RICHTLINIEN FÜR BIOSIMILARS

Titel	Nummer	Datum der Veröffentlichung (PD) Datum des Inkrafttretens (ED)
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	Konzeptpapier EMA/CHMP/BMWP/94899/2010	Veröffentlichung für Stellungnahmen März 2010
Similar biological medicinal product containing recombinant interferon beta	Konzeptpapier CHMP/BMWP/86572/10	Veröffentlichung für Stellungnahmen März 2010
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies	Leitlinienentwurf EMA/CHMP/BMWP/403543/2010	Veröffentlichung für Stellungnahmen Nov. 2010
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	Verabschiedete Leitlinie EMA/CHMP/BMWP/301636/08	PD: April 2010 ED: 30. Sept. 2010
Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (superseded by emea/chmp/bmwp/301636/08)	Verabschiedete Leitlinie CHMP/94526/05	PD: März 2006 ED: Juli 2006
Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins	Verabschiedete Leitlinie CHMP/BMWP/118264/07	PD: April 2009 ED: Okt. 2009
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	Verabschiedete Leitlinie CHMP/BMWP/102046/06	PD: Juni 2009 ED: April 2009



PRODUKTSPEZIFISCHE RICHTLINIEN FÜR BIOSIMILARS

Titel	Nummer	Datum der Veröffentlichung (PD) Datum des Inkrafttretens (ED)
Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	Verabschiedete Leitlinie CHMP/31329/05	PD: Febr. 2006 ED: Juni 2006
Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – guidance on similar medicinal products containing somatropin	Verabschiedete Leitlinie CHMP/94528/05	PD: Febr. 2006 ED: Juni 2006
Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	Verabschiedete Leitlinie CHMP/32775/05	PD: Febr. 2006 ED: Juni 2006

ANDERE FÜR BIOSIMILARS RELEVANTE RICHTLINIEN

Titel	Nummer	Datum der Veröffentlichung (PD) Datum des Inkrafttretens (ED)
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	Leitlinienentwurf EMA/CHMP/BMWP/86289/2010	Veröffentlichung für Stellungnahmen Nov. 2010
Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues	Verabschiedete Leitlinie CHMP/BMWP/101695/06	PD: Juli 2007 ED: Nov. 2007
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	Verabschiedete Leitlinie CHMP/BMWP/14327/06	PD: Jan. 2008 ED: April 2008
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues (superseded by ICH Q5E – CPMP/ICH/5721/03)	Verabschiedete Leitlinie CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1, CPMP/ICH/5721/03	PD: Dez. 2003 ED: Dez. 2003
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance – non clinical and clinical issues (superseded by CHMP/BMWP/101695/06)	Verabschiedete Leitlinie CPMP/3097/02	PD: Dez. 2003 ED: Juni 2004
Development of a CPMP guideline on comparability of biotechnology-derived products	Konzeptpapier CPMP/BWP/1113/98	PD: Juni 1998 ED: -



SAGE is a leading international publisher of journals, books, and electronic media for academic, educational, and professional markets.

Since 1965, SAGE has helped inform and educate a global community of scholars, practitioners, researchers, and students spanning a wide range of subject areas including business, humanities, social sciences, and science, technology, and medicine. An independent company, SAGE has principal offices in Los Angeles, London, New Delhi, Singapore and Washington DC.

Impressum

Herausgeber:

Pro Generika e.V. | Unter den Linden 32-34 | 10117 Berlin
Tel. +49(0)30 - 81 61 60 9-0 | info@progenerika.de | www.progenerika.de

V.i.S.d.P.:

Bork Bretthauer, Geschäftsführer Pro Generika e.V.

Layout:

tack.graphik GmbH, Berlin

Seite 4 Tabletten, Seite 6 Familie, Seite 12 Familie, Seite 14/15 Scherenschnitt,
Seite 41 Weltkarte, Seite 42 Reagenzglas, Seite 45 Pipette, Seite 47 WHO,
Seite 55 Moleküle

Alle Bilder mit freundlicher Genehmigung der tack.graphik GmbH, Berlin

Seite 13 Fabrik, Seite 39 Produktion

Alle Bilder mit freundlicher Genehmigung der
Sandoz International GmbH, Holzkirchen

Titelseite MTA, Seite 5 MTA, Seite 10 Produktion, Seite 23 MTA, Seite 31 Produktion

Alle Bilder mit freundlicher Genehmigung der ratiopharm GmbH, Ulm

Erstveröffentlichung EGA-Handbuch November 2007 /

2. aktualisierte Auflage EGA-Handbuch, April 2011

Deutsche Ausgabe, September 2008 /

2. aktualisierte deutsche Auflage, Juli 2011

progenerika

Pro Generika e.V.

Pro Generika e. V. ist der führende Branchenverband der Generika- und Biosimilar-Unternehmen in Deutschland, die sich auf die Entwicklung und Produktion von Generika sowie Biosimilars spezialisiert haben. Im klassischen Generikageschäft decken die Mitglieder von Pro Generika etwa drei Viertel des gesamten deutschen Generikamarktes ab.

EGA | Europäischer Generikaverband

Der Europäische Generikaverband EGA ist die offizielle Vertretung der europäischen Pharmaindustrie für Generika und Biosimilars und steht bei der Versorgung von Millionen von Menschen in Europa mit hochwertigen, bezahlbaren Medikamenten und der Förderung der Wettbewerbsfähigkeit und Innovation im pharmazeutischen Sektor an vorderster Stelle.