

UAW-Meldungen zu Biosimilars – Zuordnung mit Tücken

Dr. med. Jürgen-Hans Schmidt
Director Risk Management
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am Main

Agenda

- Grundlagen und Definitionen
- Pharmakovigilanz Meldewege
- Besonderheiten bei der Pharmakovigilanz von Biologicals/Biosimilars
- VFA Standpunkte
- AKDÄ Empfehlungen

Chemische Arzneimittel vs. biotechnologisch hergestellte Arzneimittel

	Chemische Arzneimittel	Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel
Herstellungsprozess	<ul style="list-style-type: none">durch chemische Synthese hergestellte WirkstoffeProzess gut reproduzierbar	<ul style="list-style-type: none">in lebenden Zellen hergestellter Wirkstoff, durch einzigartige Zelllinie eines Bakteriums, einer Hefe oder SäugetiersProdukt stark abhängig von Temperatur, Nährstoffen u.a. Produktionsbedingungen
Eigenschaften	<ul style="list-style-type: none">rund zwei Dutzend bis wenige hundert Atome (ASS = 21 Atome, Blutdrucksenker Ramipril = 62 Atome)relativ einfache Molekülstruktur, atomgenau definiertanalytisch leicht zu charakterisierenüblicherweise oral angewendet	<ul style="list-style-type: none">viele hunderte bis tausende Atome (Insuline = ca. 790 Atome, monoklonale Antikörper ca. 25.000 Atome)hochkomplex aufgebaute Proteine, strukturell heterogen (Mischung nahe verwandter Moleküle)analytisch aufwendig zu charakterisierenüblicherweise als Injektion verabreicht
Wirkort	<ul style="list-style-type: none">extra- oder intrazellulär (Permeation der Zellmembran!)	<ul style="list-style-type: none">meist extrazellulär, da die meisten Proteine nicht in die Zellen gelangen

Quellen (v.l.n.r): [vfa, Val-gb/pixabay \(CC0 1.0\)](#), [Tukan/Wikimedia Commons](#) (public domain), [Partha S. Sahana/flickr \(CC BY 2.0\)](#)

Definitionen der Nachahmerpräparate

• Generika

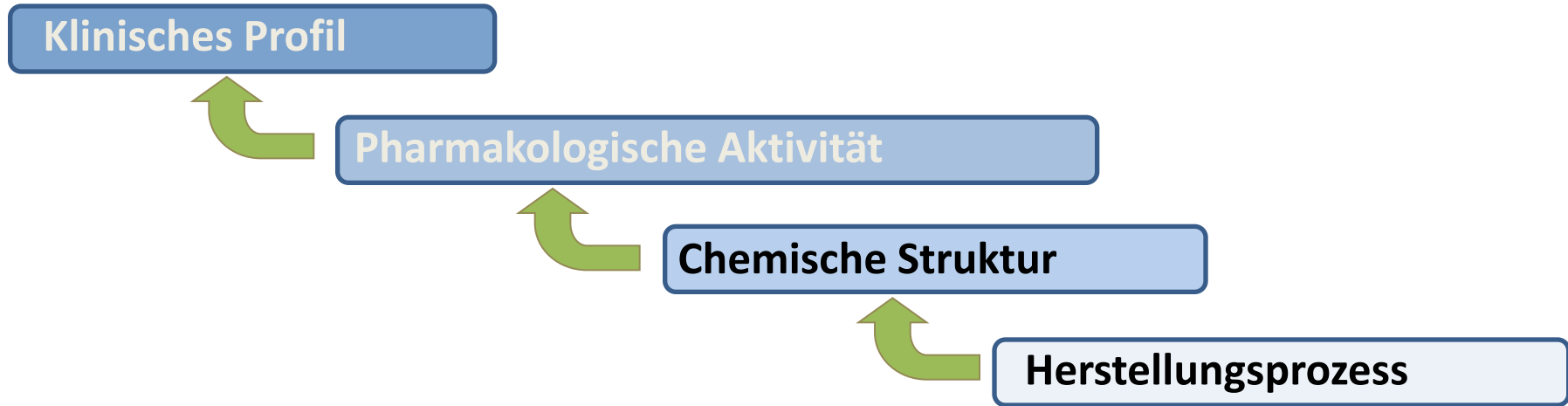
- Nachahmerpräparate von Pharmazeutika nach deren Patentablauf
- Wirkstoff wird chemisch hergestellt
- Wirkstoff ist identisch mit dem des Originalpräparats
- Entwicklung¹: 3-5 Jahre/1-5 Mio €

• Biosimilars

- Nachahmerpräparate von Biopharmazeutika nach deren Patentablauf
- Wirkstoff ist biologischen Ursprungs, meist gentechnisch hergestellt
- Wirkstoff ist ähnlich (similar), aber nicht identisch mit dem des Originalpräparats
- Entwicklung¹: 8-10 Jahre/100-200 Mio €

1. Federal Trade Commission Report , Juni 2009: <http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/emerging-health-care-issues-follow-biologic-drug-competition-federal-trade-commission-report/p083901biologicsreport.pdf>

Auch für niedermolekulare Heparine gilt: „Der Prozess ist das Produkt“



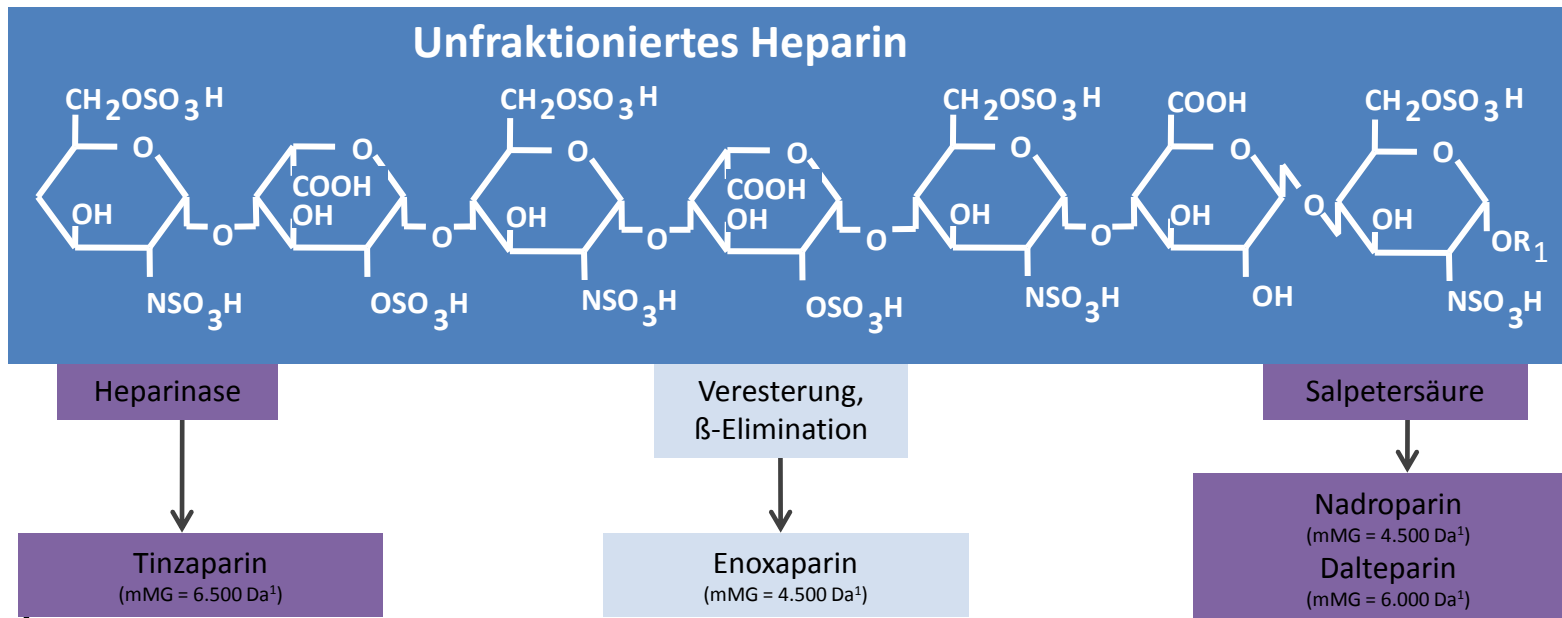
Niedermolekulare Heparine sind komplexe Oligosaccharidgemische, die durch Depolymerisation aus Heparin gewonnen werden.

Dieser Prozess lässt individuelle Wirkstoffe mit einzigartiger chemischer Struktur entstehen, abhängig von Faktoren wie:

- Depolymerisationsverfahren (z.B. deaminative Spaltung, β -eliminative Spaltung, enzymatisch/chemisch)
- Prozessparameter (z.B. Temperatur, pH-Wert, Reaktionszeit)

Unterschiede im Herstellungsprozess führen zu unterschiedlichen Strukturen

Jedes niedermolekulare Heparin wird nach einem substanzspezifischen Verfahren aus unfraktioniertem Heparin gewonnen:



- ↪ Unterschiedliche Molekulargewichtsverteilungen
- ↪ Unterschiedliche Endgruppen

Niedermolekulare Heparine: **keine** einheitliche Stoffgruppe

¹mMG = mittleres Molekulargewicht gemäß gültiger deutscher Fachinformationen

„Comparability“ und „Similarity“ sind zwei verschiedene Ansätze

- **„Comparability assessment“**: Bezieht sich auf eine bereits **etablierte Herstellung** eines Biopharmazeutikums, die auf Daten zur Qualität, Präklinik und Klinik basiert. Der Ansatz greift bei Änderungen im Herstellungsprozess eines Biopharmazeutikums, das **von demselben Hersteller** produziert wird.
- **„Similarity assessment“**: Bezieht sich auf vergleichende Prüfungen zur Qualität, Präklinik und Klinik zweier Biopharmazeutika, die **von verschiedenen Herstellern mit unterschiedlichen Herstellungsprozessen** produziert werden. Damit wird die „Similarity“ zum Referenzprodukt etabliert.

24 in Europa zentral zugelassene Biosimilars aus 13 Substanzgruppen

- Ein Somatropin-Biosimilar mit einem Handelsnamen (04/2006)
- Zwei Epoetin-Biosimilars mit drei bzw. zwei Handelsnamen (08/2007; 12/2007)
- Vier Filgrastim-Biosimilars mit zwei bzw. einem Handelsnamen (09/2008; 02/2009; 06/2010; 10/2013; 09/2014)
- Zwei Follitropin alfa-Biosimilars mit je einem Handelsnamen (09/2013; 03/2014)
- Zwei Insulin glargin-Biosimilars mit je einem Handelsnamen (09/2014; 01/2017)
- Ein Insulin lispro-Biosimilar mit einem Handelsnamen (07/2017)
- Ein Enoxaparin-Biosimilar mit zwei Handelsnamen (09/2016)
- Ein Teriparatid-Biosimilar mit zwei Handelsnamen (01/2017)
- Zwei Infliximab-Biosimilars mit zwei bzw. einem Handelsnamen (09/2013, 05/2016)
- Zwei Etanercept-Biosimilars mit je einem Handelsnamen (01/2016; 06/2017)
- Drei Adalimumab-Biosimilars mit zwei bzw. einem Handelsnamen (03/2017; 08/2017; 11/2017)
- Zwei Rituximab-Biosimilars mit vier bzw. zwei Handelsnamen (02/2017; 07/2017; 06/2017)
- Ein Trastuzumab-Biosimilar mit einem Handelsnamen (11/2017)

Anforderungen an Generika bzw. Biosimilars

Art des Medikaments	Qualität	PK/PD (Pharmakokinetik, Pharmakodynamik)	Wirksamkeit	Unbedenklichkeit
Original (<i>chemischer</i> Wirkstoff)	vollständige Prüfung	vollständige PK/PD-Prüfung	vollständige Prüfung	vollständige Prüfung
Generikum (<i>chemischer</i> Wirkstoff)	vollständige Prüfung	Bioäquivalenzprüfung	Verweis auf Unterlagen für Originalpräparat genügt	Verweis auf Unterlagen für Originalpräparat genügt
Biopharmazeutisches Originalpräparat	vollständige Prüfung	vollständige PK/PD-Prüfung	vollständige Prüfung	vollständige Prüfung
Biosimilar	vollständige Prüfung und Vergleich zum Referenzprodukt	Bioäquivalenz und vergleichende PD-Prüfung	Teilprüfung im direkten Vergleich zum Referenzprodukt	Teilprüfung im direkten Vergleich zum Referenzprodukt

EMA: Biosimilar Leitlinie bzw. Q&A

„Alle geeigneten Maßnahmen sind zu ergreifen, um das biologische Arzneimittel bei Nebenwirkungsmeldungen **eindeutig zu identifizieren** (Markenname und Chargennummer)“.

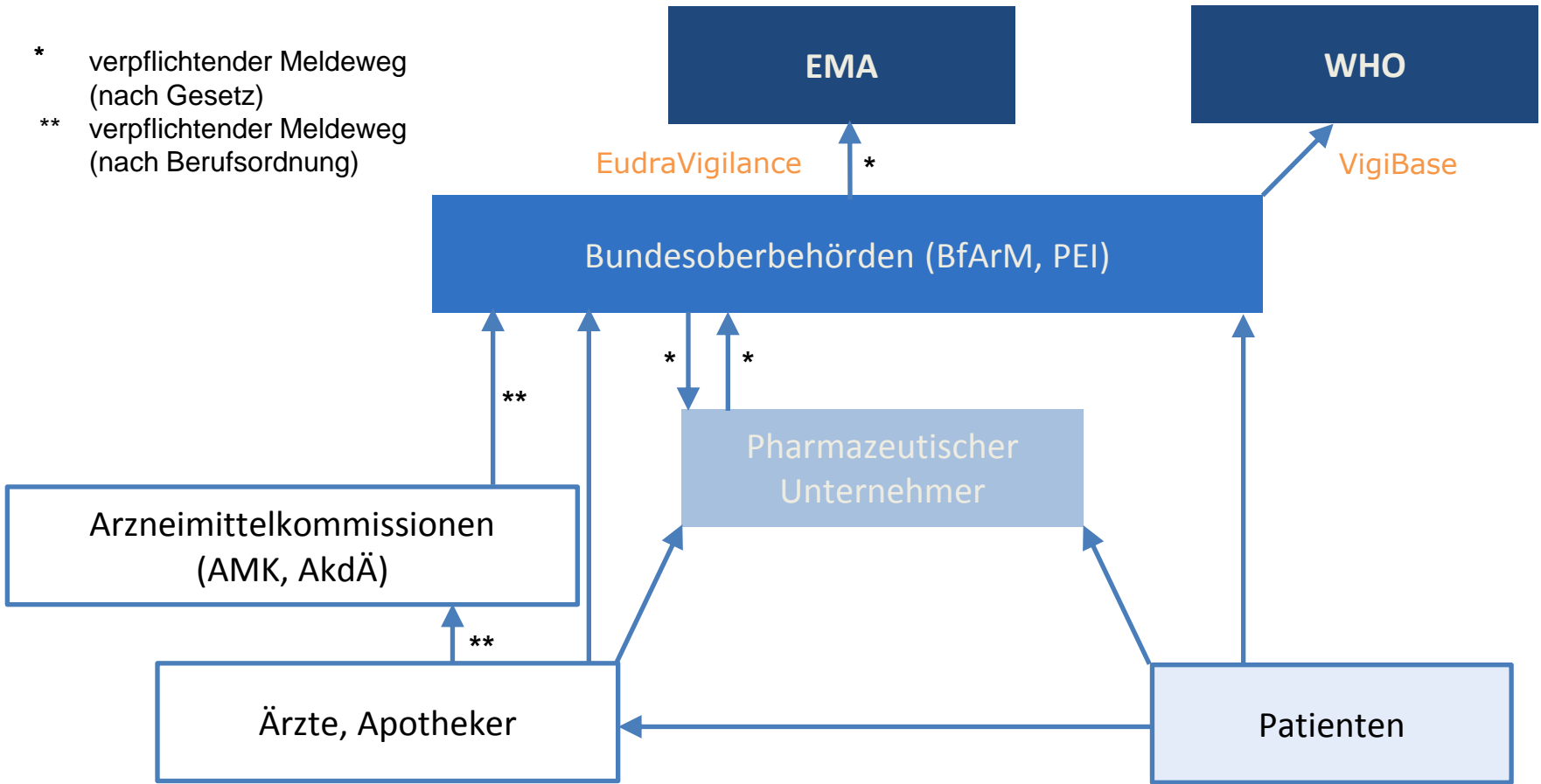
[EMA CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev 1)]

„ ... Bei Fragen mit Blick auf den Wechsel von einem Biologikum zu einem anderen sollte der Patient mit seinem Arzt und Apotheker sprechen.“

[EMA Biosimilars Q&A (EMA/837805/2011)]

Meldung von Verdachtsfällen zu Nebenwirkungen

- * verpflichtender Meldeweg (nach Gesetz)
- ** verpflichtender Meldeweg (nach Berufsordnung)



Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln sollte gegeben sein!
Bei biologischen Arzneimitteln: Handelsname + Chargennummer erforderlich!

Specialities in Pharmacovigilance of Biologicals/Biosimilars

- Due to a different manufacturing technique, possible new/unknown risks or other incidences or severities of known risks may occur.
- Immunogenicity / antibody formation through in-vitro tests and/or animal models not predictable.
- In cases where the same INN is used in Originator and Biosimilar the discrimination of both products is practically impossible.
- Switch between Biosimilar and Original may lead to increased immunogenicity risks and makes the adjustment of the dosages for similar efficacy necessary.
- Fluctuations in the efficacy may lead to side effects (e.g., Insulin: Hyper/Hypoglycemia)
- Real longterm experience for biosimilars does not exist (e.g., growth hormone longterm efficacy and safety)
- Data from clinical development of biosimilars only includes experience with a few patients: 6 month data before registration; 12 month data after registration.

Specialities in Pharmacovigilance of Biologicals/Biosimilars

- Biopharmaceutical antibodies may not only lead to pharmacodynamic e.g. kinetic changes and adverse events but also to changes in the excretion (e.g., increased clearance).
- Retraceability of the drug used, is very restricted (rarely details of e.g., batch numbers).
- In the USA, only active agent (INN)–based adverse event reports are processed by the FDA.

Consequences for PV with Biopharmaceuticals

The Risk Management Plan for Biosimilars should especially consider the following aspects:

- Intensified PV measures
- Identification of an immunogenicity risk
- Measurement of neutralizing antibodies
- Reference to decreased effect and loss of effect
- New unknown side effects so far
- Changes in severity or incidence of known side effects

vfa bio-Standpunkte - kurz und knapp

• **Namensgebung / Identifikation**

• Eindeutige Identifizierbarkeit von Biopharmazeutika bei der Verschreibung, in der Patientenakte sowie bei Nebenwirkungsmeldungen

• **Pharmakovigilanz**

• Die genaue Zuordnung von unerwünschten Nebenwirkungen ist essenziell im Hinblick auf die Patientensicherheit.

• **Fachinformation**

• Kennzeichnung, welche Anwendungsgebiete durch Studien belegt sind und welche ohne eigene klinische Daten (per Extrapolation) vom Originalpräparat abgeleitet wurden

• **Automatische Substitution in der Apotheke**

• Keine automatische Substitution bei biologischen Arzneimitteln; kein medizinisch unbegründeter Produktwechsel

• **Therapiefreiheit des Arztes**

• Therapieentscheidung sollte immer dem Arzt obliegen: Produktentscheidung primär aus medizinischen Gründen und unter Einbeziehung des Patienten; keine ökonomisch getriebene Verordnungssteuerung

Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 1. Auflage, Version 1.1 August 2017



[Startseite](#) | [Sitemap](#) | [Impressum](#) | [Kontakt](#) | [Newsletter](#) |

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Arzneimittelsicherheit

Arzneimitteltherapie

Stellungnahmen

Fortbildung

Die AkdÄ

Service

Kontakt

RSS

- **Neue Arzneimittel**
- **Wirkstoff AKTUELL**
- **Arzneiverordnung in der Praxis**
 - Aktuelle Ausgabe
 - Vorab online
 - Recherche
 - Ausgaben - Archiv
 - Impressum

Home ▶ Arzneimitteltherapie ▶ Arzneiverordnung in der Praxis ▶ Recherche ▶ Arzneiverordnung in der Praxis, Ausgabe 4, Oktober 2017 ▶ In eigener Sache

▶ [Zum Inhaltsverzeichnis](#)

[PDF-Download dieses Artikels](#)

In eigener Sache

Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars

Empfehlungen der AkdÄ

- Biosimilars und Referenzarzneimittel sind **therapeutisch gleichwertig**.
- Dabei muss der **Patient** in der ersten Zeit nach der Umstellung **engmaschig** wie bei einer Neueinstellung **überwacht** werden. Alle Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel auf Biosimilar (sog. Switch bzw. Switching) bestätigen die **therapeutische Gleichwertigkeit** von Biosimilars.

Empfehlungen der AkdÄ - Fortsetzung

- **Wichtig** zur Beachtung durch den Arzt ist die **Rückverfolgbarkeit** bei Meldung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln.
- Für biologische Arzneimittel– Referenzarzneimittel wie Biosimilars – bedeutet dies, dass **neben der üblichen Angabe von Wirkstoff und Handelsname auch die Chargenbezeichnung** zu dokumentieren ist.

Empfehlungen der AkdÄ - Fortsetzung

- Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung mit Biologika ist die **ausführliche Patienteninformation und -beratung**. Dies gilt für Biosimilars ebenso wie für ihre Referenzarzneimittel.
- Genauso wie bereits Generika können Biosimilars zur **Reduktion der Ausgaben** im Arzneimittelbereich beitragen und dadurch die Finanzierbarkeit der gesetzlichen und der privaten Krankenversicherung nachhaltig stärken.

Literatur/Quellen

- Kresse, G-B.: Biosimilars – eine neue Klasse von Biopharmazeutika; Pharm. Ind. 72, Nr. 1, 124-130 (2010)
- Storz, E.; Sydow, S.: Pharmakovigilanz bei Biosimilars; Pharm. Ind. 72, Nr. 4, 642-651 (2010)
- EMA: Monthly Report PHVWP, December 2009 Plenary Meeting (EMA/816248/2009)
- Zuniga, L.; Calvo, B.: Biosimilars: Pharmacovigilance and Risk Management; Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010; 19: 661-669
- Rågo, L.: Biosimilar Medicines and Safety: New Challenges for Pharmacovigilance International Journal of Risk and Safety in Medicine 21 (2009), 5-11

Literatur/Quellen

- Biosimilar Medicines and Safety: new challenges for pharmacovigilance
WHO Drug Information Vol. 23, No. 2, 2009
- Kresse, G-B.: Biosimilars – Science, status and strategic perspective
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 72 (2009)
479-486
- 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 Soluble Insulin - EMEA/CHMP/BUWP/32775/2005; effective 1
June 2006.
- VFA Musterpräsentation Biopharmazeutika – Originalprodukte und
Biosimilars, Dezember 2017
- <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>

Literatur/Quellen

- Biosimilar Medicines and Safety: new challenges for pharmacovigilance
WHO Drug Information Vol. 23, No. 2, 2009
- Kresse, G-B.: Biosimilars – Science, status and strategic perspective
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 72 (2009)
479-486
- 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 Soluble Insulin - EMEA/CHMP/BUWP/32775/2005; effective 1.
June 2006.
- VFA Musterpräsentation Biopharmazeutika – Originalprodukte und
Biosimilars, Dezember 2017
- <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>

Literatur/Quellen

- European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 23. Oktober 2014.
- European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 18. Dezember 2014.
- Casadevall N, Edwards IR, Felix T et al.: Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1039-1047.
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-peiiinterchangeability-biosimilars-inhalt.html> (letzter Zugriff: 1. März 2017). 8. Dezember 2015.

Back-up Slides

Bedeutet gleiche Bioverfügbarkeit auch gleiche Sicherheit und Wirksamkeit?

Besonderer Fokus: Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit

Generika

Bioverfügbarkeit



Zulassung

Biosimilars

Bioverfügbarkeit



Qualität



Wirksamkeit



Sicherheit



Zulassung

Charakteristika des Herstellungsprozesses

Produktion in lebenden Zellen

- **Dauer:** z. T. Monate für eine Wirkstoffcharge
- **Kosten** der Produktionsanlage i.d.R. im dreistelligen Millionenbereich
- **Komplexität:** Genaues Einhalten der Herstellungsbedingungen und engmaschige Kontrollen erforderlich (u.a. pH-Wert, Nährlösung, Temperatur)

Die Herstellung von Biopharmazeutika-Wirkstoffen ist langwierig, kostenintensiv, komplex und nicht identisch kopierbar.

“Der Herstellungsprozess ist das Produkt!”

Original und Biosimilar: Unterschiede beim Aufwand und im Prüfprogramm

Forschung
Qualität
Präklinische Entwicklung
Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
Weitere Indikationen

Originalpräparat	Biosimilar
vollständiges Programm	keine Forschung
vollständige Prüfung	vollständige Prüfung und Vergleich zum Referenzprodukt
vollständiges Programm	umfangreiches Programm
präklinische und klinische Studien Phase I-III	reduziertes Studienprogramm, direkter Vergleich zum Referenzprodukt
Phase II- und III-Studien, pädiatrische Studien	Extrapolation* <u>ohne</u> klinische Studien möglich

* je nach Anforderung in den produktspezifischen Guidelines

vfa- und vfa bio-Empfehlungen (I)

- **Eindeutige Identifizierbarkeit inkl. Rückverfolgbarkeit durch Angabe von Handelsnamen und Chargennummer** bei Biopharmazeutika – Originalprodukten und Biosimilars:
- Keine **Verschreibung** von Biopharmazeutika basierend auf INN (International Non-Proprietary Name), sondern ausschließlich basierend auf Handelsnamen oder ggf. PZN (Pharmazentralnummer).
- In der **Patientenakte** Angabe von Handelsname oder ggf. PZN und möglichst der Chargennummer.
- Bei **Nebenwirkungsmeldungen** Angabe von Handelsname und Chargennummer.

Konsequenzen für die Therapie: Warum müssen unkontrollierte und nicht-dokumentierte Produktwechsel vermieden werden?

- Biologische Arzneimittel können vom Körper als „fremd“ erkannt werden, so dass inhärent die Möglichkeit besteht, dass sie **unerwünschte Immunreaktionen** verursachen können.
- Immunogenität kann nur am Menschen ermittelt werden - durch **klinische Studien** (vor der Zulassung), **Beobachtungsstudien** (nach der Zulassung) sowie in der breiten **Anwendung im klinischen Alltag**.
- Ein Produktwechsel ohne ausreichende Dokumentation kann die **Zuordnung unerwünschter Ereignisse** zu einem Produkt unmöglich machen, insbesondere wenn es sich um **Nebenwirkungen handelt, die erst im späteren Therapieverlauf auftreten**.
- **Wechsel** von Originalpräparat zu Biosimilar, vom Biosimilar zum Original, ebenso wie zwischen verschiedenen Originalpräparaten oder verschiedenen Biosimilars untereinander darf nur mit ausdrücklicher ärztlicher Zustimmung und konsequenter medizinischer Überwachung erfolgen.