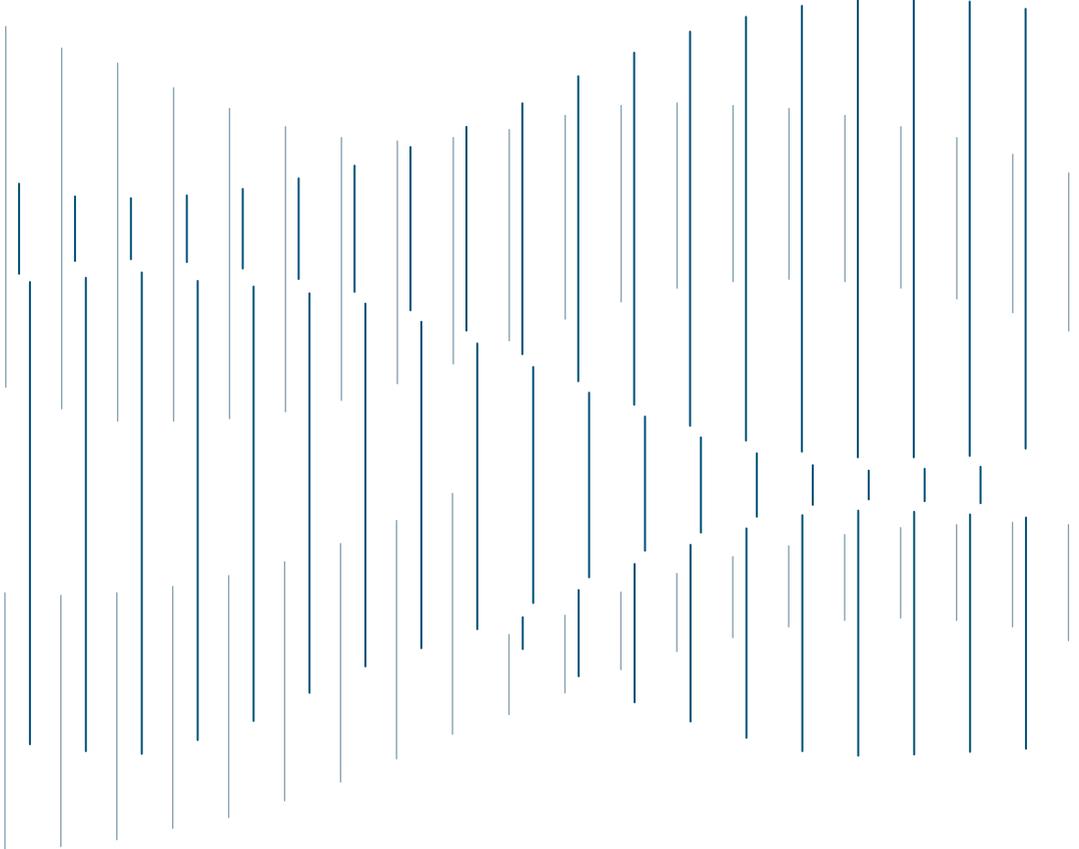


# Handbuch Biosimilars 2023



# Handbuch Biosimilars <sup>2023</sup>

Zusammenfassung der in Deutschland  
im Verkehr befindlichen Biosimilars



## Zusammenfassung der in Deutschland im Verkehr befindlichen Biosimilars

Wirkstoff	Handelsname/Firma	Referenzprodukt
Adalimumab	Imraldi®/Biogen	Humira®
Adalimumab	Amgevita®/Amgen	Humira®
Adalimumab	Hyrimoz®/Hexal	Humira®
Adalimumab	Hulio®/Viatris	Humira®
Adalimumab	Idacio®/Fresenius Kabi	Humira®
Adalimumab	Yuflyma®/Celltrion	Humira®
Adalimumab	Hukyndra®/STADapharm	Humira®
<b>Bevacizumab</b>	MVASI®/Amgen	Avastin®
Bevacizumab	Zirabev®/Pfizer	Avastin®
Bevacizumab	Aybintio®/Organon	Avastin®
Bevacizumab	Alymsys®/SERVIER	Avastin®
Bevacizumab	Oyavas®/STADapharm	Avastin®
Bevacizumab	Abevmy®/Viatris	Avastin®
Bevacizumab	Vegzelma®/Celltrion	Avastin®
<b>Enoxaparin-Natrium</b>	Inhixa®/Techdow Pharma Germany	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Enoxaparin Becat®/ Laboratorios Farmacéuticos ROVI	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Hepaxane®/ITF Pharma	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Enoxaparin Ledraxen®/Venipharm	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Crusia®/ratiopharm	Clexane®
<b>Epoetin alpha</b>	Binocrit®/Hexal	Erypo®
Epoetin alpha	Epoetin alpha Hexal®/Hexal	Erypo®
Epoetin alpha	Abseamed®/Medice	Erypo®
<b>Epoetin zeta</b>	Retacrit®/Pfizer Pharma PFE	Erypo®
Epoetin zeta	Silapo®/STADapharm	Erypo®
<b>Etanercept</b>	Benepali®/Biogen	Enbrel®
Etanercept	Erelzi®/Hexal	Enbrel®
Etanercept	Nepexto®/Viatris	Enbrel®
<b>Filgrastim</b>	Ratiograstim®/ratiopharm	Neupogen®
Filgrastim	Filgrastim Hexal®/Hexal	Neupogen®
Filgrastim	Nivestim®/Pfizer Pharma PFE	Neupogen®
Filgrastim	Grastofil®/STADapharm	Neupogen®

Stand: 17.10.2022  
Alle Angaben ohne Gewähr

Wirkstoff	Handelsname/Firma	Referenzprodukt
Filgrastim	Accofil®/Accord Healthcare	Neupogen®
<b>Follitropin alpha</b>	Ovaleap®/Theramex	GONAL-f®
Follitropin alpha	Bemfola®/Gedeon Richter Pharma	GONAL-f®
<b>Infliximab</b>	Inflectra®/Pfizer Pharma PFE	Remicade®
Infliximab	Flixabi®/Biogen	Remicade®
Infliximab	Zessly®/Hexal	Remicade®
Infliximab	Remsima SC®/Celltrion	Remicade®
<b>Insulin aspart</b>	Insulin aspart Sanofi®/Sanofi	NovoRapid®
<b>Insulin glargin</b>	Abasaglar®/Lilly Deutschland	Lantus®
Insulin glargin	Semglee®/Viatris	Lantus®
<b>Insulin lispro</b>	Insulin lispro Sanofi®/Sanofi	Humalog®
<b>Pegfilgrastim</b>	Pelgraz®/Accord	Neulasta®
Pegfilgrastim	Pelmeg®/Mundipharma	Neulasta®
Pegfilgrastim	Ziextenzo®/Hexal	Neulasta®
Pegfilgrastim	Fulphila®/Viatris	Neulasta®
Pegfilgrastim	Cegfila®/STADapharm	Neulasta®
Pegfilgrastim	Grasustek®/Medac	Neulasta®
Pegfilgrastim	Nyvepria®/Pfizer	Neulasta®
<b>Rituximab</b>	Truxima®/Celltrion	MabThera®
Rituximab	Rixathon®/Hexal	MabThera®
Rituximab	Ruxience®/Pfizer	MabThera®
<b>Somatropin</b>	Omnitrope®/Hexal	Genotropin®
<b>Teriparatid</b>	Movymia®/STADapharm	Forsteo®
Teriparatid	Terrosa®/Gedeon Richter	Forsteo®
Teriparatid	Livogiva®/Theramex	Forsteo®
Teriparatid	Sondelbay®/Accord	Forsteo®
<b>Trastuzumab</b>	Ontruzant®/Organon Healthcare	Herceptin®
Trastuzumab	Herzuma®/Mundipharma	Herceptin®
Trastuzumab	Kanjinti®/Amgen	Herceptin®
Trastuzumab	Ogivri®/Viatris	Herceptin®
Trastuzumab	Trazimera®/Pfizer	Herceptin®
Trastuzumab	Zercepac®/Accord	Herceptin®

# Handbuch Biosimilars 2023

# Inhalt



## Vorwort

## Zehn Fakten über Biosimilars

**01** **Was sind Biosimilars?**  
Prof. Dr. Theo Dinger  
Dr. Ilse Zündorf  
Seite 8

**02** **Zulassung, Wirksamkeit und Qualität**  
Prof. Dr. Theo Dinger  
Dr. Ilse Zündorf  
Seite 40

**03** **Wichtige Meilensteine der Biosimilar-Entwicklung**  
Prof. Dr. Theo Dinger  
Dr. Ilse Zündorf  
Seite 66

**04** **Behandlung mit Biosimilars: Was Ärzt:innen bei der Beratung beachten sollten**  
Prof. Dr. med. Franz Hartmann  
Seite 80

**05** **Biosimilars in der Versorgung: Eine gesundheitsökonomische Betrachtung**  
Cosima Bauer, M.A.  
Chiara Giulini-Limbach, M.Sc.  
Seite 98

**06** **Ausblick: Was erwartet uns in den nächsten Jahren?**  
Seite 112

## Anhang

Glossar

Impressum

# Vorwort

**Innovative Therapieoptionen für alle,  
die sie dringend brauchen – warum  
immer mehr Menschen von Biosimilars  
profitieren können**



Bork Bretthauer, Geschäftsführer  
AG Pro Biosimilars/Pro Generika

Liebe Leserschaft,

über 70 zugelassene Biosimilars in fast 20 Wirkstoffgruppen bei einer Marktdurchdringung von mehr als 65 Prozent: Wer hätte diese beeindruckende Erfolgsgeschichte vorhergesehen, als im Jahr 2006 das erste Biosimilar in Europa zugelassen wurde?

Dank kostengünstiger Biosimilars erhalten heute immer mehr Patient:innen Zugang zu modernen

biologischen Arzneimitteln, die deren Leben nachhaltig verändern können. So profitierten zum Beispiel Menschen mit sehr belastenden chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Psoriasis sowie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Biosimilars kommen überdies lebensbedrohlich erkrankten Tumorpatient:innen zugute.

Nachdem sich Biosimilars inzwischen bei immunologischen und onkologischen Erkrankungen bewährt haben, stand 2022 für den Beginn eines neuen Kapitels dieser Erfolgsgeschichte. Denn es wurden erstmals zwei Biosimilars für die Augenheilkunde in Europa zugelassen. Die biosimilaren Antikörper werden zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) eingesetzt. Die AMD ist die häufigste Erblindungsursache in Deutschland, von der hierzulande über sieben Millionen Menschen betroffen sind.

Die Biosimilar-Geschichte geht also weiter – wie die laufenden europäischen Zulassungsverfahren hoffen lassen. Zum Beispiel stehen biosimilare Wirkstoffe für Menschen mit seltenen Erkrankungen in den Startlöchern.

Diese Entwicklung stärkt die Tragfähigkeit unseres Gesundheitssystems: Patient:innen, Ärzteschaft, Apothekerschaft, die Krankenkassen und die Politik können auf hochwertige biologische Medikamente zu geringeren Preisen vertrauen.

Mit der Neuauflage unseres [Handbuch Biosimilars](#) möchten wir Ihnen die Biosimilar-Geschichte näher bringen. Wir erklären, worauf beim Einsatz von Biosimilars geachtet werden muss und warum es dabei auf die richtige Kommunikation mit den Betroffenen ankommt. Außerdem zeigen wir, welche pharmako-ökonomischen Besonderheiten für Biosimilars gelten und unter welchen Bedingungen sie ihr maximales Einsparpotenzial entfalten können. Zu guter Letzt werfen wir einen Blick in die Zukunft, in der Biosimilars eine immer größere Rolle in weiteren Indikationen spielen werden.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen.

Bork Bretthauer



## Zehn Fakten über Biosimilars

1

Ein Biosimilar ist ein Folgeprodukt eines ehemals patentgeschützten Biopharmazeutikums.

2

Biosimilars müssen für ihre Zulassung deutlich umfangreichere Nachweise erbringen als Generika.

6

Ein Biosimilar ist in der Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit absolut vergleichbar zum Originalwirkstoff.

7

Biosimilars gleichen der Referenzarznei in dem Maße, wie sich unterschiedliche Chargen der Referenzarznei untereinander gleichen.

3

Ein zugelassenes Biosimilar-Arzneimittel ist genauso wirksam und sicher wie das Referenzarzneimittel.

4

Das zentralisierte Zulassungsverfahren bei der EMA gewährleistet den hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandard der zugelassenen Biosimilars.

5

Die Zulassung durch die EMA ist ein „Gütesiegel“, auf das sich Ärzt:innen und Patient:innen verlassen können.

8

Biosimilars können zu einer bedarfsgerechten Versorgung der Patient:innen und mit modernen Biopharmazeutika beitragen.

9

Biosimilars sind eine Möglichkeit, Wettbewerb zu den teuren Biopharmazeutika zu generieren.

10

Wo immer möglich, sollte das Biosimilar eingesetzt werden.

KAPITEL

# 01



## Was sind Biosimilars?

**Prof. Dr. Theodor Dingermann**  
Universitätsprofessor (Emeritus) am  
Institut für Pharmazeutische Biologie,  
Goethe-Universität Frankfurt a. M.

**Dr. Ilse Zündorf**  
Akademische Oberrätin am Institut  
für Pharmazeutische Biologie,  
Goethe-Universität Frankfurt a. M.

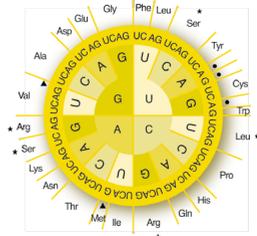
## Einleitung

Die Geschichte der Biosimilars beginnt mit der Entdeckung der DNA-Doppelhelix als Trägerin biologischer Informationen (Abb. 1.1) im Jahre 1953 und der Entschlüsselung des genetischen Codes (Abb. 1.2) acht Jahre später. Demnach kann jeder biologische Organismus jede genetische Informationseinheit verstehen und in das entsprechende Protein übersetzen.

ABB.1.1 | Die DNA-Doppelhelix



ABB.1.2 | Die Code-„Sonne“ als Illustration des universellen genetischen Codes



Auf Basis dieser Erkenntnisse arbeitete man ab 1975 am Konzept einer neuen Arzneimittelklasse, die synonym als Biologics, Biopharmazeutika oder gentechnisch hergestellte Arzneimittel bezeichnet wird.

Bei der Entwicklung von Biopharmazeutika wird die genetische Informationseinheit (das Gen) für ein therapeutisch relevantes Protein zunächst aus dem menschlichen Genom isoliert. Dann wird die Erbinformation mithilfe gentechnischer Methoden so modifiziert, dass man damit das menschliche Protein in einem anderen Organismus synthetisieren kann.

Dieses Prinzip wurde 1982 erstmals mit der Produktion von Humaninsulin in dem Darmbakterium *Escherichia coli* realisiert. Heute ist die Zahl gentechnisch hergestellter Wirkstoffe auf über 300 angestiegen, die in mindestens 340 Arzneimitteln enthalten sind (Stand 06.2022<sup>1</sup>). Fast alle diese Wirkstoffe sind von natürlichen, humanen Biomolekülen abgeleitet. Sie kommen allerdings im menschlichen Körper nur in so geringer Konzentration vor, dass sie konventionell aus den klassischen Quellen (Blut, Urin, Gewebe) nicht sicher isoliert werden können, obwohl sie therapeutisch dringend gebraucht werden.

Seit rund 40 Jahren gibt es gentechnisch hergestellte Arzneimittel.

### **i** Biologische Arzneimittel im Überblick

Mittlerweile bilden gentechnisch hergestellte Arzneimittel die wichtigste Gruppe unter den „Biologischen Arzneimitteln“. Dazu gehören unter anderem:

- Gentechnisch hergestellte Arzneimittel (Biologika, Biosimilars)
- Gewebezubereitungen
- Plasmaproteine und Blutzubereitungen
- Mikrobiologische Arzneimittel
- Sera und Impfstoffe
- Niedermolekulare Heparine (LMWH)
- Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

<sup>1</sup> <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>

## Vom small molecule zum Biopharmazeutikum

Mit der Entwicklung gentechnisch hergestellter Arzneimittel erweiterte sich das Arzneimittelspektrum um eine völlig neue Facette. Denn ihre molekularen Charakteristika unterscheiden sich fundamental von den bis dahin bekannten Wirkstoffen mit kleinerer Molekülgröße (small molecules).

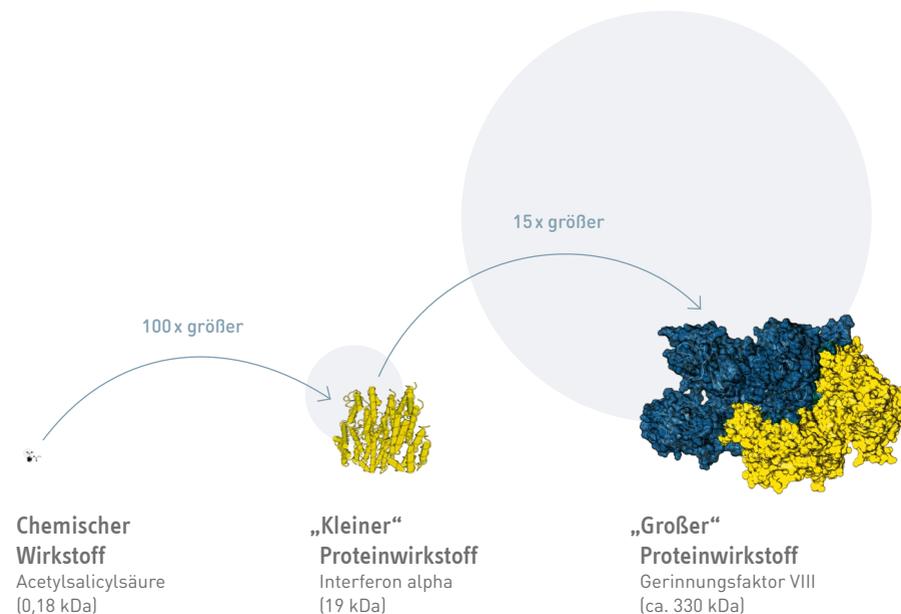
### Was unterscheidet Biopharmazeutika von small molecules?

Drei wesentliche Unterschiede differenzieren Biopharmazeutika von small molecules:

**1. Die Molekülgröße:** Der offensichtlichste Unterschied ist die Molekülgröße. So ist beispielsweise das Molekulargewicht der Acetylsalicylsäure mit 0,18 kDa um den Faktor 100 geringer als das des 19 kDa großen Biopharmazeutikums Interferon alpha, das bei bestimmten Tumorformen angewendet wird (Abb. 1.3). Beide gelten als kleine Vertreter ihrer jeweiligen Klassen. 15-mal größer als Interferon alpha ist der Gerinnungsfaktor VIII mit seinem Molekulargewicht von ca. 330 kDa. Er ist für Patient:innen mit einer bestimmten Form der Gerinnungsstörung (Hämophilie A) lebenswichtig.

**2. Das Herstellverfahren:** Aufgrund dieser erheblichen Unterschiede in der Größe und Komplexität lassen sich Biopharmazeutika im Gegensatz zu small molecules nicht mit klassischen chemischen Verfahren wirtschaftlich synthetisieren. Daraus folgt: Biopharmazeutika werden immer im Biosynthese-Apparat lebender Zellen hergestellt und dann aus ihnen isoliert.

ABB.1.3 | Unterschiede der Molekulargewichte verschiedener Wirkstoffe aus der Gruppe der chemisch bzw. biotechnologisch hergestellten Moleküle



**3. Das biologische Vorbild:** Das dritte Unterscheidungsmerkmal ist die Ähnlichkeit zu humanen Biomolekülen. Bei small molecules handelt es sich in den meisten Fällen nicht um Kopien körpereigener Biomoleküle, sondern sie entstammen der kreativen Fantasie von Chemikern. Hingegen orientieren sich Biopharmazeutika an biologischen Substanzen, die in den meisten Fällen im Menschen vorkommen – auch wenn heute zunehmend Biopharmazeutika auf dem Markt sind, die nicht naturidentisch sind.

TAB.1.1 | Unterschiede zwischen small molecules und Biopharmazeutika (Biologicals)

Parameter	small molecules	Biologicals
Herstellung	Meist chemische Synthese	Biochemische Synthese in lebenden Zellen
Chemisch-physikalische Eigenschaften	Einfach/stabil/gut definiert	Komplex/labil/heterogen
Analytik (Struktur)	Einfache Bestimmung der chemischen Struktur	Schwierige Bestimmung der komplexen, heterogenen Struktur
Analytik (Reinheit)	Einfache Bestimmung der Reinheit	Schwierige Bestimmung der Reinheit
Immunogenität (Auslösen einer unerwünschten immunologischen Reaktion)	Selten	Prinzipiell immunogen
Biologische Verunreinigungen	Keine oder selten	Aufwendige Maßnahmen müssen getroffen werden, um virale/bakterielle/fungale Verunreinigungen auszuschließen
Applikationsform	Überwiegend (bevorzugt) orale Applikation	Überwiegend parenterale, selten lokale Applikation

### Charakteristische Besonderheiten der Biopharmazeutika

Aufgrund ihrer enormen Größe und chemisch-physikalischen Eigenschaften weisen Biopharmazeutika im Vergleich zu small molecules weitere Besonderheiten auf:

Biopharmazeutika und Biosimilars sind wesentlich größer, schwieriger herzustellen und deutlich labiler als chemisch-synthetische Wirkstoffe.

**Superstruktur:** Maßgeblich für die Wirkung der Biopharmazeutika ist eine einzigartige Faltung der großen, linearkettigen Aminosäurepolymeren – einer Art „Superstruktur“. Dieses als Tertiärstruktur bezeichnete Molekülknäuel wird durch schwache Kräfte zusammengehalten und kann bereits durch geringe Energieeinträge wie Erwärmung oder Agitation gestört werden. Dann geht die aktive, „native“ Struktur in eine inaktive,

„denaturierte“ Struktur über, ohne dass auch nur eine kovalente chemische Bindung gelöst wurde. Deshalb sind Biopharmazeutika in der Regel kühl zu lagern und zu transportieren. Sie dürfen außerdem nicht geschüttelt werden.

**Mikroheterogenität:** Proteine bestehen aus Aminosäuren, die durch Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Durch die relative Labilität dieser Peptidbindungen und die Anfälligkeit einzelner Aminosäuren für chemische Reaktionen liegen Proteine generell nicht als eine einzelne homogene Molekülspezies, sondern in Form von Molekülgruppen mit einer charakteristischen Heterogenität (Mikroheterogenität) vor. Der Grad der Mikroheterogenität kann innerhalb oder zwischen Chargen desselben biologischen Medikaments variieren. Strenge Kontrollen stellen sicher, dass trotz dieser Variabilität die Konsistenz von Charge zu Charge gegeben ist und dass kleinere Unterschiede die Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigen. Dank dieser Maßnahmen und sehr gut spezifizierter Herstellungsprozesse ist diese Chargen-Variabilität in der Praxis sehr gering.

**Aggregate:** Als große Proteine neigen Biopharmazeutika zur Aggregatbildung, was durch stabilisierende Formulierungen so weit wie möglich zu unterbinden ist.

**Parenteral:** Da Biopharmazeutika keine extremen pH-Werte tolerieren, sind diese Wirkstoffe immer parenteral zu applizieren, was jedoch hohe Anforderungen an eine aseptische Herstellung stellt.

**Immunogenität:** Die großen, strukturell heterogenen Molekülgruppen erfordern es, eine eventuelle immunologische Reaktivität wachsam zu beobachten. Diese potenzielle, unerwünschte Eigenschaft lässt sich nur durch eine hohe Prozessstabilität und der daraus folgenden Produkt Konstanz kontrollieren. Unter Beachtung dieser Anforderungen und durch den zunehmenden Erkenntnisgewinn aus Studien und der Überwachung wird das immunologische Potenzial von Biopharmazeutika heute deutlich weniger kritisch gesehen, als dies noch vor Jahren der Fall war.

### Prinzipien der Herstellung von Biologicals

Biopharmazeutika sind per definitionem Proteine oder Peptide, die in lebenden Zellen produziert werden. Jedoch werden sie nicht aus den Organismen oder Zellen isoliert, in denen sie natürlicherweise vorkommen. Vielmehr handelt es sich bei diesen Molekülen um „ektopisch“, d. h. in fremden Organismen oder Zellen, hergestellte Proteine (Abb. 1.4, Seiten 20/21). Die Basis für die Herstellung dieser Therapeutika schafft das ausgeklügelte Methodenspektrum der Gentechnologie.

Denn die codierende Region eines Gens für ein bestimmtes Protein ist aufgrund der Universalität des genetischen Codes in der gesamten belebten Natur zwar eindeutig verständlich. Allerdings wird das Abrufen dieser Information (Expression) wirtsspezifisch kontrolliert. Daher müssen die ursprünglichen Kontrollregionen des menschlichen Genoms durch spezifische und effiziente Kontrollregionen des Wirtsorganismus<sup>2</sup> ersetzt werden.

Dieses Herstellungsverfahren bietet überzeugende Vorteile. Denn unter Sicherheitsaspekten wie eine mögliche Kontamination mit menschlichen Krankheitserregern ist es alles andere als trivial, ein aus dem Menschen isoliertes Protein bei einem anderen Menschen therapeutisch einzusetzen. Viel sicherer ist es hingegen, ein therapeutisches Protein zu entwickeln, das aus einem Bakterium, einer Hefezelle oder einer nicht humanen Säugerzelllinie isoliert wurde.



#### Häufig verwendete Organismen für die Herstellung von Biopharmazeutika

- Das Bakterium Escherichia coli
- Als weitere Bakterien: Vibrio cholerae, Pseudomonas fluorescens
- Die Hefe Saccharomyces cerevisiae
- Als weitere Hefen: Pichia pastoris, Hansenula polymorpha
- Zwei Insektenzelllinien
- Eine kleine Gruppe verschiedener nicht humaner Säuger-Zelllinien
- Eine humane Fibroblasten-Zelllinie
- Eine Hühnerembryo-Fibroblastenzelllinie
- Eier von transgenen Hühnern
- Eine Herde transgener, geklonter Kaninchen<sup>2</sup>

Für die gentechnische Herstellung von Wirkstoffen werden bisher nur wenige Zelllinien und Organismen verwendet.

<sup>2</sup> <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>

Die Wahl eines bestimmten Wirtssystems wird beeinflusst von Moleküleigenschaften, von Produktionskosten und von Sicherheitsaspekten.

Jedes dieser biologischen Systeme hat seine Vorteile und Limitationen. So ist die Produktion eines Proteins in *E. coli* oder in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* relativ günstig und biologisch sehr sicher. Allerdings lassen sich in diesen Organismen keine Proteine herstellen, die ein bestimmtes Modifikationsmuster – v. a. Glykosylierungen – benötigen, um hinreichend wirksam zu sein. Modifizierte Proteine lassen sich am besten in Säugerzellen produzieren, die aber hinsichtlich der Fermentationsbedingungen sehr anspruchsvoll sind. Außerdem gilt: Je näher man sich mit dem Wirtssystem phylogenetisch dem Menschen nähert, umso größer werden die Anforderungen, um eine Kontamination mit Humanpathogenen sicher auszuschließen. So ist zurzeit noch ein Wirkstoff zugelassen, der in der laktierenden Milchdrüse transgener Kaninchen produziert wird.

### Der besondere Herstellungsprozess von Biopharmazeutika

Während bei einem chemisch-synthetischen Wirkstoff das Molekül relevant ist, ist bei Biopharmazeutika und Biosimilars auch der Herstellungsprozess wichtig.

In jedem Fall anspruchsvoll ist die anschließende Aufreinigung der Wirkstoffe. Jeder Schritt in diesem komplizierten Prozess ist hier durch Spezifikationskorridore (Spezifikationsfenster) definiert, deren Ober- und Untergrenzen weder über- noch unterschritten werden dürfen. Hier geht man von der Überlegung aus, dass eine reproduzierbar qualitative Herstellung eines in sich zwangsläufig inhomogenen Produktes dann am besten gewährleistet ist, wenn jeder einzelne Produktionsschritt mit höchstmöglicher Präzision dokumentiert und reproduziert wird. Der Herstellprozess ist von so

weitreichender Bedeutung, dass Biopharmazeutika in den entsprechenden Wirkstoff-Monographien, beispielsweise im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.), sowohl über Molekül- als auch über Prozess-Charakteristika definiert sind („the product is the process“). Selbstverständlich bestimmen auch im Falle der Biopharmazeutika die Moleküle die Wirksamkeit und Verträglichkeit. Jedoch wird deren Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge durch genaue Spezifikationen des Herstellverfahrens garantiert, die im Rahmen der Prozessentwicklung definiert wurden.

Zu den zahlreichen Prozess-Spezifikationen gehören unter anderem

- die Auswahl der für die Biosynthese erforderlichen Zelllinie,
- die technische Ausgestaltung der Produktionsanlage,
- die komplexe Zusammensetzung und die Charakterisierung der Nährsubstanzen,
- die Temperaturverhältnisse während der Fermentation,
- und schließlich der anspruchsvolle Aufreinigungsprozess aus einer sehr komplexen Matrix.

Der hohe Anspruch an einen biopharmazeutischen Herstellungsprozess bedeutet allerdings nicht, dass nur ein bestimmtes Verfahren zum Ziel führen kann. Es ist jedoch zwingend erforderlich, jeden Einzelschritt eines Herstellungsprozesses so reproduzierbar einzustellen, dass alle Qualitätskriterien von Charge zu Charge sicher erfüllt werden.

## „The Product is the Process“ – die komplexe Biopharmazeutika-Herstellung

Biopharmazeutika sind Arzneimittelwirkstoffe aus Eiweißmolekülen, die von lebenden Zellen produziert werden. Dafür braucht es hohe Investitionen sowie spezialisiertes Know-how und Erfahrung. Denn anders als chemisch hergestellte Medikamente entstehen Biopharmazeutika in einem komplexen Produktionsverfahren. Die Vielzahl der Arbeitsschritte ist präzise definiert und muss streng eingehalten werden, weil das Herstellverfahren die Eigenschaften eines Biopharmazeutikums bestimmt. Fachleute sprechen daher von „the product is the process“. Dieses Prinzip gilt gleichermaßen für das Referenzprodukt und ein Biosimilar. Der Produktionsprozess lässt sich in einen biotechnologischen und pharmazeutischen Abschnitt unterteilen. In diesem Beispiel besteht er aus insgesamt vier Teilprozessen.

**Wichtig zu wissen:** Bei allen Herstellschritten finden umfangreiche Qualitätskontrollen statt.

### 1. Vorbereitung der Fermentation

Vor der eigentlichen Herstellung werden das geeignete Nährmedium mit den Rahmenbedingungen (zum Beispiel Temperatur und pH-Wert) und die passende Zelllinie (Bakterien, Hefen, Säugerzellkulturen) ausgewählt. Ausgehend von der Hauptzellbank wird zunächst eine Arbeitszellbank angelegt.

### 2. Fermentation

Die Arbeitszellbank dient als „Starter“ für die Produktionszellkultur im Bioreaktor (Fermenter), wo die Zellen den biopharmazeutischen Wirkstoff herstellen. In diesem Beispiel wird das Produktionsvolumen schrittweise vergrößert. Das heißt, die Zellen werden von einem kleineren Bioreaktor in einen größeren umgefüllt, sobald sie sich ausreichend vermehrt haben.

Bei den Schritten 1 und 2 spricht man zusammengefasst vom Upstream-Prozess.

### 3. Wirkstoffgewinnung

Zu einem definierten Zeitpunkt wird die Fermentation beendet und die Zellen durch Zentrifugation und / oder Filterung von der Nährlösung getrennt. In diesem Beispiel befindet sich der biopharmazeutische Wirkstoff mit vielen anderen Stoffen im Nährmedium. Daraus lässt er sich mithilfe aufwendiger Reinigungsschritte – mehrstufige Chromatografie und Filterung – in Reinform isolieren. Diesen Vorgang nennt man Downstream-Prozess.

### 4. Herstellung des Fertigarzneimittels

Ab jetzt sieht der Produktionsprozess eines Biopharmazeutikums ähnlich aus wie der eines chemisch hergestellten Arzneimittels. Der isolierte Wirkstoff wird zunächst mit stabilisierenden Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform wie eine Injektionslösung „verpackt“ (Galenik). Anschließend folgt die sterile Abfüllung beispielsweise in eine Fertigspritze oder einen Pen.

ABB.1.4 | Herstellprozess für Biopharmazeutika (beispielhaftes, vereinfachtes Schema)



## Vom Biopharmazeutikum zum Biosimilar

Nach Einführung der ersten Biopharmazeutika in den frühen 1980er-Jahren hat ihre Bedeutung kontinuierlich zugenommen. Im Jahre 2021 stieg der Umsatz von Biopharmazeutika in Deutschland auf rund 16,1 Milliarden Euro (zu Hersteller-Abgabepreisen), was einem Wachstum gegenüber 2020 von 10,2 Prozent entspricht. Damit erreichen Biopharmazeutika fast ein Drittel (31,4 Prozent) des Marktanteils aller Arzneimittel in Deutschland.<sup>3</sup>

### Patentabläufe als Wegbereiter der Biosimilars

Seit 2001 begannen nach und nach die Patente einiger wichtiger, umsatzstarker Biopharmazeutika auszulaufen. Ab 2006 betraten Nachahmerprodukte, sogenannte Biosimilars, die Bühne. Der Prozess der Patentabläufe wichtiger Biopharmazeutika beschleunigt sich zurzeit rasant.

**TAB.1.2 | Übersicht über einige Biopharmazeutika mit Blick auf die Patentlaufzeiten<sup>4</sup>**

Handelsname	INN	Jahr Patentablauf
Humulin®	Human Insulin	2001
Cerezyme®	Imiglucerase	2001
Intron A®	Interferon alpha-2b	2002
Nutropin®/Nutropin AQ®	Somatropin	2003
Avonex®	Interferon beta-1a	2003

INN: International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)

<sup>3</sup> Medizinische Biotechnologie in Deutschland: BCG Biotech-Report 2022.

Handelsname	INN	Jahr Patentablauf
Humatrope®	Somatropin	2003
Epogen®/Procrit®	Epoetin alfa	2004
Synagis®	Palivizumab	2005
Novolin®	Human Insulin	2005
Activase®	Alteplase	2005
Neupogen®	Filgrastim	2006
Albutein®	Humanalbumin	2006
Herceptin®	Trastuzumab	2014
Erbitux®	Cetuximab	2014
Lantus®	Insulin glargin	2014
Enbrel®	Etanercept	2015
Avonex®, Rebif®	Interferon beta-1a	2015
Neulasta®	Pegfilgrastim	2015
Rituxan®	Rituximab	2015
Remicade®	Infliximab	2015
Synagis®	Palivizumab	2015
Tysabri®	Natalizumab	2015
Lucentis®	Ranibizumab	2016
Xolair®	Omalizumab	2017
Humira®	Adalimumab	2018
Soliris®	Eculizumab	2020
Campath®/Lemtrada®	Alemtuzumab	2021
Nulojix®	Belatacept	2021
Yervoy®	Ipilimumab	2021
Avastin®	Bevacizumab	2020
Simponi®	Golimumab	2024
Stelara®	Ustekinumab	2024

INN: International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)

<sup>4</sup> <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biologicals-patent-expiries>

Nachahmerprodukte von Biopharmazeutika nennt man Biosimilars.

## Was sind Biosimilars?

Die EMA (European Medicines Agency, Zentrale Europäische Zulassungsbehörde) definiert Biosimilars wie folgt:

„Ein Biosimilar-Arzneimittel ist ein biologisches Arzneimittel, das derart entwickelt wurde, dass es einem bereits existierenden Arzneimittel („dem Referenzarzneimittel“) ähnelt. Biosimilar-Arzneimittel unterscheiden sich von Generika, da letztere einfachere chemische Strukturen aufweisen, und als identisch mit ihren Referenzarzneimitteln gelten.“

In erster Näherung sind Biosimilars also „Kopien“ eines seit Jahren bereits zugelassenen Biopharmazeutikums („Referenzarzneimittel“). Wegen der für Biopharmazeutika unvermeidbaren Mikrovariabilität sind das Biosimilar-Arzneimittel und das entsprechende Referenzarzneimittel zwar strukturell vergleichbar, jedoch nicht identisch. Eine solche Variabilität, darf allerdings keine Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben. Dies muss im Rahmen des Zulassungsverfahrens nachgewiesen und durch die europaweit zentral durch die europäische Kommission erteilte Zulassung offiziell bestätigt werden. Übrigens ist die Mikrovariabilität auch zwischen unterschiedlichen Chargen des Referenzarzneimittels nicht vermeidbar.

Ein zugelassenes Biosimilar-Arzneimittel ist demnach genauso wirksam und sicher wie das Referenzarzneimittel. Es wird gewöhnlich in derselben Dosis zur Behandlung derselben Krankheiten verwendet wie das Referenzarzneimittel. Außerdem müssen Warnhinweise, die bei der Verabreichung des Referenzarzneimittels gelten, auch beim Einsatz des Biosimilars beachtet werden.

Zudem wird die Sicherheit von Biosimilar-Arzneimitteln, wie bei allen Arzneimitteln, nach Erteilung der Zulassung fortlaufend überwacht. Jedes Unternehmen muss ein System zur Überwachung von Nebenwirkungen einrichten, die im Zusammenhang mit seinen Arzneimitteln berichtet werden. Darüber hinaus können Patient:innen verdächtige Nebenwirkungen selbst melden. Die Zulassungsbehörden prüfen sowohl die erfassten Sicherheitsdaten als auch das Sicherheitsüberwachungssystem des Unternehmens. Bei Sicherheitsbedenken führen sie Untersuchungen durch und ergreifen geeignete Maßnahmen.

### EMA: Charakteristika der Biosimilars<sup>5</sup>

- Ein Biosimilar ist ein Arzneimittel, das einem rekombinanten und bereits zugelassenen Arzneimittel (Referenzarzneimittel) vergleichbar ist. Die Wirkstoffe in beiden Arzneimitteln sind ebenfalls ähnlich.

Ein Biosimilar ist in der Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit absolut vergleichbar zum Originalwirkstoff.

<sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)

- Biosimilar und Referenzarzneimittel werden in gleicher Dosierung bei gleichen Indikationen eingesetzt.
- Jeder Arzneimittelhersteller kann einen Antrag auf Zulassung eines Biosimilars stellen, um nach Ablauf des Patents eines „Originals“ und nach eingehender Prüfung einen Marktzugang zugesprochen zu bekommen.
- Die Zulassung wird in Europa durch die Europäische Kommission erteilt, nachdem die EMA als Zulassungsbehörde eine wissenschaftliche Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Biosimilars vorgenommen hat.
- Da der Wirkstoff seit Jahren bekannt ist, müssen nicht alle Informationen eingeholt werden, die bei der Zulassung eines komplett neuen Wirkstoffs erforderlich sind. Verbindliche Richtlinien legen fest, welche Studien durchzuführen sind, um zu belegen, dass das Biosimilar ähnlich sowie ebenso sicher und wirksam ist wie das Referenzarzneimittel.
- Wegen des komplexen Herstellungsprozesses eines Biologicals können sich das Referenzarzneimittel und das Biosimilar geringfügig unterscheiden. Aus diesem Grund werden Biosimilars durch einen comparability exercise – Prozess charakterisiert. Dieser „Schritt-für-Schritt-Prozess“, beginnt mit dem Vergleich der Qualität und der Stabilität des Wirkstoffs und des Herstellungsprozesses und wird dann durch präklinische und klinische Studien ergänzt. Dadurch wird belegt, dass keine relevanten

Qualität und Sicherheit müssen sowohl beim Originalpräparat als auch beim Biosimilar gewährleistet sein.

Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen dem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel bestehen.

- Generell folgen die Herstellungsverfahren von Biosimilars denselben Qualitätsstandards wie sie für alle anderen neuen Wirkstoffe gelten. Dazu zählt, dass die Zulassungsbehörden in bestimmten Abständen die Produktionsstätten inspizieren.
- Da Biosimilar und Referenzarzneimittel ähnlich, aber nicht identisch sind, kann es zumindest bei chronisch Erkrankten Vorbehalte hinsichtlich der generellen Austauschbarkeit (switching) der beiden Arzneimittel geben. Diese zunächst nachvollziehbaren Bedenken sind zwischenzeitlich durch eine große Zahl empirischer klinischer Studien ausgeräumt. In keiner dieser Studien wurden beim Switch von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar signifikante Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.
- Alle Arzneimittel – auch Biosimilars – werden nach ihrer Zulassung hinsichtlich ihrer Sicherheitsprofile beobachtet.
- Hierzu muss jeder pharmazeutische Hersteller ein Pharmakovigilanz-System etablieren, das alle – besonders immunologische – Auffälligkeiten registriert. Dieses System wird ebenfalls von der Zulassungsbehörde überprüft. Sollte es Anlass zu besonderer Vorsicht geben, muss das Biosimilar die gleichen Auflagen erfüllen wie das Referenzarzneimittel. Hierzu gehört beispielsweise die Erstellung eines Risk-Management-Plans.

Strittig ist, ob und wann im Therapieverlauf das Originalpräparat durch ein Biosimilar ausgetauscht werden kann. Diese Entscheidung sollte immer der behandelnde Arzt treffen.

## „Ähnlich“ statt „identisch“: Wie „gleich“ sind Biosimilars?

Proteinlösungen enthalten immer natürlicherweise eine heterogene Population eines bestimmten Moleküls.

Wie bereits beschrieben, lässt die enorme strukturelle Komplexität der Moleküle es praktisch nicht zu, dass nach der Präparation ein bestimmtes Protein in absolut reiner Form vorliegt. Eine Proteinlösung enthält zu einem kleinen Teil immer strukturell leicht unterschiedliche Molekülformen (Mikroheterogenität). Da sie de facto unvermeidlich sind, müssen und können sie auch akzeptiert werden, vorausgesetzt, sie verursachen keine auffälligen Reaktionen, wenn die Proteinpräparation beim Menschen zu Therapie Zwecken eingesetzt wird.

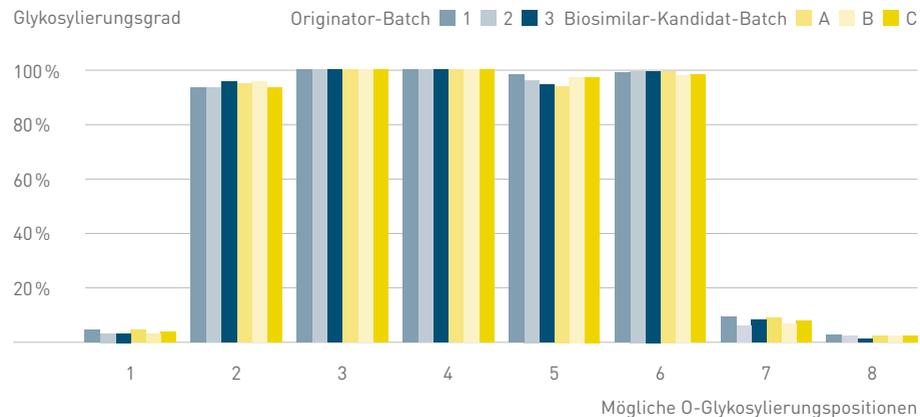
Untersucht man einzelne Herstellungsladungen eines Biopharmazeutikums hinsichtlich einer bestimmten Spezifikation, so erkennt man sehr klar die unvermeidbare Variation, bei recht großer Ähnlichkeit [Abb. 1.5].

Biosimilars können dem Referenzarzneimittel so gleichen, wie sich unterschiedliche Chargen des Originalpräparats untereinander gleichen.

Innerhalb dieser Spezifikationsgrenzen haben sich heute auch Biosimilars zu bewegen. Man kann daher in erster Näherung konstatieren, dass Biosimilars in dem Maße dem Referenzarzneimittel ähneln, wie sich einzelne Chargen der Originatorpräparation untereinander ähneln.

Eine solche Aussage ist heute möglich, weil sich die Methoden der Bioanalytik in den letzten Jahren sprunghaft weiterentwickelt haben. Selbst komplexe analytische Herausforderungen, wie die Bestimmung des Modifizierungsgrades eines Glykoproteins, sind heute lösbar. Daher werden entsprechende Analysen bei den einzureichenden Unterlagen zur Qualität des Biosimilars auch verlangt.

ABB.1.5 | Vergleichbarkeit der Originator- und Biosimilar-Batches unter dem Aspekt des Glykosylierungsgrades<sup>6</sup>



## Warum sind Biosimilars keine „Generika“?

In der Gruppe der small molecules sind das Originalprodukt und das entsprechende Generikum molekular identisch. Dies gilt nicht zwingend für die komplexen Biopharmazeutika [Tab. 1.3] – wie diese beiden Aspekte deutlich machen:

- Mikroheterogenitäten und auch potenzielle Wirkstoffverunreinigungen aus dem Produktionsprozess stellen Anforderungen an die Qualität dieser Wirkstoffe, die in dem Maße beim „Kopieren“ kleiner, chemisch definierter Moleküle unbekannt sind.

<sup>6</sup> Blüggel, M (2012). Hochleistungsanalytik für die Entwicklung von Biosimilars. Pharmazie in unserer Zeit 41: 24-29.

Biosimilars können infolge eines anderen Herstellungsprozesses nie identisch zum Referenzarzneimittel sein.

- Bei der Herstellung von Biopharmazeutika und damit auch von Biosimilars ist jeder einzelne Prozessschritt von höchster Relevanz. Es ist in der Praxis unmöglich, den Originalherstellungsprozess in jedem Detail exakt zu kopieren. Im Gegenteil: Da Verfahrensdetails in aller Regel als strenges Geheimnis gehütet werden und vielfach auch patentrechtlich geschützt sind, ist ein Kopieren praktisch ausgeschlossen. Folglich lassen sich Mikroheterogenitätsunterschiede zwischen Original und Nachahmerprodukt nicht vermeiden, die allerdings ebenfalls zwischen den Chargen des Originalprodukts auftreten.

TAB.1.3 | Unterschiede zwischen Referenzarzneimittel, Biosimilar und Generikum<sup>7</sup>

	Referenzarznei	Biosimilar	Generikum
Der Wirkstoff ist ...	... von Charge zu Charge innerhalb definierter Grenzen identisch	... ähnlich aber nicht identisch mit dem Referenzarzneimittel. Von Charge zu Charge ist der Wirkstoff innerhalb definierter Grenzen identisch	... verglichen mit dem Original innerhalb definierter Varianzen identisch
Unter Patentschutz	Ja: für eine begrenzte Zeit	Nein: Vermarktung erst nach Patentablauf des Referenzarzneimittels möglich	Nein: Vermarktung erst nach Patentablauf beim Original möglich
Entwicklungszeit	sehr lang und unsicher, um Wirksamkeit und Sicherheit in 4 klinischen Studienphasen zu zeigen	lang, um Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel zu zeigen	relativ kurz

<sup>7</sup> Modifiziert nach [https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/branche/biopharmazeutika-hightech-im-dienst-der-patienten.html/\\_4](https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/branche/biopharmazeutika-hightech-im-dienst-der-patienten.html/_4)

<sup>8</sup> Wiecek A, Mikhail A. (2006). European regulatory guidelines for biosimilars. Nephrol. Dial. Transplant. 21, Suppl5), v17-20.

## Wie werden Biosimilars zugelassen?

Die größte Herausforderung bei der Herstellung von Biopharmazeutika besteht in der Gewährleistung der „Produktsicherheit“. Sie ist die nach allgemeinem Verständnis dann gegeben, wenn sie auf Basis eines hoch standardisierten und im Detail spezifizierten Prozesses analytisch und klinisch belegt wurde. Dieser Beleg muss konsequenterweise vom Referenzarzneimittel wie von Nachahmerprodukten eingefordert werden, wenn sie eine Marktzulassung erhalten wollen.

In jedem Fall muss gefordert und akzeptiert werden, dass ein klinisches Programm für die Zulassung eines Biosimilars zu durchlaufen ist, das vor allem die Produktsicherheit dokumentiert. Die Wirksamkeit und generelle Verträglichkeit wurde bereits für das Referenzprodukt gezeigt, und man kann diese Eigenschaften für das Biosimilar übernehmen, falls die Kopie sehr gut ist.

Angesichts dieser Hintergründe müssen sich neue Konzepte zur Zulassung von „generischen“ Biopharmazeutika von den etablierten regulatorischen Abläufen bei Generika unterscheiden. Um diese Unterschiede auch semantisch deutlich zu machen, hat man sich in Europa dazu entschieden, „generische Biologicals“ als „similar biological medicinal products“ oder kurz „Biosimilars“ zu bezeichnen. Europa hat diese konzeptionelle Herausforderung angenommen, gemeistert und ein Regelwerk etabliert, das den Marktzugang qualitativ hochwertiger und sicherer Biosimilars seit 2003 regelt (siehe Kapitel 2).<sup>8</sup>

## Etwas ungewöhnliche Biosimilars: Niedermolekulare Heparine

Die meisten Biosimilars sind Kopien eines gentechnisch in modifizierten Zellen oder Organismen hergestellten Proteins. Von diesem Prinzip weicht die Gruppe der niedermolekularen Heparine (low molecular weight heparin, LMWH) ab. Heparin ist ein stark sulfatiertes und sehr heterogenes Glykosaminoglykan, das als sogenanntes unfraktioniertes Heparin vor allem aus der Dünndarmmukosa von Schweinen gewonnen wird. Nach Bindung an Antithrombin III inhibiert es sehr effizient aktivierte Blutgerinnungsfaktoren wie die Faktoren IIa, FIXa, FXa und FXIa. Durch verschiedene chemische und enzymatische Verfahren entstehen aus unfraktioniertem Heparin Moleküle mit weniger als 18 Monosaccharid-Einheiten, die LMWH. Durch diese Verkleinerung des Heparins geht zwar die Thrombin-Inhibition verloren, allerdings wird die Hemmung von FXa verbessert.<sup>9</sup> 1989 kam mit Clexane® das LMWH Enoxaparin auf den Markt, das als Referenzarzneimittel für verschiedene Biosimilars dient. 2008 begann die Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP) bei der EMA, einen Leitfaden zu formulieren, der das nötige Prozedere für die nichtklinische und klinische Entwicklung von LMWH-Biosimilars beschreibt. Auf dieser Basis wurde mit Inhixa® das erste Enoxaparin-Biosimilar von der EMA zugelassen. Das ebenfalls 2016 zugelassene Thorinane® ist seit September 2019 nicht

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-low\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-low_en.pdf)

<sup>10</sup> Ludwig et al.: Arzneiverordnungs-Report 2021.

mehr verfügbar. Ab 2017 folgte die europäische Zulassung weiterer Enoxaparin-Biosimilars (Tab. 1.4). Sie gehörten im Jahr 2020 zu den Top-10 biosimilaren Wirkstoffen im deutschen GKV-Markt.<sup>10</sup>

**TAB.1.4 | In Deutschland zugelassene Enoxaparin-Biosimilars**

Wirkstoff	Referenz-Arzneimittel (Zulassung)	Biosimilar
Enoxaparin	Clexane® (1989)	Inhixa® (2016) Becat® (2017) Crusia® (2017) Hepaxane® (2018) Ledraxen® (2019)

## Die zunehmende Bedeutung von Biosimilars

Nach mehr als 15 Jahren praktischer Erfahrung mit Biosimilars, in denen es zu keinem einzigen relevanten Zwischenfall hinsichtlich des sicheren Einsatzes dieser Arzneimittelgruppe gekommen ist, sind Biosimilar tatsächlich im Versorgungssystem angekommen.

Dort spielen sie inzwischen eine bedeutende Rolle und konkurrieren ernst zu nehmend mit umsatzstarken Biopharmazeutika um Marktanteile. Diese Entwicklung war konsequent und notwendig zur Entlastung des Gesundheitssystems, denn Biopharmazeutika gehören fast ausnahmslos zu den sehr hochpreisigen Arzneimitteln. Allerdings sind Biosimilars ebenso wenig mit klassischen Generika vergleichbar, wie

Biopharmazeutika mit chemisch-synthetischen Wirkstoffen (small molecules). Die Herstellung von Biosimilars ist aufwendig und kostenintensiv. Außerdem müssen hohe Zulassungsbarrieren überwunden werden. Daher brachte ihre Einführung in den sehr teuren Biopharmazeutika-Markt zunächst nicht die gewohnten Preisreduktionen wie im generischen Markt. Dies ändert sich aber derzeit. Mittlerweile wurden bereits sechs Festbetragsgruppen für Biologika vereinbart (Stand: Juli 2022):

- Erythropoetin<sup>11</sup>
- Somatotropin<sup>12</sup>
- Infliximab<sup>13</sup>
- Filgrastim<sup>14</sup>
- TNF-alpha-Inhibitoren<sup>15</sup>
- Pegfilgrastim<sup>16</sup>

<sup>11</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-745/2008-12-18-AMR2-Antianaemika\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-745/2008-12-18-AMR2-Antianaemika_BAnz.pdf)

<sup>12</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-798/2009-03-19-AMR2-Somatotropin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-798/2009-03-19-AMR2-Somatotropin_BAnz.pdf)

<sup>13</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17\\_AM-RL-IX\\_Infliximab\\_G1S1\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17_AM-RL-IX_Infliximab_G1S1_BAnz.pdf)

<sup>14</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3339/2018-05-17\\_AM-RL-IX\\_Filgrastim\\_G1S1\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3339/2018-05-17_AM-RL-IX_Filgrastim_G1S1_BAnz.pdf)

<sup>15</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4550/2020-11-20\\_AM-RL-IX-X\\_TNF-alpha-Inhibitoren\\_G1S2\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4550/2020-11-20_AM-RL-IX-X_TNF-alpha-Inhibitoren_G1S2_BAnz.pdf)

<sup>16</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5035/2021-09-16\\_AM-RL-IX-X\\_Koloniestimulierende-Faktoren\\_G1S2\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5035/2021-09-16_AM-RL-IX-X_Koloniestimulierende-Faktoren_G1S2_BAnz.pdf)

Man kann davon ausgehen, dass diese Liste sich schnell erweitert. Für Teriparatid läuft derzeit (Stand Juli 2022) das Stellungnahmeverfahren für die Festbetragsgruppenbildung. So besteht mittlerweile kein Zweifel mehr, dass sich Biosimilars zu einem maßgeblichen Element eines kosteneffizienteren Einsatzes von Biopharmazeutika entwickeln werden, wovon Patient:innen ebenso profitieren werden wie das Gesundheitssystem.

### Biosimilar oder Bioidentical – was ist der Unterschied?

Im Zusammenhang mit der Verordnung und der Austauschbarkeit von Biosimilars ist in Deutschland ein weiterer Begriff wichtig: Bioidentical. Während ein Biosimilar einen zum Referenzarzneimittel ähnlichen Wirkstoff aus einem anderen Herstellungsprozess enthält, sind Bioidenticals verschiedene Präparate mit dem gleichen Wirkstoff. Dieser Wirkstoff wird für beide Präparate in einem identischen Prozess hergestellt. Beispielsweise produziert Lek Pharmaceuticals d.d. in Slowenien ein Epoetin alfa, das unter den Handelsnamen Abseamed®, Binocrit® und Epoetin alfa Hexal® von den Firmen Medice Arzneimittel, Sandoz bzw. Hexal vertrieben wird. Diese Präparate sind also Bioidenticals.

### Welche Biosimilars gibt es in der EU und seit wann?

Derzeit sind in Europa über 70 Biosimilars in 19 verschiedenen Wirkstoffgruppen zugelassen (Tab. 1.5).

Nicht von allen  
bereits patentfreien  
Wirkstoffen gibt es  
Biosimilars.

**TAB.1.5 | In Europa zugelassene Biosimilars (Stand: Oktober 2022)**

Handelsname(n)	Wirkstoff	Referenz- arzneimittel	Zulassung
<b>Endokrinologie</b>			
Omnitrope®	Somatropin	Genotropin®	2006
Insulin lispro Sanofi®	Insulin lispro	Humalog®	2017
Insulin aspart Sanofi®	Insulin aspart	NovoRapid®	2020
Kirsty®	Insulin aspart	NovoRapid®	2021
Truvelog®	Insulin aspart	NovoMix®	2022
Abasaglar®	Insulin glargin	Lantus®	2014
Semglee®	Insulin glargin	Lantus®	2018
Imprenzia®	Insulin human	Actrapid®	2022
Movymia®	Teriparatid	Forsteo®	2017
Terrosa®	Teriparatid	Forsteo®	2017
Livogiva®	Teriparatid	Forsteo®	2020
Sondelbay®	Teriparatid	Forsteo®	2022
Ovaleap®	Follitropin alfa	GONAL-f®	2013
Bemfola®	Follitropin alfa	GONAL-f®	2014
<b>Nephrologie/Onkologie</b>			
Silapo®	Epoetin zeta	Eprex/Erypo®	2007
Retacrit®	Epoetin zeta	Eprex/Erypo®	2007
Abseamed®	Epoetin zeta	Eprex/Erypo®	2007
Binocrit®	Epoetin alfa	Eprex/Erypo®	2007
Epoetin alfa Hexal®	Epoetin alfa	Eprex/Erypo®	2007
<b>Onkologie</b>			
Mvasi®	Bevacizumab	Avastin®	2018
Zirabev®	Bevacizumab	Avastin®	2019
Aybintio®	Bevacizumab	Avastin®	2020
Onbevzi®	Bevacizumab	Avastin®	2021
Abevmy®	Bevacizumab	Avastin®	2021
Almysys®	Bevacizumab	Avastin®	2021

Handelsname(n)	Wirkstoff	Referenz- arzneimittel	Zulassung
Ovayas®	Bevacizumab	Avastin®	2021
Vegzelma®	Bevacizumab	Avastin®	2022
Ratiograstim®	Filgrastim	Neupogen®	2008
Tevagrastim®	Filgrastim	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal®	Filgrastim	Neupogen®	2009
Zarzio®	Filgrastim	Neupogen®	2009
Nivestim®	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil®	Filgrastim	Neupogen®	2013
Accofil®	Filgrastim	Neupogen®	2014
Ziextenzo®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Pelgraz®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Fulphila®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Pelmeg®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Udenyca®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2018
Grasustek®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2019
Cegfila®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2019
Nyepria®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2020
Stimufend®	Pegfilgrastim	Neulasta®	2022
Truxima®	Rituximab	MabThera®	2017
Blitzima®	Rituximab	MabThera®	2017
Riximyo®	Rituximab	MabThera®	2017
Rixathon®	Rituximab	MabThera®	2017
Ruxience®	Rituximab	MabThera®	2020
Ontruzant®	Trastuzumab	Herceptin®	2017
Herzuma®	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Ogivri®	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Kanjinti®	Trastuzumab	Herceptin®	2018
Trazimera®	Trastuzumab	Herceptin®	2018

Handelsname(n)	Wirkstoff	Referenz- arzneimittel	Zulassung
Zercepac®	Trastuzumab	Herceptin®	2020
<b>Rheumatologie/Gastroenterologie/Dermatologie</b>			
Amgevita®	Adalimumab	Humira®	2017
Hefiya®	Adalimumab	Humira®	2018
Hulio®	Adalimumab	Humira®	2018
Hyrimoz®	Adalimumab	Humira®	2018
Imraldi®	Adalimumab	Humira®	2017
Idacio®	Adalimumab	Humira®	2019
Amsparity®	Adalimumab	Humira®	2020
Yuflyma®	Adalimumab	Humira®	2021
Hukyndra®	Adalimumab	Humira®	2021
Libmyris®	Adalimumab	Humira®	2021
Benepali®	Etanercept	Enbrel®	2016
Erelzi®	Etanercept	Enbrel®	2017
Nepexto®	Etanercept	Enbrel®	2020
Inflixtra®	Infliximab	Remicade®	2013
Remsima®	Infliximab	Remicade®	2013
Flixabi®	Infliximab	Remicade®	2016
Zessly®	Infliximab	Remicade®	2018
<b>Ophthalmologie</b>			
Byooviz®	Ranibizumab	Lucentis®	2021
Ranivisio®	Ranibizumab	Lucentis®	2022
<b>Thromboseprophylaxe</b>			
Inhixa®	Enoxaparin natrium	Clexane®	2016

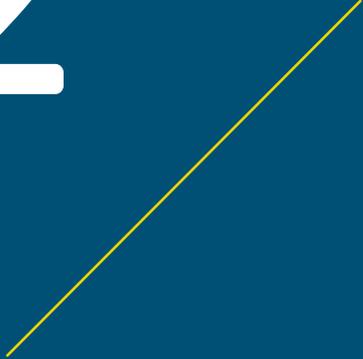
Diese Biosimilars wurden von der Europäischen Zulassungsbehörde nach strengsten Kriterien geprüft. Daher kann man sich darauf verlassen, dass sie höchsten Ansprüchen genügen, und dass sie eine zum Referenzarzneimittel vergleichbare Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit besitzen.

## Steckbrief Biosimilars – Vier wichtige Eigenschaften auf einen Blick

- 1 Sehr große Ähnlichkeit mit dem Referenzarzneimittel**  
 Das Biosimilar hat physikalische, chemische und biologische Eigenschaften, die denjenigen des Referenzarzneimittels sehr ähnlich sind. Geringfügige Unterschiede zum Originalprodukt können vorliegen, die jedoch in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit klinisch nicht relevant sind.
- 2 Keine klinisch relevanten Unterschiede zum Referenzarzneimittel**  
 Mit Unterschieden im klinischen Verhalten ist nicht zu rechnen. In klinischen Studien, die die Zulassung eines Biosimilars unterstützen, wurde bestätigt, dass mögliche, geringfügige strukturelle Unterschiede keinen Einfluss auf die klinische Sicherheit und Wirksamkeit entfalten.
- 3 Variabilität des Biosimilars wird in engen Grenzen gehalten**  
 Eine geringfügige strukturelle Variabilität ist nur zulässig, wenn wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass sie die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars nicht beeinträchtigt. Der für ein Biosimilar zulässige Variabilitätsbereich ist derselbe wie zwischen den Chargen des Originalprodukts. Dies wird durch einen robusten Herstellungsprozess erreicht, um sicherzustellen, dass alle Chargen des Biosimilars von identischer Qualität sind.
- 4 Gleiche strenge Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards**  
 Biosimilars sind nach den gleichen strengen Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards zugelassen, die für alle anderen Medikamente gelten.

KAPITEL

# 02



## Zulassung, Wirksamkeit und Qualität

**Prof. Dr. Theodor Dinger**  
Universitätsprofessor (Emeritus) am  
Institut für Pharmazeutische Biologie,  
Goethe-Universität Frankfurt a. M.

**Dr. Ilse Zündorf**  
Akademische Oberrätin am Institut  
für Pharmazeutische Biologie,  
Goethe-Universität Frankfurt a. M.

## Zulassung eines Biosimilars: zwingend zentralisiert bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA

Alle gentechnisch hergestellten Arzneimittel müssen in einem zentralisierten Verfahren über die in Amsterdam ansässige Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency; EMA) mit ihren insgesamt rund 3.500 Sachverständigen zugelassen werden. Daraus folgt, dass auch Biosimilars bei dieser Behörde ein Zulassungsverfahren durchlaufen müssen, in dem die Qualität, die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit der Präparate nach festen Regeln überprüft werden.

Biosimilars sind keine Generika und haben ein eigenes Regelwerk für das Zulassungsverfahren.

Allerdings galt es, für Biosimilars ein eigenes gesetzliches Regelwerk zu entwickeln. Denn von Beginn an war klar, dass es sich bei Biosimilars nicht um Generika im klassischen Sinne handeln kann. Daher verbietet es sich auch aus wissenschaftlichen Gründen, das lang bewährte Zulassungsverfahren für Generika auf die Biosimilars zu übertragen.

Seit 2003 wurde bei der EMA an diesem Zulassungsprozess gearbeitet. Die Basis bildete die Richtlinie 2001/83/EG, die umfassend überarbeitet wurde. Zusätzlich wurde eine ganze Reihe von Richtlinien erstellt, in denen die Details für das Zulassungsverfahren beschrieben werden. Schließlich hat die EMA ergänzende Leitlinien bezüglich Qualität, präklinischen und klinischen Anforderungen sowie Produktspezifikationen für bereits zugelassene Biologicals publiziert (Abb. 2.1).

ABB.2.1 | Richtlinien mit Relevanz für die Zulassung von Biosimilars durch die EMA<sup>1</sup>

### Richtlinien mit Relevanz für Biosimilars

Übergreifende Richtlinien für Biosimilars			
Allgemeine Fragen			
Qualität			
Präklinische und klinische Aspekte			
Produktspezifische Richtlinien			
Insulin	G-CSF	EPO	LMWH
FSH	IFN-beta	MAB	
Andere Richtlinien mit Relevanz für Biosimilars			
Vergleichbarkeit nach Prozessänderung (präklinische und klinische Aspekte)			
Änderung des Herstellungsprozesses bei Biotechnologika/Biologika			
Immunogenitäts-Beurteilung von Biotechnologika			
Immunogenitäts-Beurteilung von MABs			

EPO: Erythropoetin, FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, IFN: Interferon, LMWH: niedermolekulares Heparin, MAB: Monoklonale Antikörper

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp)

## EMA: Weltweit führend in der Biosimilar-Zulassung

Mit der EU-weiten Implementierung dieser gesetzlichen Bestimmungen für die Zulassung von Biosimilars im Jahr 2005 hat die EMA auf diesem Gebiet weltweit die Vorreiterrolle übernommen.

Nicht durch die EMA zugelassene Nachfolgeprodukte sind in Europa nicht verkehrsfähig.

Durch dieses Zulassungsverfahren unterscheiden sich die in der EU zugelassenen Biosimilars grundlegend von anderen, im globalen Markt verfügbaren Nachfolgeprodukten eines Biopharmazeutikums. Letztere sind in Europa nicht verkehrsfähig und zeigen zum Teil gefährliche Qualitätsmängel.

Zudem erfüllt nicht jeder zur Zulassung bei der EMA eingereichte Biosimilar-Kandidat die anspruchsvollen Anforderungen des zentralisierten Verfahrens zum Nachweis einer Gleichwertigkeit mit dem Referenzarzneimittel.



### Daraus lassen sich drei Schlussfolgerungen ableiten

- 1 Biosimilars müssen hohe Ansprüche erfüllen.
- 2 Biosimilars sind mit den entsprechenden Referenzprodukten nicht nur hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, sondern auch hinsichtlich ihrer Qualität und Unbedenklichkeit gleichwertig.
- 3 Es ist wichtig, dass nur in der EU zugelassene Biosimilars therapeutisch eingesetzt werden dürfen.

Als Resultat dieser regulatorischen Pionierarbeit stehen heute qualitativ hochwertige Nachfolgepräparate von ehemals innovativen Biopharmazeutika zur Verfügung, die nach der erfolgreichen Absolvierung dieses Zulassungsverfahrens als „Biosimilars“ vermarktbar sind.

## Die EMA als zentrales Kompetenzzentrum für Biopharmazeutika

Durch das zentralisierte Verfahren für alle in der EU zugelassenen Biopharmazeutika liegen sämtliche Daten zu allen Wirkstoffen bei der EMA vor. Hierbei handelt es sich zum einen um die primären Daten für die ursprüngliche Zulassung der Wirkstoffe. Zum anderen geht es um Informationen, mit denen Prozess- oder Produktänderungen angezeigt wurden (Definition und Hintergründe zu Biopharmazeutika siehe Kapitel 1).

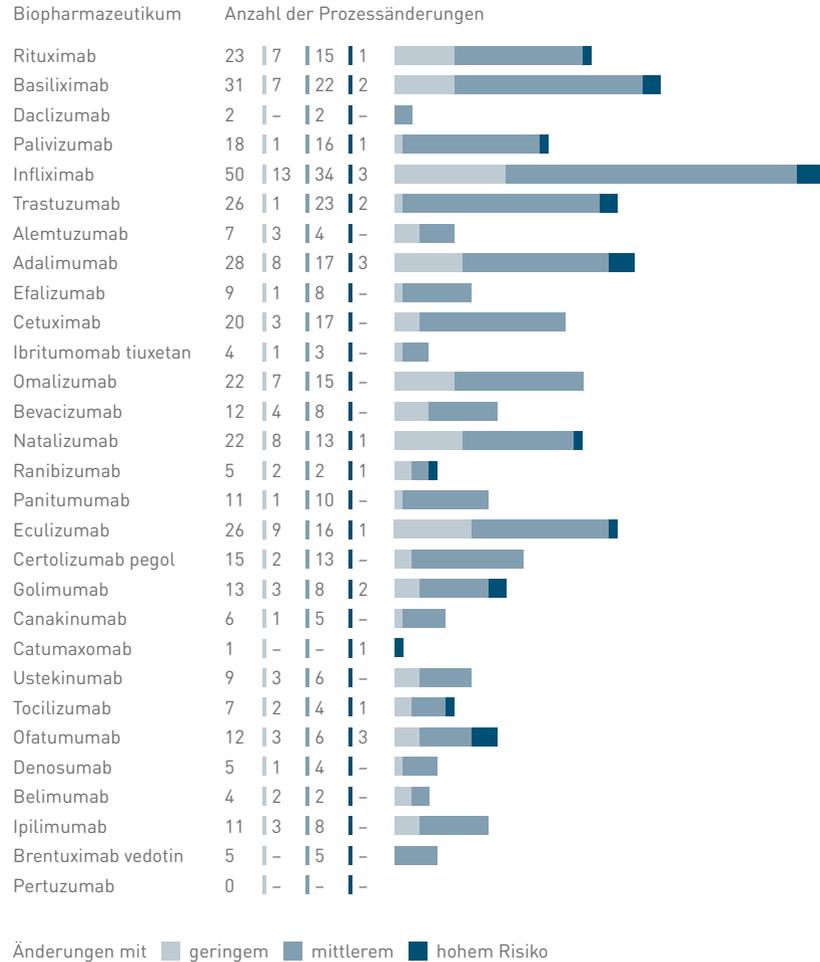
Die zulassungsrelevanten Daten aller Biopharmazeutika sind bei der EMA hinterlegt.

## Regulatorischer Umgang mit Prozessänderungen

Tatsächlich kommt es nicht selten vor (Abb. 2.2 und Abb. 2.3), dass Prozesse geändert werden (müssen). Gründe für solche Änderungen sind beispielsweise

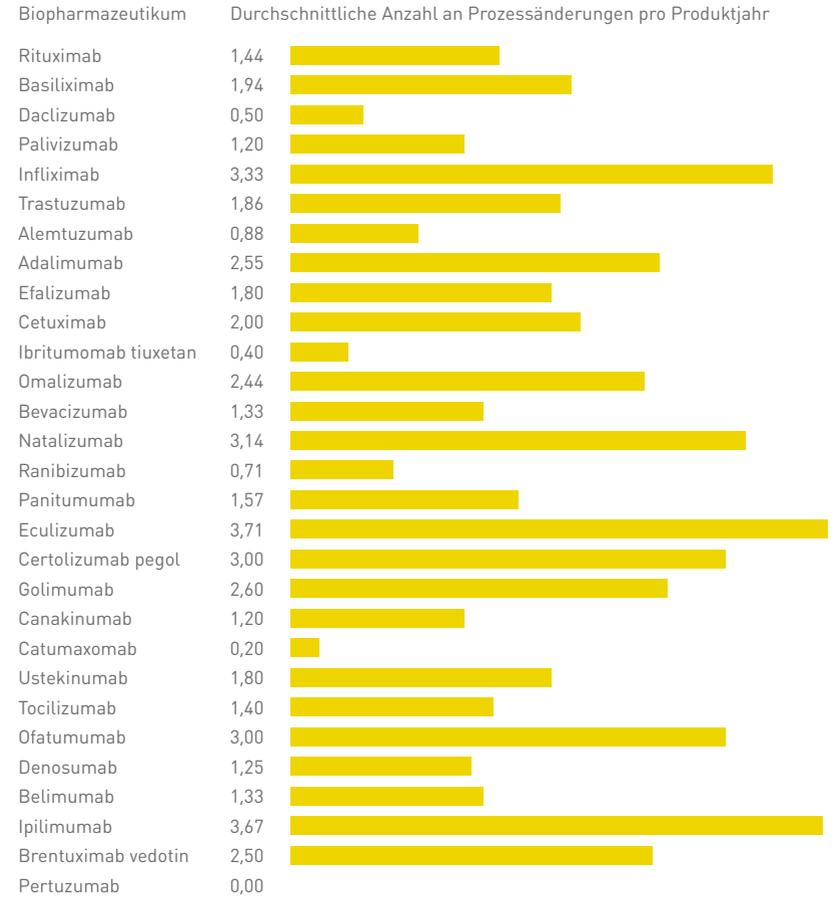
- eine Optimierung des Herstellungsprozesses,
- die Steigerung der Produktionsmenge,
- die Verbesserung der Produktstabilität oder
- die Anpassung an geänderte gesetzliche Anforderungen.

ABB.2.2 | Prozessänderungen nach der Zulassung für verschiedene monoklonale Antikörper<sup>2</sup>



<sup>2</sup> Balázs Vezér, Zsuzsanna Buzás, Miklós Sebeszta & Zsombor Zrubka (2016) Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents, Current Medical Research and Opinion, 32:5, 829-834, DOI: 10.1185/03007995.2016.1145579.

ABB.2.3 | Bei der EMA dokumentierte Prozessänderungen für zugelassene Biopharmazeutika<sup>3</sup>



<sup>3</sup> Schneider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis. 72(3):315-8 [Data source: EPARs on EMA website].

**TAB.2.1 | Erforderliche Vergleichbarkeitsstudien nach Änderungen des Herstellungsprozesses eines Arzneimittels, das mit Biotechnologie hergestellt wird<sup>4</sup>**

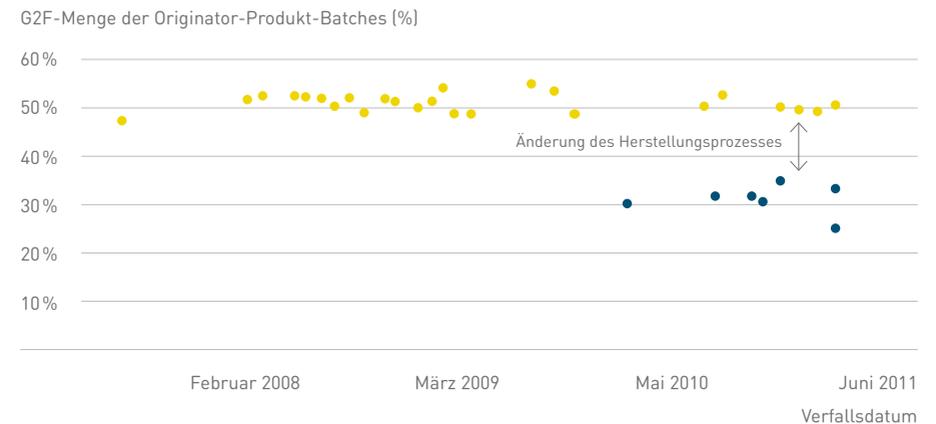
Art der Änderung des Herstellungsprozesses	Erwartete Folgen	Erforderliche Vergleichbarkeitsstudien
<b>Kleinere Änderungen</b> (z. B. zusätzliches sensibleres Prüfverfahren zur Charakterisierung des Wirkstoffs)	Hat keinen Einfluss auf die pharmazeutische Qualität des Arzneimittels (keine Folgen für die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

Wird ein Herstellungsprozess modifiziert, muss der Behörde angezeigt werden, dass das Produkt aus dem ursprünglichen und dem geänderten Prozess vergleichbar ist. Wichtig ist dabei, dass Vergleichbarkeit nicht zwingend bedeutet, dass die Qualitätsattribute des Produkts vor und nach der Umstellung identisch sind. Vielmehr geht es darum zu zeigen, dass sie sehr ähnlich sind und dass mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche Unterschiede in den Qualitätsattributen keine negativen Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben.

Die Vergleichbarkeit wird durch eine Kombination aus analytischen und biologischen Tests sowie in einigen Fällen auch mit nicht klinischen und klinischen Studien belegt (Tab. 2.1). Letztere sind nicht erforderlich, wenn ein herstellendes Unternehmen die Vergleichbarkeit allein durch analytische Studien gewährleisten kann.

**ABB.2.4 | Beispiel für Auswirkungen von Prozessänderungen<sup>5</sup>**

Verglichen mit Originator-Batches von Etanercept zeigten sich je nach Verfallsdatum des Wirkstoffs unterschiedliche Glykosylierungsmuster; G2F: Standard-Glykan monoklonaler Antikörper (gelbe Punkte: vor, dunkelblaue Punkte: nach der Änderung des Herstellungsprozesses<sup>6</sup>)



### Wertvoller Biopharmazeutika-Datenfundus der EMA

Die Bewertung derartiger Prozessänderungen ließ den Datenfundus der EMA immens angewachsen. Dadurch ist sie zwischenzeitlich in die Lage, ein detailliertes Bild zu entwickeln, wie sich kleine oder größere Moleküländerungen auf die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit der Wirkstoffe auswirken.

Zusätzlich kennt die Zulassungsbehörde sämtliche Spezifikationsfenster aller Biopharmazeutika. Dieses Wissen gestattet es der EMA, die Spezifikationsgrenzen eines zur Zulassung eingereichten Biosimilars auf Plausibilität einerseits und auf biologische Toleranz andererseits zu überprüfen und zu bewerten. Zusammen mit den ebenfalls eingereichten empirisch erhobenen Daten für das zuzulassende Biosimilar kann so eine souveräne und sichere Bewertung des neuen Arzneimittels erfolgen.

Dieses völlig neue Vorgehen einer Zulassungsbehörde wird durch äußerst kompetente und souverän agierende Expert:innen und durch die Vorteile eines einheitlichen, zentralen Zulassungsprozesses getragen.

### Was muss ein Biosimilar nachweisen, bevor es von der EMA zugelassen wird?

Um die Zulassung für ein Biosimilar zu erhalten, muss das herstellende Unternehmen die Qualität, Sicherheit und die Wirksamkeit im Vergleich zum Referenzarzneimittel belegen.

Daher zielen alle zu erhebenden Daten darauf ab, die Vergleichbarkeit des Biosimilars (Biosimilarität) mit dem Referenzarzneimittel zu belegen („Vergleichbarkeitsstudien“).

Biosimilars müssen für ihre Zulassung deutlich umfangreichere Nachweise erbringen als Generika.

**TAB.2.2 | Unterschiede bei der Zulassung von niedermolekularen Generika und Biosimilars**

	Generika	Biosimilars
Dokumentation der pharmazeutischen Qualität	•	•
Sehr detaillierte Angaben über den Herstellungsprozess und die -anlagen	•	•
Nachweis der gleichen Qualitätsstandards wie beim Referenzprodukt (Herstellung, Aufbereitung und Verarbeitung)	•	•
Vorgeschriebenes zentralisiertes Zulassungsverfahren Zulassungserteilung immer durch Europäische Kommission/EMA		•
Nicht zentralisiertes Zulassungsverfahren Zulassungserteilung in der Regel über nationale Arzneimittelbehörde eines EU-Staates	•	
Präklinische pharmakodynamische Studien Erfassung des Wirkprofils durch in-vitro-Assays		•
Klinische pharmakokinetische Phase-I-Studien Nachweis der Bioäquivalenz von Referenzprodukt und Generikum bzw. Biosimilar, d. h. Nachweis des gleichen Wirkprofils bei gleichen Dosen	•	•
Klinische Phase-III-Studien Bestimmung der endgültigen Effektivität der Behandlung an einer statistisch signifikanten Patient:innenzahl in einer vergleichenden Studie; Anzahl der Patient:innen: 300–5.000	In seltenen Fällen (geringe Patient:innenzahl)	Testung von Sicherheit und Wirksamkeit
Klinische Phase-IV-Studien „Post-Marketing-Phase“; zusätzliche vergleichende Studien, Kombinationstherapien, Aufdecken seltener Nebenwirkungen		•

Dieses sequenzielle Verfahren in drei Schritten ist wesentlich aufwendiger und kostspieliger als das Zulassungsverfahren für klassische Generika (Tab. 2.2) und wird als „comparability exercise“ bezeichnet:

**1. Im ersten Schritt** werden die Vergleichbarkeit der Qualität bzw. die physikalisch-chemische und die biologische Vergleichbarkeit demonstriert. Hier wird die strukturelle Übereinstimmung von Biosimilar und Referenzarzneimittel in allen relevanten Details mit einem breiten Spektrum an analytischen Methoden belegt. Mögliche Abweichungen von den Daten der Referenzarzneimittel müssen plausibel erklärt werden. Ferner wird die Reinheit des Biosimilars überprüft. Das Produkt wird nur freigegeben, wenn im Vorfeld definierte Spezifikationskriterien erfüllt werden.

**2. Im zweiten Schritt** werden Biosimilar und Referenzarzneimittel im präklinischen Setting miteinander verglichen. In aller Regel kann hier auf ein verkürztes Verfahren in Form von In-vitro-Untersuchungen zugegriffen werden die in produktspezifischen Richtlinien durch die EMA vorgegeben sind. Die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Parameter und deren vordefinierter Grad der Ähnlichkeit mit der Referenzarznei müssen begründet und getroffen werden.

**3. Im dritten Schritt** wird dann die klinische Vergleichbarkeit belegt. Diese Studien haben mehr den Charakter von Sicherheits- als von Wirksamkeitsstudien. Denn wenn im ersten Schritt der „comparability exercise“ belegt ist, dass Biosimilar

und Referenzarzneimittel ausreichend ähnlich sind, dann ist auch damit zu rechnen, dass sie klinisch äquivalent wirken. Zwingend sind diese klinischen Studien jedoch gefordert, um die Verträglichkeit der Biosimilars zu belegen. Denn die Herstellungsprozesse von Biosimilar und Referenzarznei sind zwangsläufig unterschiedlich, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass analytisch nicht oder nur schwer fassbare Komponenten eine klinische Auffälligkeit provozieren. Dazu werden in der Regel die folgenden Studien durchgeführt:

- In klinischen Phase-I-Studien liegt der Fokus zunächst auf der Toxikologie, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik. Das heißt, der Wirkstoff wird auf seine Reinheit und Unbedenklichkeit hin geprüft, seine Verarbeitung im Körper nachvollzogen (Aufnahme, Verteilung im Körper, biochemischer Auf- und Umbau sowie Ausscheidung) und ein Wirkprofil erstellt.
- Die folgenden Phase-III-Studien untersuchen vor allem die Schwere und Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen bei einer oder mehreren repräsentativen Indikationen, um ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil – einschließlich Immunogenitätsprofil – zu demonstrieren. Schwerpunkte und Anforderungen an diese Studien sind je nach Biosimilar-Klasse verschieden. Entsprechend der Unterschiedlichkeit und Komplexität von biologischen Pharmazeutika legt die EMA die Anforderungen jedoch individuell und an den Richtlinien orientiert mit den herstellenden Unternehmen fest.

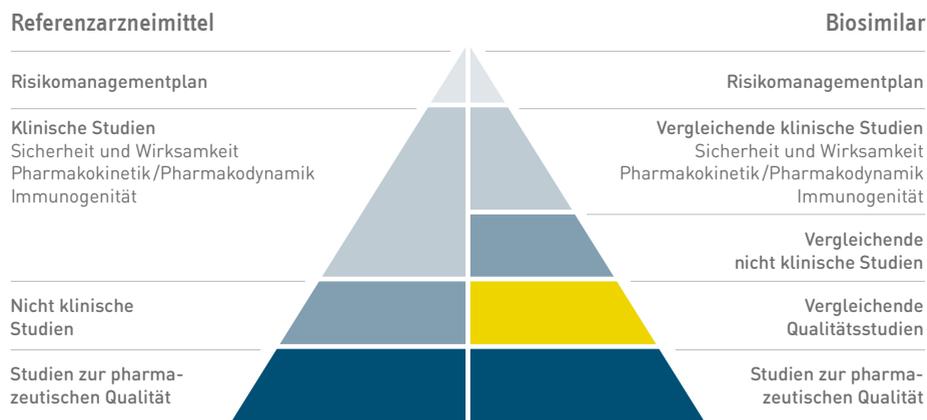
Relevant für die Zulassung eines Biosimilars ist vor allem der umfangreiche Nachweis der Vergleichbarkeit zum Referenzarzneimittel.

### Gelten dieselben Anforderungen an Biosimilars wie an Referenzpräparate?

Biosimilars müssen die gleichen Zulassungsanforderungen erfüllen wie das Referenzpräparat.

Prinzipiell gelten für die Zulassung von Biosimilars und von Innovator-Präparaten die gleichen Anforderungen. Für Qualitätsaspekte gilt dies ohne Einschränkungen. Lediglich die klinischen Untersuchungsprogramme können in einem verkürzten Setting absolviert werden. So können Phase-II-Studien der Dosisfindung in der Regel entfallen, da die pharmazeutische Formulierung, die Wirkstärke und der Darreichungsweg des Biosimilars mit dem Referenzprodukt übereinstimmen müssen. Daher sind hier keine Abweichungen zu erwarten und die Vorgaben des Referenzarzneimittels gelten auch für das Biosimilar.

ABB.2.5 | Vergleich der Anforderung an eine Zulassung eines Biosimilars bzw. einer Referenzarznei<sup>9</sup>



<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf)

Der Schwerpunkt der Phase-III-Studien liegt eher darauf, eine gute Verträglichkeit und weniger eine Wirksamkeit nachzuweisen. Letztere ist durch den Wirkstoff vorgegeben, dessen Vergleichbarkeit mit dem Referenzpräparat bereits belegt wurde.

TAB.2.3 | Übersicht über die Entwicklung von Biosimilars im Vergleich zu Referenzarzneimitteln<sup>10</sup>

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

<sup>10</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf)

Auf Basis der Studiendaten, der umfangreichen Dokumentation des Herstellungs- und des Analyseprozesses sowie durch eine Inspektion vor Ort bewertet die EMA in einem zentralen Verfahren abschließend das Biosimilar.

Eine Zulassung erfolgt erst dann, wenn die EMA anhand der eingereichten Dokumentation die prinzipielle Ähnlichkeit zum Referenzpräparat und damit die Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt hat.

Marktzugang erhält das Biosimilar-Präparat, wenn das Referenzpräparat seinen Patentschutz verloren hat. Unternehmen, die Biosimilars entwickeln, können jedoch bereits vor Ablauf des Patents Studien, Versuche und weitere erforderliche Schritte durchführen, um zeitnah nach dem Stichtag des Patentschutzverlustes mit ihrem Produkt auf den Markt gehen zu können.

### Wie wird die Qualität von Biosimilars sichergestellt? Besondere Rolle der EMA

Alle Biosimilars werden in Europa durch die Europäische Kommission zugelassen.

Biosimilars werden in Europa ausnahmslos von der Europäischen Kommission unter Mitwirkung der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und des dort angesiedelten Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) zugelassen.<sup>11</sup> Erst wenn der CHMP festgestellt hat, dass die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des zu beurteilenden Arzneimittels ausreichend belegt wurden, gibt er „grünes Licht“ für die Zulassungserteilung.

Dem CHMP arbeitet unter anderem die Arbeitsgruppe für Biosimilars (Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party; BMWP) zu. Sie erstellt die Leitlinien zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars. Die BMWP berät das CHMP wissenschaftlich zu Fragen der generellen Sicherheit von Biosimilars und zu deren Vergleichbarkeit zum Original. Außerdem unterhält sie Kooperationen mit Nicht-EU-Arzneimittelbehörden, der Weltgesundheitsorganisation, Patientenorganisationen und Fachkreisen. Die EMA aktualisiert monatlich eine Liste von Biosimilars, die sich in der Begutachtung durch das CHMP befinden.<sup>12</sup>

Durch das bei der EMA angesiedelte zentrale Zulassungsverfahren wird sichergestellt, dass alle in Europa zugelassenen Biosimilars einem einheitlichen, höchstmöglichen Qualitätsstandard genügen. Dieser wiederum ist die Basis dafür, dass über mehr als zehn Jahre weder neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Biosimilars gemeldet wurden, noch dass einem Biosimilar aus Sicherheitsgründen der Marktzugang entzogen werden musste.

Die von der EMA zugelassenen Wirkstoffe erfüllen einen hohen Sicherheitsstandard.

<sup>11</sup> Die Richtlinie 93/41/EWG sah die Einführung eines zentralisierten Zulassungsverfahrens auf der Grundlage der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 vor. Das zentralisierte Verfahren trat 1995 in Kraft, im selben Jahr nahm die EMEA ihre Tätigkeit auf. An Stelle der Verordnung Nr. 2309/93 trat später die Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

<sup>12</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation#2019-section>

Biosimilars müssen die gleiche Wirksamkeit zeigen wie das Referenzarzneimittel.

## Wie weisen Biosimilars ihre gleiche Wirksamkeit nach?

Biosimilars müssen per definitionem einem Referenzarzneimittel nachweislich dokumentiert ähnlich sein. Daher kann bereits theoretisch gefolgert werden, dass die Wirksamkeit des Biosimilar-Wirkstoffs dem des Vergleichspräparats entsprechen muss. Dies wird jedoch in einem präklinischen und klinischen Untersuchungsprogramm auch empirisch belegt, wobei das zu absolvierende Programm von der EMA in Form produktspezifischer Richtlinien bindend vorgegeben ist.

Das Ergebnis aller Prüfungen muss die Äquivalenz der Wirksamkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel sein. Das Biosimilar darf weder schlechter noch besser abschneiden. Sollte dies nicht der Fall sein, kann eine Zulassung nach den Regeln dieses Verfahrens nicht erteilt werden. Somit können Ärzteschaft, Apothekerschaft und Patient:innen davon ausgehen, dass ein „Biosimilar“ mit einer Zulassung durch die Europäische Kommission in seiner Wirksamkeit tatsächlich dem Referenzarzneimittel analog ist.

## Extrapolation der Indikationen

Ist das Referenzprodukt für mehr als eine Indikation zugelassen, müssen im strengen Sinne die Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars für jede einzelne Indikation über entsprechende Tests und Studien nachgewiesen werden. Unter bestimmten Bedingungen und basierend auf einer Fall-zu-Fall-Bewertung erlaubt die EMA jedoch eine Extrapolation einer Indikation:

- Wenn ein Biosimilar bereits eine zum Referenzarzneimittel vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit in einer sehr sensitiven Indikation gezeigt hat.
- Wenn man plausibel argumentieren kann, dass in einer anderen therapeutischen Indikation mit einer vergleichbaren Sicherheit und Wirksamkeit gerechnet werden kann.

Das herstellende Unternehmen muss dafür ausführliche wissenschaftliche Nachweise erbringen. Weitere Voraussetzungen sind, dass den unterschiedlichen Indikationen der gleiche Wirkmechanismus des Wirkstoffs zugrunde liegt und es keine wissenschaftlichen Einwände gibt. Unter diesen klar definierten Bedingungen können Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auf andere für das Referenzmedikament zugelassene Indikationen ausgedehnt werden. Damit kann für bestimmte Anwendungsgebiete auf klinische Studien mit dem Biosimilar verzichtet werden. Die Extrapolation der Daten auf andere Indikationen wird immer durch wissenschaftliche Erkenntnisse unterstützt, die in robusten Vergleichsstudien zur Qualität, zu den nicht klinischen und den klinischen Eigenschaften gewonnen wurden.

Im Übrigen ist die Extrapolation der Indikation kein neues Konzept, sondern ein etabliertes wissenschaftliches Prinzip. Es wird routinemäßig auch bei Referenzprodukten mit mehreren zugelassenen Indikationen angewendet, wenn beispielsweise größere Modifikationen des Herstellungsprozesses erforderlich sind.

## Welche Vorgaben der Arzneimittelüberwachung gibt es für Biosimilars?

Teilnehmende an klinischen Studien werden auch bei Biosimilars über Jahre beobachtet und untersucht.

Wie bei den meisten neu zugelassenen Arzneimitteln ist das herstellende Unternehmen eines Biosimilars nach der Zulassung durch die Europäische Kommission verpflichtet, einen Risiko-Management-Plan vorzulegen. Dieser umfasst ein Pharmakovigilanz-System, ein Meldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (adverse event reporting), Sicherheitsstudien, die auch von dem Referenzarzneimittel durchzuführen sind, Folgeuntersuchungen bei Studienteilnehmenden sowie spezielle pharmakoepidemiologische Studien (z. B. Auswertung von Patienten-Datenbanken). Die folgenden Beispiele zeigen Beobachtungen größerer Kollektive:

- Entwicklung eines Diabetes mellitus bei Patient:innen unter einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon.
- Auftreten von Thrombosen, aplastischen Anämien (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) oder Stimulation eines Tumorstwachstums bei Patient:innen, die mit Epoetin-Wirkstoffen behandelt werden.
- Stimulierung bei chronischer Neutropenie oder die Mobilisierung von Stammzellen bei Patient:innen, die mit Filgrastim-Wirkstoffen behandelt werden.

Solche Maßnahmen werden verlangt, obwohl durch den jahrelangen Einsatz des Originatorprodukts bereits sehr

viel über potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen bekannt ist. Grundsätzlich ist bei einem zugelassenen Biosimilar von keinem höheren Sicherheitsrisiko als beim Referenzprodukt auszugehen.

Dennoch gehört die Überwachung eines Arzneimittels nach seiner Einführung mit Blick auf Sicherheit und Nebenwirkungen zu einem wichtigen Grundsatz der generellen Arzneimittelsicherheit, dem sich natürlich auch Biosimilars stellen müssen.

### Immunogenität unter Beobachtung

Besondere Aufmerksamkeit verdienen dabei unerwünschte immunologische Reaktionen. Im Vergleich zu anderen Biologika besteht bei den Biosimilars diesbezüglich keine besondere Gefahr. Vielmehr muss bei Biopharmazeutika generell ein besonderes Augenmerk auf immunologische Unverträglichkeiten gelegt werden. Dies liegt zum einen in der makromolekularen Struktur der Biopharmazeutika begründet. Zum anderen können minimale Verunreinigungen aus der Wirtszelle oder dem Fermentationsmedium eine immunologische Reaktion provozieren.

Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass dieses Problem in der Praxis viel kleiner ist, als es ursprünglich antizipiert wurde. Biosimilars, so das Resümee aus millionenfachem Einsatz, sind ebenso sicher einzusetzen wie das entsprechende Referenzarzneimittel.

Von zugelassenen Biosimilars geht kein höheres Sicherheitsrisiko aus als vom Referenzarzneimittel.

Bei Biosimilars muss, wie bei Biopharmazeutika, auf die Immunogenität der Moleküle geachtet werden.

## Situation außerhalb der EU

Biosimilars werden weltweit recht unterschiedlich reguliert.

Auch außerhalb der EU gibt es Regelwerke für die Zulassung von Nachfolgeprodukten von patentfreien Biopharmazeutika. Allerdings sind die Standards bisher keinesfalls harmonisiert, weshalb eine gegenseitige Anerkennung nicht möglich ist.

Die EMA kooperiert mit folgenden Partnerinstitutionen:

- **Health Canada**<sup>13</sup> (finalisierte Richtlinie „Guidance on Subsequent Entry Biologics“ wurde im März 2010 publiziert und Ende 2016 überarbeitet)
- **Japan**<sup>14</sup> (Richtlinie „Guideline on quality, safety and efficacy of follow-on biologics“ wurde im März 2009 publiziert)
- **WHO**<sup>15</sup> (Richtlinie „Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products“ wurde im Oktober 2009 verabschiedet und wird immer wieder neu überarbeitet)
- **FDA**<sup>16</sup> (Richtlinie „Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product“<sup>17</sup> und Richtlinie „Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009“<sup>18</sup> wurden am 28.4.2015 publiziert)

<sup>13</sup> <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html>

<sup>14</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>

<sup>15</sup> <https://www.who.int/publications/m/item/guidelines-on-evaluation-of-biosimilars>

<sup>16</sup> <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>

Eine Besonderheit im US-amerikanischen Markt liefert das Segment der „Interchangeable Biosimilar Medications“. Dies sind durch die FDA zertifizierte Biosimilars, die zusätzliche Anforderungen erfüllen und auf Austauschbarkeit geprüft sind.<sup>19</sup>

Ferner wurden die CHMP-Guidelines der EMA von den Zulassungsbehörden in Australien und Malaysia übernommen.

## Biosimilar-Zulassungen: Beispiele für weltweite Unterschiede

Letztlich wird aber zu Recht gefordert, dass in Europa verkehrsfähige Nachfolgeprodukte von Biopharmazeutika das europäische Zulassungsverfahren durchlaufen müssen, um hier den Status eines „Biosimilars“ zu erlangen. Das ist für viele der auf dem Weltmarkt befindlichen Produkte nicht der Fall. Dazu einige typische Beispiele von Biosimilars aus Indien für die es zum Teil in Europa noch keine Vertreter gibt:

- Bereits 2007 wurde dort ein monoklonaler Antikörper (Reditux®) als Nachahmerprodukt für Rituximab zugelassen. Dagegen erteilte die EU-Kommission erst 2017 die europäische Zulassung für ein Rituximab-Biosimilar.

<sup>17</sup> <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

<sup>18</sup> <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf>

<sup>19</sup> <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Biosimilar-Product-Regulatory-Review-and-Approval.pdf>

- 2007 kam ein Nachahmerprodukt des Interferons alpha-2b auf dem indischen Markt. Seit 2003 sind dort auch Insulin-Nachahmerprodukte verfügbar. Sie haben allerdings die hohen Hürden der EMA nicht überwinden können. Entweder wurden sie von der Behörde abgelehnt oder das pharmazeutische Unternehmen hat den Zulassungsantrag zurückgezogen. Ähnliches gilt für eine rekombinante Hepatitis-B-Vakzine.

### Wichtige Grundsätze der Biosimilar-Zulassungen in der EU

- 1** Die Zulassung eines Biosimilars durch die EMA ist ein anspruchsvoller und strikt auf Qualität und Sicherheit ausgelegter Prozess, der alles andere als ein „Selbstläufer“ ist.
- 2** Nicht jedes Nachahermolekül aus der Klasse der Biopharmazeutika ist ein Biosimilar nach europäischem Standard. Nicht in Europa zugelassene Nachfolgepräparate besitzen hier keine Verkehrsfähigkeit und dürfen nicht an Erkrankten eingesetzt werden.
- 3** Das zeigt: Die Zulassung durch die EMA ist ein „Gütesiegel“, auf das sich Ärzteschaft und Patient:innen verlassen können. Sie können in aller Regel in den gleichen Indikationen eingesetzt werden, für die das Referenzarzneimittel eine Zulassung besitzt. Bei nicht vortherapierten Personen macht es faktisch keinen Unterschied, ob das Originalpräparat oder ein Biosimilar eingesetzt wird. Dies gilt für die Wirksamkeit ebenso wie für die Verträglichkeit.

KAPITEL

# 03



## Wichtige Meilensteine der Biosimilar-Entwicklung

**Prof. Dr. Theodor Dinger**  
Universitätsprofessor (Emeritus) am  
Institut für Pharmazeutische Biologie,  
Goethe-Universität Frankfurt a. M.

**Dr. Ilse Zündorf**  
Akademische Oberrätin am Institut  
für Pharmazeutische Biologie,  
Goethe-Universität Frankfurt a. M.

## 16 Jahre Biosimilars

Der folgende kurze Rückblick zeigt die beeindruckende Entwicklung der Biosimilars in nicht einmal zwei Jahrzehnten.

### 2006: Start mit dem Wachstumshormon

Im Jahre 2006 wurde mit Omnitrope® das erste Biosimilar in Europa zugelassen. Als Referenzsubstanz diente Somatotropin, das menschliche Wachstumshormon und Wirkstoff in Genotropin®. Somatotropin ist ein nicht glykosyliertes, extrazelluläres Protein mit 175 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von knapp 19 kDa. Es stellte keine großen Ansprüche bei der Herstellung einer möglichst exakten Kopie des Originals. Denn alle dafür erforderlichen Informationen, sind in der kodierenden DNA vorhanden.

### 2007: Fortsetzung mit Epoetin

Das änderte sich bereits ein Jahr später, als mit Epoetin das erste Glykoprotein als Biosimilar zugelassen wurde (siehe Tab. 1.5). Als Referenzarznei fungierte Eprex®/Erypo®. Mit Silapo®/Retacrit® (Wirkstoff Epoetin zeta) bzw. Abseamed®/Binocrit®/Epoetin alfa Hexal® (Wirkstoff Epoetin alfa) kamen fast gleichzeitig zwei Biosimilar-Wirkstoffe auf den Markt. Das war aus zwei Gründen eine Sensation:

1. Zum einen sind nicht alle relevanten Strukturelemente für humanes Erythropoetin in der DNA kodiert. Dabei sind

die Zuckerketten für die Wirksamkeit des Glykoproteins essenziell.

2. Zum anderen war es bei dem Originalpräparat (und nicht etwa bei einem der Biosimilars!) zu einer schweren Komplikation gekommen, die unter allen Umständen bei den Biosimilars vermieden werden musste. Dabei handelte es sich um die erworbene isolierte aplastische Anämie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Bei den Betroffenen bildeten sich Autoantikörper gegen Epoetin, die sich zudem gegen das körpereigene Erythropoetin richten und so die Entwicklung von Erythroblasten im Knochenmark hemmten. Eine erhöhte PRCA-Inzidenz in den späten 90er-Jahren wurde mit der Verabreichung von Eprex® in Verbindung gebracht. Die drastische Zunahme von PRCA-Fällen trat auf, nachdem das bis dahin gut verträgliche Medikament auf Anweisung der Zulassungsbehörden neu formuliert werden musste. Daher wurde menschliches Serumalbumin durch Polysorbat 80 und Glycin als Stabilisatoren in der Epoetin-alfa-Formulierung ersetzt. Nach langwierigen Untersuchungen stellte sich heraus, dass das Problem nicht von dem Wirkstoff, sondern von Substanzen aus dem nicht versiegelten Stopfen der Eprex®-Ampullen verursacht wurde. Dennoch standen nach diesem Zwischenfall Epoetin-Präparate unter besonderer Beobachtung.

Es folgten die Zulassungen zweier weiterer Biosimilars mit sowohl unglykosylierten (Filgrastim) als auch glykosylierten (Follitropin alfa) Wirkstoffen.

### 2013: Biosimilars 2.0 – monoklonale Antikörper

Nach dem Auftakt mit vergleichsweise einfachen Molekülen, folgte im Jahre 2013 ein weiterer bemerkenswerter Schritt der Biosimilar-Entwicklung. Damals begann die Phase „Biosimilars 2.0“, da man sich mit biosimilaren monoklonalen Antikörpern – der erste war Infliximab – in eine ganz andere Kategorie therapeutischer Wirkstoffe vorwagte.

Bei der Herstellung von Antikörper-Biosimilars stellen sich im Vergleich zu den genannten einfacheren Biopharmazeutika unter anderem die folgenden drei Herausforderungen:

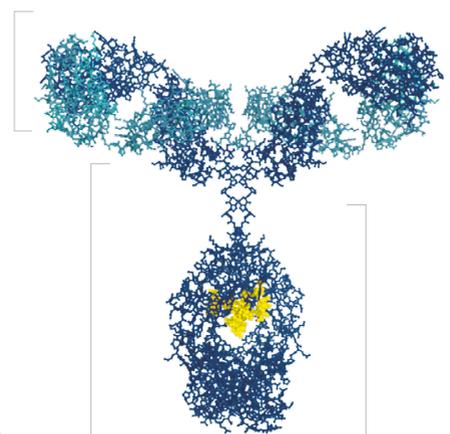
- Ihr deutlich größeres **Molekulargewicht** gehen mit einer erheblich gesteigerten molekularen Komplexität einher.
- Antikörper-Moleküle weisen **zwei Funktionszentren** auf. Zum einen erkennen und binden sie mit ihren variablen Regionen an spezifische molekulare Oberflächen (Antigene). Zum anderen führt diese Bindung zur funktionellen Aktivierung der konstanten Region der schweren Ketten, die mit Makrophagen oder natürlichen Killerzellen wichtige physiologische Interaktionen eingehen (Abb. 3.1).
- Zudem sind Antikörper **komplex glykosyliert**. Die Zuckerketten beeinflussen die biologische Halbwertszeit und steuern spezielle Reaktionen des Immunsystems auf Immunkomplexe, die Antikörper und beispielsweise eine attackierte Tumorzelle bilden. Hier beeinflusst die Glykosylierung maßgeblich die Reaktion mit dem Komplement-System sowie die Bindung an eine Reihe von Rezeptoren darunter die Fc-Rezeptoren, die Immunreaktionen induzieren und bremsen.

ABB.3.1 | Physikochemische und biologische Charakteristika von Antikörpern

#### Physikochemische Charakteristika

- Variable Region
- Deamidierung
  - Oxidation
  - N-terminales Pyro-Glu
  - Glykosylierung
  - Glykierung
  - ...

- Konstante Region
- Deamidierung
  - Oxidation
  - Acetylierung
  - Glykierung
  - Glykosylierung (Fucosylierung, Sialylierung, Galactosylierung, Mannosylierung)
  - C-terminales Lys
  - Verschiebung/ Auflösung der Disulfidbrücken
  - Fragmentierung/ Clipping
  - ...



#### Biologische Charakteristika

- Bindung
- Affinität
  - Avidität
  - Immunreaktivität/ Kreuzreaktivität
  - Unerwünschte Reaktivität
  - ...

- Effektorfunktion
- Komplement-Interaktion
  - FcRn, FcγR-Interaktion
  - Interaktion mit dem Mannanbindenden Liganden
  - Interaktion mit Mannose-Rezeptor
  - ...

- Andere biologische Eigenschaften
- PK-Eigenschaften
  - Epitop/Immunogenität
  - Modulierende Region (Tregitope ...)
  - ...

### Warum das Kopieren monoklonaler Antikörper komplex ist

Eine kleine Auswahl kritischer Positionen an einem Modell-Antikörper-Molekül zeigt, welche Herausforderungen zu meistern sind, um das Molekül des Referenzarzneimittels zu kopieren – das heißt, ein Antikörper-Biosimilar zu entwickeln.

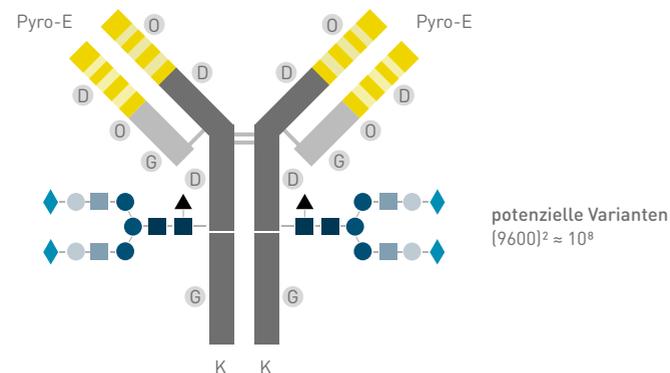
So können beispielsweise an den folgenden Molekülpositionen Veränderungen auftreten:

An etlichen Positionen eines Antikörpermoleküls können chemische Modifikationen auftreten.

- Die Aminosäure am N-Terminus des Antikörpers kann zyklisieren – zum Beispiel wird die Glutaminsäure zur Pyroglutaminsäure (**Pyro-E**). Diese Position ist zweimal pro Antikörper vorhanden.
- Asparaginsäure- und Glutaminsäure-Reste können relativ leicht deamidiert werden, was deutliche Strukturänderungen nach sich zieht. Sechs Positionen sind in dem Modell-Antikörper mit **D** gekennzeichnet.
- Methionin-Reste lassen sich oxidieren. Hier wurden zwei Positionen mit **O** markiert.
- Zuckerketten findet man in einem IgG-Molekül an vier Positionen (**G**).
- Glykosylierungsheterogenität ergibt sich aus partiell aufgebauten Zuckerbäumen (**Mannose-reich**). So trägt nicht jeder Zuckerbaum eine endständige negativ geladene Sialinsäure, was zu Ladungsvariabilitäten führt. Zudem beeinflussen die endständigen Sialinsäurereste, welcher Fc $\gamma$ -Rezeptor an den Antikörper bindet.
- Schließlich kann auch über die C-terminale Aminosäure (**K** = Lysin) Strukturheterogenität in das Antikörper-Molekül eingeführt werden.

So ergeben sich für den Modell-Antikörper nahezu  $10^8$  mögliche Strukturvariationen (Abb. 3.2).

ABB.3.2 | Variable Positionen an einem Modellantikörper<sup>1</sup>



potenzielle Varianten  
(9600)<sup>2</sup>  $\approx 10^8$

Pyro-Glu	Pyro-E	2
Asn- oder Gln-Deamidierung	D	3 x 2
Methionin-Oxidation	O	2 x 2
Glykierung	G	2 x 2
Glykosylierung		
Mannose-reich, G0, G1, G1, G2	■ ■ ● ■ ●	5
Sialylierung	◆	5
C-terminales Lysin	K	2
$2 \times 6 \times 4 \times 4 \times 5 \times 5 \times 2$		9600

### Zuckerketten als entscheidende Strukturen

Neben der terminalen Sialinisierung spielt eine weitere Modifikation der Zuckerketten eine besondere Rolle: Der Fucose-Rest in der Nähe jener Asparaginsäure, die den Zuckerbaum am Antikörper fixiert. Von diesem Fucose-Rest weiß man, dass

Für die Funktionalität des Antikörpers ist die Zusammensetzung der Zuckerketten extrem wichtig.

<sup>1</sup> Kozłowski S, Swann (2006). Current and future issues in the manufacturing and development of monoclonal antibodies. Advanced Drug Delivery Reviews 58, 707–722.

er das biologische Verhalten des Immunglobulins direkt beeinflussen kann. Je weniger er in einer Antikörper-Population vorhanden ist, umso fulminanter fällt die sogenannte antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) aus. Darunter versteht man die Zerstörung einer Zelle (beispielsweise einer Tumorzelle) durch natürliche Killerzellen, die über einen an diese Zelle angedockten Antikörper angelockt werden. Von einem in der Tumorthherapie eingesetzten Biosimilar-Antikörper erwartet man, dass er genau die gleiche ADCC-Aktivität entfaltet wie der Referenz-Antikörper. Diese Zusammenhänge zeigen, dass die Strukturvorgaben sehr genau bekannt sein müssen und einzuhalten sind.

Diese Variationen sind jedoch präzise beschrieben und die einzelnen Positionen lassen sich mit modernen analytischen Verfahren exakt bestimmen. Deshalb dienen sie als Kriterium für die Zuerkennung des Prädikats „Biosimilarität“, was noch einmal unterstreicht, wie detailgenau hier entschieden wird.

### Monoklonale Antikörper sind im Biosimilar-Segment angekommen

Nachdem wiederholt gezeigt wurde, dass sich selbst komplexe Antikörper-Moleküle sehr originalgetreu kopieren lassen, begann eine neue Ära für Biosimilars. Sie verhalf diesem Segment zu einem gewaltigen Auftrieb, der mit Sicherheit anhalten wird.

Mit Ablauf der Patente für die Antikörper-Blockbuster Adalimumab, Bevacizumab und Trastuzumab eroberte das Biosimilar-

Segment Marktanteile bei den absoluten Champions unter den pharmazeutischen Wirkstoffen. Die Attraktivität dieses Segments zeigt sich auch in der Anzahl der mittlerweile zugelassenen Antikörper-Biosimilars zuzüglich ihrer Bioidenticals:

- acht von Adalimumab
- fünf von Bevacizumab
- drei von Infliximab
- sechs von Trastuzumab

Neu hinzugekommen ist im Jahr 2021 ein Biosimilar von Ranibizumab. Dieses in *Escherichia coli* hergestellte Fab-Anteil eines Antikörper-Moleküls wird gegen die alters-abhängige feuchte Makuladegeneration und andere retinale Erkrankungen eingesetzt.

### Erstaunlich spät – Insulin-Biosimilars

Biosimilare Insuline folgten erst nach der Zulassung des ersten Antikörper-Biosimilars. Zwar kam das erste rekombinant hergestellte Humaninsulin bereits 1982 auf den Markt, gefolgt von den schnell- und langwirksamen Insulinmolekülen (Analoginsuline). Es dauerte allerdings 32 Jahre, bis 2014 das erste Biosimilar von Insulin glargin verfügbar war – trotz der einfachen Molekülstruktur des Insulins. Mittlerweile sind neben einem weiteren Nachahmerprodukt von Insulin glargin auch drei Insulin-aspart- und ein Insulin lispro-Biosimilar in Europa zugelassen. Mit Solumarv® sollte 2015 ein Humaninsulin-

Biosimilar auf den Markt kommen. Allerdings wurde der Zulassungsantrag vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA abgelehnt. Zuletzt wurde 2022 das Actrapid®-Biosimilar Imprenzia® zugelassen. Dieses Humaninsulin wird – wie ein Insulin aspart und ein Insulin glargin – von der indischen Biotechnologie-Firma Biocon Biologics in der Hefe *Pichia pastoris* hergestellt. Das Unternehmen setzt damit einen anderen Organismus ein als man für die Produktion der jeweiligen Referenzpräparate verwendet: Actrapid® und NovoRapid® werden in *Saccharomyces cerevisiae* produziert, während Lantus® von *Escherichia coli* exprimiert wird.

### Modifizierte Biopharmazeutika auf dem Vormarsch

Heute zeichnet sich ein weiterer, überraschender Trend ab: Die strukturelle Übereinstimmung mit dem molekularen Vorbild aus dem Menschen ist inzwischen vielfach von untergeordneter Bedeutung ist. Tatsächlich hat man sich von Authentizität größtenteils sogar verabschiedet. Deutlich mehr als die Hälfte aller derzeit zugelassenen rekombinanten Wirkstoffe muss als nicht-naturidentisch eingestuft werden.

Kaum vorhersehbar war das erstaunliche Ausmaß an Modifikationen, das offensichtlich noch vom Menschen toleriert wird. So sind heute Biologicals zugelassen, die beim Menschen in dieser Form gar nicht vorkommen, dennoch aber hinreichend vertragen werden und bei den angezeigten Indikationen von großem therapeutischen Nutzen sind.

Beispielsweise besteht der Wirkstoff Etanercept aus Teilen des humanen Rezeptors für einen Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Teilen eines humanen Antikörper-Moleküls. Diese Kombination verleiht dem Wirkstoff eine für die Anwendung am Menschen ausreichende Stabilität, sodass sich dieses artifizielle Protein als wichtige Option für die Therapie der rheumatoiden Arthritis etablieren konnte.

### Die Austauschbarkeit von Biosimilars

Im Unterschied zu den beachtlichen Fortschritten in der pharmazeutischen Entwicklung von Biosimilars zeigt sich weniger Dynamik hinsichtlich ihrer Austauschbarkeit in der Apotheke. Bisher wird dort nur unter bestimmten Bedingungen von verordneten Originalpräparaten auf Biosimilars gewechselt. Das Gesetz für Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) aus dem Jahr 2019 verbietet den Austausch von Biologicals während einer Übergangszeit von drei Jahren. Der aktuelle Regierungsentwurf des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (Stand: Juli 2022) sieht vor, diese Frist um ein weiteres Jahr zu verlängern. Hier gilt es, den Abschluss des Gesetzgebungsverfahrens abzuwarten.

Bis dahin bleibt es bei der Austauschbarkeit derjenigen Biosimilars, die in Anlage 1 zu § 9 Absatz 1 des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband (DAV) explizit genannt sind. Hierbei handelt es sich um Bioidenticals.

**TAB.3.1 | Anlage 1 nach § 9 Absatz 1 Buchstabe d des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V, austauschbare biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Stand: 01.06.2021)**

Wirkstoff	Arzneimittel	Anzuwenden ab
Bevacizumab	Alymsys® Oyavas®	01.06.2021
Epoetin alfa	Abseamed® Binocrit® Epoetin alfa Hexal®	01.10.2011
Epoetin zeta	Retacrit® Silapo®	01.10.2011
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	01.06.2015
Filgrastim	Ratiograstim® Tevagrastim®	01.06.2015
Filgrastim	Filgrastim Hexal® Zarzio®	01.06.2015
Filgrastim	Accofil® Grastofil®	01.06.2015
Infliximab	Inflectra® Remsima®	01.06.2015
Interferon beta-1b	Betaferon® Extavia®	01.10.2011
Pegfilgrastim	Pelmeg® Cegfila®	01.11.2020
Rituximab	Truxima® Blitzima®	15.03.2020
Teriparatid	Movymia® Terrosa®	01.11.2019

## Informationsarbeit bleibt wichtig

Immer mehr Ärzt:innen setzen Biosimilars ein. So liegt die Durchdringung in den Märkten, in denen es Biosimilars gibt, bereits bei zwei Dritteln.<sup>2</sup> Nichtsdestotrotz besteht zum Teil noch Informationsbedarf. Das gilt auch mit Blick auf die Apotheke. In einem umfassenden Review zum Wissen über Biosimilars bei Pharmazeut:innen wurden weltweit durchgeführte und publizierte Studien ausgewertet. Nur 22 Prozent bis 51 Prozent der Befragten waren damit einverstanden, dass Biosimilars anstelle der Originalpräparate für die verschiedenen Indikationen verschrieben werden.<sup>3</sup>

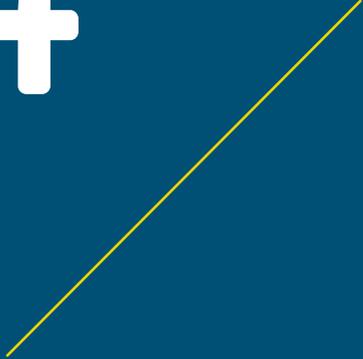
Es ist also noch einiges an Informationsarbeit bei Mediziner:innen und Apotheker:innen zu leisten. Das gilt auch und besonders für Indikationen, in denen es bislang noch keine Biosimilars gab und sie somit für alle Verantwortlichen noch weitestgehend Neuland sind.

<sup>2</sup> Medizinische Biotechnologie in Deutschland: BCG Biotech-Report 2022.

<sup>3</sup> Sani et al.: Pharmacists' Perspectives of Biosimilars: A Systematic Review. *BioDrugs*. 36 (2022), 489-508.

KAPITEL

# 04



## Behandlung mit Biosimilars: Was Ärzt:innen bei der Beratung beachten sollten

Prof. Dr. med. Franz Hartmann  
Internist und Gastroenterologe,  
Frankfurt

## Biosimilars in der Versorgung

Beim Einsatz von Biosimilars kommt es vor allem auf eins an: gute und verständliche Aufklärung. Nur wenn die Patient:innen gut informiert sind, können negative Effekte auf die Therapie ausgeschlossen werden.

Menschen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen, denen eine Therapie mit Biologika empfohlen wird, haben oft eine längere Krankengeschichte mit frustrierten oder unzureichenden Therapieversuchen hinter sich, leiden weiter unter ihrer Krankheit und sind gegenüber neuen Therapien einerseits skeptisch, gelegentlich sogar misstrauisch, andererseits in Anbetracht ihres Leidensdruckes auch bereit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen für eine Verbesserung Ihrer Lebensqualität in Kauf zu nehmen.

Um in dieser Situation eine zufriedenstellende Therapieakzeptanz und -adhärenz zu erreichen, kommt dem vertraulichen Gespräch zwischen Ärzt:innen und Patient:innen eine zentrale Rolle zu. Möglichst auf Augenhöhe sollten in einer laienverständlichen Sprache nicht nur die Ziele, sondern auch das Spezifische der neuen Therapie, die möglichen erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die häufig erhöhte Infektanfälligkeit, erörtert werden. Das Prinzip der partizipativen Entscheidungsfindung („shared decision making“) ist bei der Biologika-Verordnung von großer Bedeutung.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel stellen nicht nur für medizinische Laien, sondern für das gesamte Behandlungsteam eine besondere Herausforderung dar.

## Komplexes einfach erklären

Dass Medikamente als Proteine von genetisch manipulierten Eizellen des sibirischen Hamsters produziert werden, dann intravenös oder subkutan den Betroffenen injiziert werden und helfen sollen, ist nicht für jeden Menschen unmittelbar nachvollziehbar. Ergo: Bei der Aufklärung ist es unumgänglich, die Rolle des körpereigenen Abwehrsystems mit seiner Vielzahl von Entzündungsbotschaften und deren Interaktion mit den biotechnologisch hergestellten Antikörpern bzw. Fusionsproteinen zumindest prinzipiell zu erläutern. Die hohen Kosten, die im Zusammenhang mit dem aufwendigen und hochkomplexen Herstellungsprozess anfallen, sollten dabei ebenfalls Erwähnung finden – auch wenn die Krankenkasse die Kosten übernimmt.

Wie wir aus mehreren Studien wissen, ist die Therapieadhärenz bei Menschen mit chronischen Erkrankungen grundsätzlich häufig eingeschränkt und liegt bei Einnahme von Tabletten nicht wesentlich über 50 Prozent. Auch bei einer Medikation mit Biologika weisen entsprechende Studien auf eine Therapieadhärenz von lediglich 70 Prozent hin.

## Gründe für einen Wechsel darlegen

Die Aufklärung über die Natur von Biosimilars – diese sind zwar ähnlich, aber nicht identisch mit den jeweiligen Referenzprodukten, gleichen aber dennoch in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen den Originalprodukten – stellt für alle Beteiligten eine weitere Herausforderung dar.

Auch der Hinweis, dass ein Wechsel zu einem Biosimilar nicht medizinisch begründet ist, sondern im Wesentlichen einen finanziellen Hintergrund hat, bedarf einer sorgfältigen Erklärung, um das allfällige latente Misstrauen gegenüber dem wirtschaftlicheren Präparat bzgl. der äquivalenten therapeutischen Effektivität und Sicherheit auszuräumen. Denn er erscheint der Person im Zweifelsfall irrelevant, ist aber für die Belastung des Gesundheitssystems von zentraler Bedeutung.

### Aufklärung oft noch mangelhaft

Dass die Aufklärung der Patient:innen über Biosimilars zumindest in der Vergangenheit erhebliche Mängel aufweist, konnte in einer französischen Studie hinreichend belegt werden. In einer im gesamten Land durchgeführten Online-Umfrage aus dem Jahr 2017 berichteten 56 Prozent der Befragten, dass sie vor der Behandlung keine Information zu den ihnen verordneten Biosimilars hatten. Bedenken bezüglich der molekularen Struktur der Medikamente bestanden bei 46 Prozent, die Effektivität wurde von knapp 2/3, die Sicherheit von mehr als der Hälfte der Studienteilnehmenden bezweifelt. Eine misstrauische Akzeptanz überwog bei mehr als 50 Prozent. Eine automatische Substitution, die in der Umfrage ebenfalls abgefragt wurde, befürworteten lediglich 2 Prozent. Die wesentlichen Informationen hatten die Betroffenen insbesondere über Selbsthilfeorganisationen, z.T. auch von ihrem Behandlungsteam erhalten. Die Ergebnisse dieser Studie wurden durch mehrere Untersuchungen europaweit bestätigt.

Die Bedeutung einer ausreichenden Kenntnis seitens der Therapeut:innen, als auch der Patient:innen für die Akzeptanz von Biosimilars insbesondere bei der Transition bzw. Wechsel (switch) von einem Originalpräparat zum adäquaten Biosimilar sollte nicht unterschätzt werden. Mehrere klinische Studien – insbesondere bei Menschen mit rheumatologischen Erkrankungen – konnten den positiven Einfluss einer laien-gerechten Aufklärung über Biosimilars auf das Outcome der Studien beweisen.

### Vermeidung des Nocebo-Effektes

Das verbesserte Outcome einzelner Studien nach einer strukturierten Aufklärungsstrategie wurde insbesondere mit der damit verbundenen Reduktion eines Nocebo-Effektes erklärt. Dieser wird als negative Folge einer pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Therapie definiert, die durch die Erwartungen der behandelten Person induziert wird und nicht mit der physiologischen Wirkung der Behandlung in Zusammenhang steht.

ABB.4.1 | Placebo versus Nocebo<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Adaptiert nach Kristensen et al. BioDrugs. 2018; 32: 397-404.

Der Nocebo-Effekt steht damit im Gegensatz zum Placebo-Effekt und ist ein direktes Resultat des psychosozialen Zusammenhangs oder der therapeutischen Umgebung auf das Bewusstsein, das Gehirn und den Körper eines Menschen.

Neben einer Reihe anderer Faktoren ist ein fehlendes oder mangelhaftes Wissen über die empfohlene oder angeordnete Therapie der wesentliche Grund für Misstrauen und eine negative Einstellung gegenüber Biosimilars und damit Ursache von Nocebo-Effekten und einem möglichen Therapieversagen.

### Mögliche Konsequenzen eines Nocebo-Effektes sind

- Mangelhafte Therapieadhärenz
- Erhöhte Kosten durch suboptimale Therapie
- Vermehrt rezidive, verstärkte Symptomatik – mehr Stress
- Zusätzliche Medikation – Polypharmazie – höhere Behandlungskosten
- Vertrauensverlust, gestörtes Arzt-Patienten-Verhältnis
- Erhöhte Re-Switching-Raten
- Therapieabbrüche in Studien / Registern, schwierige Interpretation der Resultate
- Vergeudung von Medikamenten

Die **Aufklärung der Patient:innen über Biosimilars** in einer verständlichen Sprache mit evidenzbasiertem Wissen ist deshalb für eine gemeinsame Therapieentscheidung (informed decision) auf Augenhöhe unabdingbar.

ABB.4.2 | Faktoren, die einen Nocebo-Effekt in der klinischen Praxis fördern können<sup>2</sup>

#### Patientencharakteristika

- Geschlecht
- Persönlichkeitseigenschaften
- Persönliche Einstellung und Vorurteile
- Genetische Faktoren
- Psychische Gesundheit

#### Arzneimittleigenschaften

- Farbe, Geruch und Größe
- Administration
- Beschriftung
- Preis
- Negative öffentliche Wahrnehmung



#### Krankheitsverlauf

- Erkrankungstyp
- Erkrankungsstatus
- Frühere unerwünschte Ereignisse

#### Gesundheitswesen

- Auftreten und Verhalten des Personals
- Typ und Qualität der Architektur, Technologie, etc.
- Zugang und Erschwinglichkeit der Behandlung
- Interaktion mit anderen Patient:innen

#### Fachpersonal

- Unsicherheit
- Verwendung von negativen Konnotationen
- Ausführliche Beschreibung potenzieller unerwünschter Ereignisse
- Nonverbale Kommunikation
- Referenzen, Reputation und persönliche Einstellung

<sup>2</sup> Adaptiert nach Krawariti et al. Nat Rev Rheumatol. 2018; 14(12): 727-740.

## Das sollte das medizinische Fachpersonal im Aufklärungsgespräch beachten

### Verständliche und aktuelle Information

Biosimilars stellen ein relativ neues und schwieriges Konzept für Patient:innen – manchmal auch für das Behandlungsteam selbst – dar. Die vermittelte Information sollte deshalb leicht zu verstehen, in klarer, unkomplizierter Sprache und möglichst ohne Verwendung medizinischer Fachbegriffe sein. Im direkten Gespräch mit den Betroffenen sind Rückfragen und Diskussionen zum Verständnis sinnvoll, denn sie führen dazu, dass sie sich persönlich involvieren. Wichtig ist auch, dass die vermittelte Information aktuell und auf dem neuesten Stand ist. Veraltete Informationen können nach Rückfrage der Betroffenen bei „Dr. Google“ zu einem gestörten Vertrauensverhältnis führen.

### Positive Kommunikation

Wie mehrere Studien gezeigt haben, erhöht eine positive, empathische Kommunikation (positive framing), bei der die Gleichwertigkeit und nicht die Differenzen zwischen Originator und Biosimilar im Vordergrund stehen, die Akzeptanz eines Wechsels auf ein Biosimilar und reduziert so das Risiko von Nocebo-Effekten.

Um Nocebo-Effekte zu vermeiden, sollten Risiken immer zusammen mit Positivem genannt werden. Feststellungen wie „die Unterschiede zwischen Biosimilar und Originalpräparat haben keine wesentliche Bedeutung“ sollten eher vermieden

werden, da sie ein bereits bestehendes Misstrauen – „sie wollen mir nur das billigere Präparat geben“ – eher verstärken.

Zu berücksichtigen ist, dass jedes falsche Sprechen über Nebenwirkungen diese auch auslösen kann. Die dabei auftretenden Symptome (Nocebo-Effekte) sind keineswegs eingebildet, sondern echt – wobei natürlich individuelle Prägungen und die Arzt-Patienten-Beziehung das Ausmaß von positiven und negativen Erwartungseffekten bestimmen. Wichtig ist in jedem Fall beim Auftreten eines unerwarteten Ereignisses das realistische Angebot einer möglichst zeitnahen unkomplizierten Kontaktaufnahme mit dem Behandlungsteam.

### Kommunikation mit einer Stimme

Schließlich sei noch erwähnt, dass nicht nur die Mediziner:in, sondern das gesamte therapeutische Team in der Bedeutung und dem Umgang mit Biosimilars geschult werden müssen. Nur so wird sichergestellt, dass mit einer Stimme gegenüber den einzelnen Patient:innen gesprochen wird.

Nicht nur die Information selbst, sondern auch die Art und Weise der Vermittlung (positives framing, offene Kommunikation, auf die Betroffenen zugeschnittene Information) sollten einheitlich sein.

Bei einem intakten Arzt-Patienten-Verhältnis wird sich die Einstellung und Haltung der Ärzteschaft zu dem verordneten Biosimilar in der Regel auch auf die jeweiligen Patient:innen übertragen.

### Informationen individuell zuschneiden

Selbstverständlich gibt es auch hier kein Standardvorgehen getreu dem Prinzip „one size fits all“. Patient:innen werden mit unterschiedlichen Ängsten und Erwartungen, unterschiedlichen Vorerfahrungen, unterschiedlicher Bildung und sozialem Hintergrund in einer aufgrund ihrer Krankheit schwierigen Lebenssituation mit einem komplexen Problem konfrontiert, das sie in relativ kurzer Zeit erfassen und verarbeiten sollen.

Nicht wenige Patient:innen schwanken dabei zwischen uneingeschränktem Vertrauen auf die Empfehlung des Behandlungsteams und dem Bedürfnis nach möglichst umfangreicher Information, um mit einer eigenen Entscheidung der Situation gewachsen zu sein. Hier bleibt es eine der vornehmsten Aufgaben der Therapeut:in, mit Verständnis und Einfühlungsvermögen die individuellen Bedürfnisse zu erkennen und eine adäquate, für die Betroffenen hilfreiche Balance zu finden.

Zu viel Information kann dabei zu vermehrten Bedenken führen, zu wenig Information kann bestehende Befürchtungen, die nicht beantwortet wurden, im Zweifelsfall noch befördern.

Kontakte zu einer Selbsthilfegruppe bzw. entsprechende Vorbehandlungen mit Biologika können bei entsprechendem Faktenwissen hilfreich sein (z. B. [www.dccv.de](http://www.dccv.de)).

### Supportive Materialien

Im Internet stehen eine Vielzahl von Patienteninformationen national und im europäischen Umfeld zum Einsatz von Biosimilars zur Verfügung.

Diese sind in der Regel entweder von ärztlichen Verbänden, Krankenkassen bzw. Regulierungsbehörden oder von Patienten-Selbsthilfeorganisationen verfasst und können, in verständlicher Sprache formuliert, den Betroffenen bereits im Vorfeld einer geplanten Therapie mit Biologika bzw. Biosimilars wertvolles Faktenwissen vermitteln.

#### Exemplarisch nachfolgend einige Beispiele:

- Patienteninformationen zu Biosimilars im Internet ([patienten-information.de](http://patienten-information.de), [www.kbv.de](http://www.kbv.de)) der Bundesärztekammer und der KBV (Juli 2019)
- Patienteninformationen Biosimilars der AOK (Dezember 2018) – [www.AOK.de](http://www.AOK.de)
- Patienteninformation: Neue Broschüre zu Biosimilars veröffentlicht  
Dt. Ärzteblatt 2019; 116(35-36): A-1556 / B-1280 / C-1260
- Patienteninformation (2020) der österreichischen Ärztekammer, Apothekerkammer u. des Bundesamtes für Arzneimittelsicherheit ([www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at))

- Patienteninfo zu Biosimilars / AkdÄ Leitfaden 2019 ([www.hausarzt.digital](http://www.hausarzt.digital))
- Patienteninformation der Europäischen Kommission: Was ich wissen sollte über Biosimilars (DE Patient QA on Biosimilars July 2016 FINAL for publication branded v3.pdf – [www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu))
- Fragen und Antworten zur Zulassung von Biosimilars 2020 ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch))
- Wissenswertes für Patienten – Biologika und Biosimilars 09/2021 ([www.kvbawue.de](http://www.kvbawue.de))
- European Society for Medical Oncology. Understanding Biosimilars for Cancer Patients. Available online (<https://www.esmo.org/content/download/158275/2892910/1/ESMO-Understanding-Biosimilars-for-Cancer-Patients.pdf>)
- European League against Rheumatism. Biosimilars: What do patients need to consider? Available online [https://www.eular.org/myUploadData/files/Biosimilars\\_2015.pdf](https://www.eular.org/myUploadData/files/Biosimilars_2015.pdf)
- European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. EFCCA Magazine. Available online [https://www.efcca.org/sites/default/files/EFCCA\\_Magazine\\_%23\\_10\\_May\\_2014.pdf](https://www.efcca.org/sites/default/files/EFCCA_Magazine_%23_10_May_2014.pdf)

**Selbsthilfeorganisationen der Patientenschaft** kommt bei der Aufklärung und Informationsvermittlung im Zusammenhang mit dem Einsatz von Biosimilars eine besondere Rolle zu. Sie werden zu Recht als ehrliche Makler, die keine finanziellen oder sonstigen Interessen am Vertrieb von Biosimilars haben, begriffen. Ihr Hauptaugenmerk liegt bei der Empfehlung von Medikamenten auf deren therapeutischer Effektivität und Sicherheit. Darüber hinaus stellen diese Organisationen eine Informationsplattform dar, auf der in vielfältiger Weise individuelle und auch allgemeine Probleme und Erfahrungen ausgetauscht und diskutiert werden. Nach langjähriger Erfahrung des Autors ist eine regelmäßige Auseinandersetzung der Ärzteschaft mit den Diskussionsinhalten dieser Foren für alle Beteiligten von großem Nutzen. Hier können in der direkten Auseinandersetzung mit den Betroffenen Fakten vermittelt und „fake news“ korrigiert werden.

Die **medizinischen Fachangestellten** in der Praxis beziehungsweise die Pflegefachkräfte in der Klinik sind diejenigen Personen, die am meisten Zeit mit den Betroffenen verbringen und die in der Regel auch die Therapie verabreichen, das Handling der verschiedenen Applikationssysteme erklären und offener, zum Teil auch beiläufiger, mit Fragen und Bedenken der Patient:innen konfrontiert werden. Bei Problemen, die zu Hause auftreten, sind sie diejenigen, die zunächst kontaktiert werden und bezüglich einer Problemlösung Rede und Antwort stehen müssen.

Aus dieser Schlüsselposition im therapeutischen Team ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit einer umfassenden Kenntnis des jeweiligen Krankheitsbildes und der Weiterbildung im Bereich der Biologika bzw. Biosimilars. Unter Berücksichtigung dieser speziellen Bedarfe wurde von der European Specialist Nurses Organisation (ESNO) 2019 eine auf die Transition von Biosimilars ausgelegte Kommunikations- und Informations-Leitlinie für das Pflegepersonal entwickelt, die in acht Sprachen zur Verfügung steht.<sup>3</sup>

Die **Apotheker:innen** stehen den Patient:innen einerseits kurzfristig und barrierefrei mit ihrem – sofern sie entsprechend weitergebildet sind – kompetenten Rat zur Verfügung, andererseits wird sich dieser Rat im Wesentlichen auf die verordnete Medikation beziehen und in erster Linie Fragen zur Sicherheit und Applikation der Präparate betreffen. Eine über das Allgemeine hinausgehende Beratung ist üblicherweise in Anbetracht der speziellen Anamnese und des individuellen Krankheitsverlaufes der Betroffenen kaum möglich.

<sup>3</sup> [www.esno.org/assets/files/biosimilar-nurses-guideline-final\\_EN-lo.pdf](http://www.esno.org/assets/files/biosimilar-nurses-guideline-final_EN-lo.pdf)

### Fazit

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Verordnung von und damit Aufklärung über Biosimilars sowohl für die Betroffenen als auch für das gesamte therapeutische Team eine Herausforderung darstellt, die nur mit ausreichender aktueller Kenntnis sowohl bezüglich der Medikation als auch entsprechender Gesprächstechniken, die im Zweifelsfalle erlernt werden müssen, zu bewältigen ist. Entscheidend ist und bleibt dabei eine partizipative Entscheidungsfindung und ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis, das hoffentlich auch in Zukunft nicht durch gesundheitspolitische Vorgaben wie eine automatische Substitution gestört wird.

## Literatur

- Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 2012;307:567–568.
- Vandenplas Y, Simoens S, Van Wilder P, Vulto AG, Huys I. Informing Patients about Biosimilar Medicines: The Role of European Patient Associations. *Pharmaceuticals* [Basel]. 2021 Feb 4;14(2):117. doi: 10.3390/ph14020117. PMID: 33557030; PMCID: PMC7913743.
- Frantzen, L.; Cohen, J.-D.; Tropé, S.; Beck, M.; Munos, A.; Sittler, M.-A.; Diebolt, R.; Metzler, I.; Sordet, C.; Sordet, I.C. Patients' information and perspectives on biosimilars in rheumatology: A French nation-wide survey. *Jt. Bone Spine* 2019, 86, 491–496.
- Peyrin-Biroulet, L.; Lönnfors, S.; Roblin, X.; Danese, S.; Avedano, L. Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations: Table 1. *J. Crohn's Colitis* 2017, 11, 128–133. In Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer. Adherence* 2017, 11, 519–530.
- Pouillon, L.; Socha, M.; Demoré, B.; Thilly, N.; Abitbol, V.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L. The nocebo effect: A clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018, 14, 739–749.
- Kravvariti, E.; Kitas, G.D.; Mitsikostas, D.D.; Sfrikakis, P.P. Nocebos in rheumatology: Emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018, 14, 727–740.
- Gasteiger, C.; Jones, A.S.K.; Kleinstäuber, M.; Lobo, M.; Horne, R.; Dalbeth, N.; Petrie, K.J. Effects of Message Framing on Patients' Perceptions and Willingness to Change to a Biosimilar in a Hypothetical Drug Switch. *Arthritis Rheum.* 2020, 72, 1323–1330.
- Gecse, K.B.; Cumming, F.; D'Haens, G. Biosimilars for inflammatory bowel disease: How can healthcare professionals help address patients' concerns? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, 13, 143–155.
- Pouillon, L.; Danese, S.; Hart, A.; Fiorino, G.; Argollo, M.; Selmi, C.; Carlo-Stella, C.; Loeuille, D.; Costanzo, A.; Lopez, A.; et al. Consensus Report: Clinical Recommendations for the Prevention and Management of the Nocebo Effect in Biosimilar-Treated IBD Patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019, 49, 1181–1187.

Fleischmann R, Jairath V, Mysler E, Nicholls D, Declerck P: Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther* (2020) 7:35–64.

European Specialist Nurses Organisation. Switch Management between Similar Biological Medicines: A Communication and Information Guide for Nurses. Available online: [http://www.esno.org/assets/files/biosimilar-nurses-guideline-final\\_EN-lo.pdf](http://www.esno.org/assets/files/biosimilar-nurses-guideline-final_EN-lo.pdf)

Gemeinsame Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme-Verfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken vom 15. Mai 2022. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1146–1160.

KAPITEL

# 05



## Biosimilars in der Versorgung: Eine gesundheitsökonomische Betrachtung

**Cosima Bauer, M.A.**

Geschäftsführende Gesellschafterin,  
May und Bauer – Konzepte im  
Gesundheitsmarkt

**Chiara Giulini-Limbach, M.Sc.**

Senior Managerin, May und Bauer –  
Konzepte im Gesundheitsmarkt und  
Wissenschaftliche Leitung Master-  
studiengang International Health  
Economics and Pharmacoeconomics  
(M.Sc.), Hochschule Fresenius Wiesbaden

## Ökonomische Relevanz der Biosimilars

Als kostengünstigere Nachahmerpräparate vormals patentgeschützter Biologika sollen Biosimilars dazu beitragen, Kosteneinsparungen in der Arzneimitteltherapie zu bewirken und Patient:innen einen breiteren Zugang zur Versorgung zu ermöglichen. Dies begründet ihre besondere Bedeutung für das deutsche Gesundheitssystem und die Patientenversorgung. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ergeben sich hierdurch Entlastungen, die auch in unterschiedlichen Versorgungskontexten zum Tragen kommen. Die Pharmakoökonomie als Unterdisziplin der Gesundheitsökonomie befasst sich mit den Spezifika von Arzneimittelmärkten und findet Lösungen für die aus Gemeinwohlsicht und gesellschaftlicher Perspektive effiziente Allokation der vorhandenen knappen Ressourcen. Nachfolgend wird ein Einblick in die Biosimilar-Versorgung in Deutschland aus pharmako-ökonomischer Perspektive gegeben.

## Wettbewerbstheoretische Spezifika biosimilarfähiger Märkte

Bei biosimilarfähigen Märkten handelt es sich um Marktsegmente, welche nicht mehr patentgeschützte Biopharmazeutika umfassen und in der Folge bereits Biosimilars enthalten bzw. für deren Einführung grundsätzlich zugänglich sind. Die Besonderheiten dieser Märkte ergeben sich einerseits auf Produktebene, z. B. betreffend die Entwicklungs-, Produktions- und Zulassungsprozesse der biologischen Originator- und Nachahmerpräparate. Aus pharmako-

ökonomischer Perspektive gilt es andererseits aber auch marktbezogenen Aspekten, wie den ökonomisch relevanten Spezifika und somit den wirtschaftlichen Gegebenheiten biosimilarfähiger Märkte, Beachtung zu schenken.

Produktbezogene Besonderheiten ergeben sich originär aus den pharmazeutischen Eigenschaften der Biopharmazeutika und sind darin begründet, dass die Entwicklung und Zulassung von Biosimilars zeitaufwendig und kostenintensiv sind. Hieraus ergibt sich eine erhebliche Markteintrittshürde, welche als Marktspezifikum bezeichnet werden kann. Diese Situation weicht insbesondere vom Generikamarkt ab: Eine entsprechende Hürde ist hier regelmäßig nicht gegeben. Die aktuell vergleichsweise niedrigen Anbieterzahlen in biosimilarfähigen Märkten unterstreichen diesen Unterschied. Folglich sind als marktbezogene Besonderheiten solche zu verstehen, die sich auf das Wettbewerbsumfeld in biosimilarfähigen Märkten bzw. auf Rentabilitätsaspekte und Investitionsanreize der Markteinführung von Biosimilars beziehen. In diesem Zusammenhang wird ein pharmazeutisches Unternehmen die Markteinführung eines Biosimilars nur in dem Fall anstreben, wenn mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, dass sich diese Investition auszahlt. Eine solche Rentabilität ist dann gegeben, wenn die zu erzielenden Marktpreise und Absatzmengen über einen ausreichend langen Zeitraum entsprechende Profite ermöglichen. Darüber hinaus wird eine diesbezügliche Planungssicherheit und Kalkulierbarkeit die Bereitschaft zum Markteintritt und in der Konsequenz die Verfügbarkeit therapeutischer und kostengünstiger Alternativen für die ärztliche Verordnung deutlich erhöhen.

Aus einer wettbewerbstheoretischen Betrachtung führen die Spezifika auf technologischer und betriebswirtschaftlicher Ebene zu bestimmten Marktergebnissen. Zunächst schränken die im Vergleich zu anderen Segmenten des Arzneimittelmarktes und insbesondere in Abgrenzung zum Generikamarkt sehr hohen regulatorischen Anforderungen die Zahl potenzieller Anbieter in entscheidender Weise ein. Als Folge der skizzierten Bedingungen ist festzustellen, dass die Zahl der Anbieter von Biosimilars sowohl auf Hersteller- wie auch auf Vertriebsebene, z. B. bezüglich Lizenznehmern, deutlich geringer ausfällt. Hier sind regelmäßig Oligopole, in vielen Fällen auch enge Oligopole anzutreffen. Im Generikamarkt hingegen stellt sich die Anbieterzahl häufig so hoch dar, dass von der Marktform eines Polypols auszugehen ist. Mit Blick auf die Anbieterzahl ist im Generikamarkt regelmäßig ein funktionsfähiger Anbieterwettbewerb anzutreffen, während im Markt der Biosimilars ein hemmender Effekt auf das wettbewerbliche Verhalten erwartet werden könnte.

### **Beitrag der Biosimilars zur Kosteneffizienz im deutschen Gesundheitssystem**

Mit der Einführung von Biosimilars und des dadurch induzierten Wettbewerbs soll der Zugang zur Versorgung mit biotechnologischen Therapien für Patient:innen beschleunigt und verbessert werden. Gleichzeitig werden unter der Bedingung eines geeigneten Regulierungsrahmens Effizienzreserven gehoben. Das Wesen der Biosimilars als nichtoriginäre pharmazeutische Innovationen rückt somit vor allem die Kostensenkung in den Vordergrund. Abgeleitete Ziele hieraus sind

der Marktzutritt von Biosimilars und in Verbindung damit ein Preiswettbewerb zwischen Biosimilars untereinander sowie in Relation zum Originalpräparat. Darüber hinaus können hier auch u.U. Schrittinnovationen (z. B. Optimierung der Devices zur subkutanen Anwendung oder Verbesserung der Stabilitätsdaten des Wirkstoffes) eine Rolle spielen. Daraus ergibt sich ein Zielkonflikt, indem die sich einstellenden Preise in Kombination mit potenziellen Absatzmengen einerseits wettbewerblichen Charakter haben und Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen sollen, andererseits aber auch nachhaltig Anreize für einen Marktzutritt und -verbleib bieten müssen. Eben dieser in [Abb. 5.1](#) dargestellte Zielkonflikt determiniert, welche Marktregulierungskonzepte geeignet sind, um gesundheitspolitisch und gesellschaftlich wünschenswerte Ergebnisse zu erzielen. Zweifelsfrei bieten Biosimilars aus pharmako-ökonomischer Perspektive das Potenzial des kosteneffektiven Einsatzes von Biopharmazeutika, von dem Patient:innen, Ärzteschaft und das Gesundheitssystem profitieren.

Aufgabe der Gesundheitspolitik ist es, diese unterschiedlichen Zieldimensionen in der Waage zu halten, denn die Auswahl der Regulierungsinstrumente wiederum determiniert die Durchdringung und in Verbindung damit die Kosteneinsparungen, welche durch Biosimilars auf kurze und lange Sicht tatsächlich erreicht werden. Durch den aktuellen Regulierungsrahmen bestehend aus nicht-exklusiven Rabattverträgen (Open-House-Verträge nach § 130a Abs. 8 bzw. 8a SGB V, die im Jahr 2021 bereits knapp 90 Prozent der Biosimilar-Packungen erfassten) und Verordnungsquoten wurden im Jahr 2021 Einsparungen in Höhe von 1,5 Mrd. Euro für das deutsche Gesundheitssystem erzielt. Insgesamt steigen diese

Einsparungen kontinuierlich seit Einführung der ersten Biosimilars im Jahr 2011 an und belaufen sich insgesamt seither auf 4,17 Mrd. Euro.<sup>1</sup> Grundsätzlich zeigt sich dabei, dass sich die Marktdurchdringung von Biosimilars bei aktuellen Patentausläufen deutlich schneller vollzieht als bei den ersten biosimilarfähigen Wirkstoffmärkten. Dies ist im Wesentlichen auch auf die Aufklärung der beteiligten Fachkreise über den Einsatz von Biosimilars als äquivalente und kostengünstige Therapiealternative zurückzuführen.

ABB.5.1 | Regulierungsziele und Zielkonflikte in biosimilarfähigen Märkten



<sup>1</sup> [https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/07/Biosimilars-in-Zahlen\\_Jahr-2021.pdf](https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/07/Biosimilars-in-Zahlen_Jahr-2021.pdf)

Neben den produkt- und marktbezogenen Spezifika weist die Biosimilar-Versorgung weitere Besonderheiten auf, die neben wettbewerbs- und regulierungspolitischen Aspekten auch für die ärztlichen Verwaltungs- und Versorgungspraxis relevant sind. Dies betrifft sowohl die Unterschiede in den Darreichungs- und Applikationsformen biologischer Arzneimittel als auch die verschiedenen Versorgungssettings, in denen diese Präparate zur Anwendung kommen.

### Biosimilars als Fertigarzneimittel und parenterale Zubereitungen

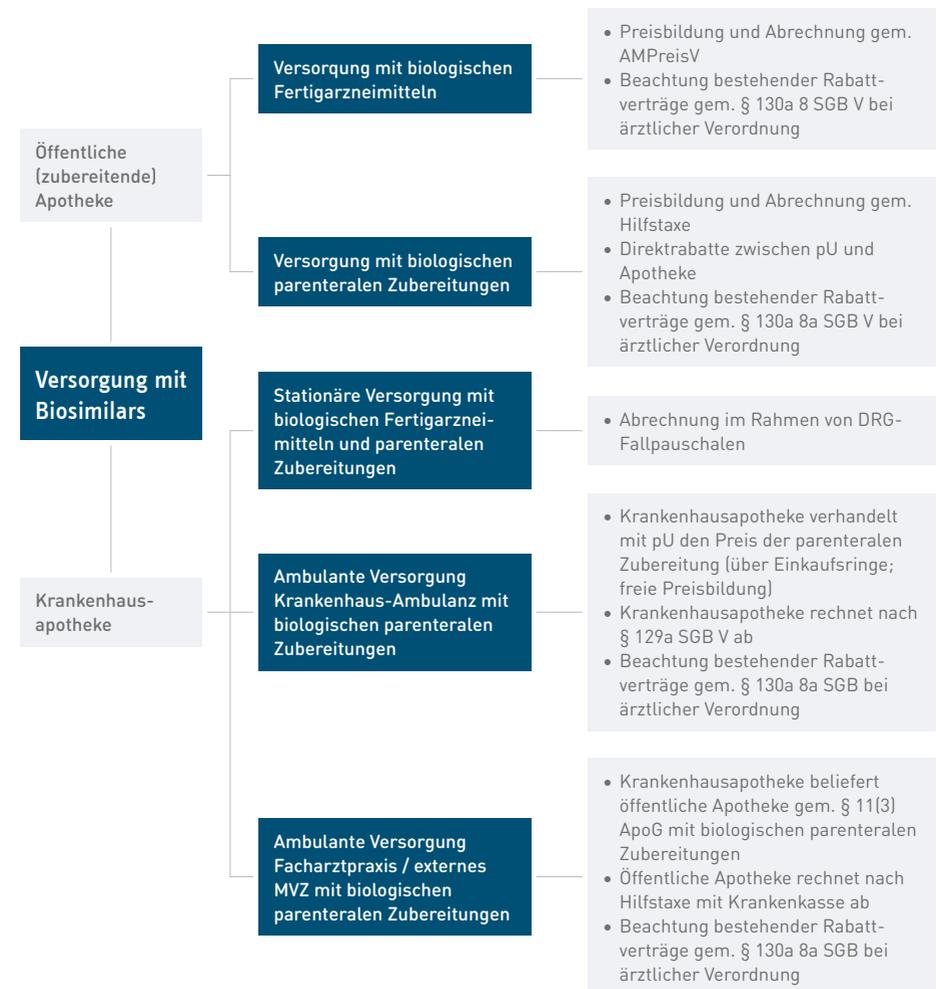
Insbesondere in den Indikationsgebieten der Immunologie und Onkologie tragen Biopharmazeutika erheblich zur Versorgung bei. Ihre Inhaltsstoffe (z. B. Antikörper oder Nanobodies) bedingen, dass sie nicht in Tablettenform hergestellt werden können. Im Fall von immunologischen Indikationen (z. B. rheumatoide Arthritis in der Rheumatologie oder Morbus Crohn in der Gastroenterologie) wird vorwiegend die Darreichungsform sogenannter Devices (i. d. R. Pens oder Fertigspritzen) eingesetzt, welche die Selbstinjektion ermöglicht. Biologische Fertigarzneimittel können von jeder öffentlichen Apotheke in Deutschland abgegeben werden. Im Gegensatz hierzu kommen Biopharmazeutika im Bereich der onkologischen Erkrankungen (z. B. Mammakarzinom, kolorektales Karzinom oder nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) regelmäßig in Form parenteraler Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zum Einsatz. Diese sterilen Zubereitungen werden von Apotheken unter bestimmten Voraussetzungen hergestellt und sind zur Injektion oder Infusion durch Fachpersonal bestimmt.

Mit Blick auf die unterschiedlichen Versorgungskontexte, in denen Biosimilars von Relevanz sind, sollte darüber hinaus zwischen der Versorgung durch öffentliche (zubereitende) Apotheken und der Zubereitung von und Belieferung mit parenteralen Zubereitungen durch Krankenhausapotheken unterschieden werden.

### Biosimilars in unterschiedlichen Versorgungskontexten

Die Versorgung mit biologischen Fertigarzneimitteln zur Selbstanwendung ist maßgeblich durch öffentliche Apotheken geprägt. Auch in die Herstellung von und die Versorgung mit parenteralen Zubereitungen über ambulante Fachärzt:innen sind öffentliche zubereitende Apotheken eingebunden. Die Marktstrukturen, Preisbildungs- und Abrechnungsprozesse bei parenteralen Zubereitungen in öffentlichen Zytostatika herstellenden Apotheken unterliegen nicht der Preisbindung, da sie vom Anwendungsbereich der AMPreisV ausgenommen sind. Folglich werden zwischen den Apotheken und den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen im bilateralen Einkaufsprozess Rabatte auf den entsprechenden Abgabepreis verhandelt. Abrechnungsbasis für die Herstellung und Abgabe von parenteralen Zubereitungen gegenüber der Krankenkasse sind die Preise, die durch die Anlage 3 der Hilfstaxe geregelt sind. Zusätzlich können Krankenkassen einheitlich und gemeinsam Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V für parenterale Zubereitungen ausschreiben. Diese Rabatte sind zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und der jeweiligen Krankenkasse bilateral abzurechnen.

ABB.5.2 | Biosimilars in unterschiedlichen Versorgungskontexten



AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; ApoG: Apothekengesetz; DRG: Diagnosis-related-groups; MVZ: Medizinisches Versorgungszentrum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Neben den öffentlichen zubereitenden Apotheken nehmen auch Krankenhausapotheken eine bedeutende Versorgungsfunktion im Bereich der parenteralen Zubereitungen im biosimilarfähigen Marktsegment ein. Diese versorgen zum einen Patient:innen, die in einer Krankenhaus-Ambulanz behandelt werden. Die Abrechnung zwischen der Krankenhausapotheke und der Krankenkasse erfolgt in diesem Versorgungskontext über Verträge gem. § 129 a SGB V. Andererseits beteiligen sich Krankenhausapotheken auch an der Versorgung mit parenteralen Zubereitungen in Facharztpraxen bzw. externen Medizinischen Versorgungszentren (MVZ). Hier folgt die Abrechnung den Vorgaben der Hilfstaxe und entspricht in den Grundzügen dem Abrechnungsmechanismus bei parenteralen Zubereitungen in öffentlichen Apotheken. Die unterschiedlichen Versorgungskontexte der Biosimilars und die damit einhergehenden komplexen Strukturen betreffend Versorgungs-, Preisbildungs-, und Abrechnungsprozesse sind in [Abb. 5.2](#) dargestellt.

### Fazit

Biopharmazeutika eröffnen neue Behandlungsmöglichkeiten und therapeutische Fortschritte für Patient:innen. Biosimilars erschließen durch niedrigere Preise erhebliche Einsparmöglichkeiten und schaffen damit Freiräume in der ärztlichen Verordnung moderner Therapien. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive kann dieses Potenzial jedoch nur nachhaltig gehoben werden, wenn einerseits für Biosimilar-Hersteller verlässliche Rahmenbedingungen zum Markteintritt herrschen und andererseits für die Ärzteschaft adäquate Anreize zur Verordnung von Biosimilars gegeben sind. Letzteres betrifft u.a. die Verordnungsquoten sowie die bestehenden Open-House-Verträge, die eine breitere Auswahl an Präparaten ermöglichen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Biosimilars in unterschiedlichen Versorgungskontexten zum Einsatz kommen. Neben Fertigarzneimitteln, die i.d.R. im ambulanten Bereich eingesetzt werden, spielen in der Biosimilar-Versorgung auch parenterale Zubereitungen eine große Rolle. Diese kommen neben ambulanten Settings auch im stationären Bereich der ärztlichen Versorgung zum Einsatz und zeichnen sich durch eine Reihe von Besonderheiten aus. Eine differenzierte Betrachtung der biosimilarfähigen Marktsegmente Fertigarzneimittel und parenterale Zubereitungen ist aufgrund struktureller Unterschiede in jedem Fall notwendig. Nur unter diesen Voraussetzungen kann das Potenzial der Biosimilars für alle Beteiligten langfristig gehoben werden.

## Literatur

Albrecht, M., de Millas, C., Berkemeier, F. (2017): Analyse des Generikawettbewerbs (2005–2016). 3. Aktualisierung der Analyse aus dem Jahr 2011 im Auftrag von Pro Generika. IGES Institut.

[https://progenerika.de/app/uploads/2020/11/IGES\\_Update\\_Analyse\\_des\\_Generikawettbewerbs\\_2005\\_2016\\_20170515.pdf](https://progenerika.de/app/uploads/2020/11/IGES_Update_Analyse_des_Generikawettbewerbs_2005_2016_20170515.pdf) [Zugriff am 05.08.2022]

Altin, S., Bauer, C., May, U., Walendzik, A., Wasem, J. et al. Regulierung und adäquate Preisbildung im Markt der Biosimilars, IBES Diskussionsbeitrag Nr. 220 (März 2017).

[https://www.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/WIWI/Forschung/IBES\\_Diskussionbeitraege/IBES\\_2017\\_nr220.pdf](https://www.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/WIWI/Forschung/IBES_Diskussionbeitraege/IBES_2017_nr220.pdf) [Zugriff am 05.08.2022]

Bauer, C., May, U., Giuliani-Limbach, C. (2021): Aut idem: biosimilarfähige Fertigarzneimittel versus parenterale Zubereitungen. In: Kompendium Biosimilars 2022. 45-50.

Bauer C, May U, Giuliani-Limbach C. Bedarfsgerechte Versorgung mit modernen Biopharmazeutika nach 2022, Monitor Versorgungsforschung Online First; 1-15. doi: <http://doi.org/10.24945/MVF.04.21.1866-0533.2320>

Bauer C, May U, Giuliani-Limbach C. Biosimilarmarkt 2022: Gibt es eine Alternative zu exklusiven Rabattverträgen?, Monitor Versorgungsforschung 2021; 4/21: 62-66. doi: <http://doi.org/10.24945/MVF.04.21.1866-0533.2336>

Bauer, C., May, U., Giuliani, C. (2020): Open-House-Verträge und Hilfstaxen-Abschläge im Biosimilarmarkt: Realistische Einsparvolumina für die GKV. In: Monitor Versorgungsforschung 2020; 4:53–58.

BCG/vfa bio. Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2021. Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Therapiefortschritte durch Antikörper 2021.

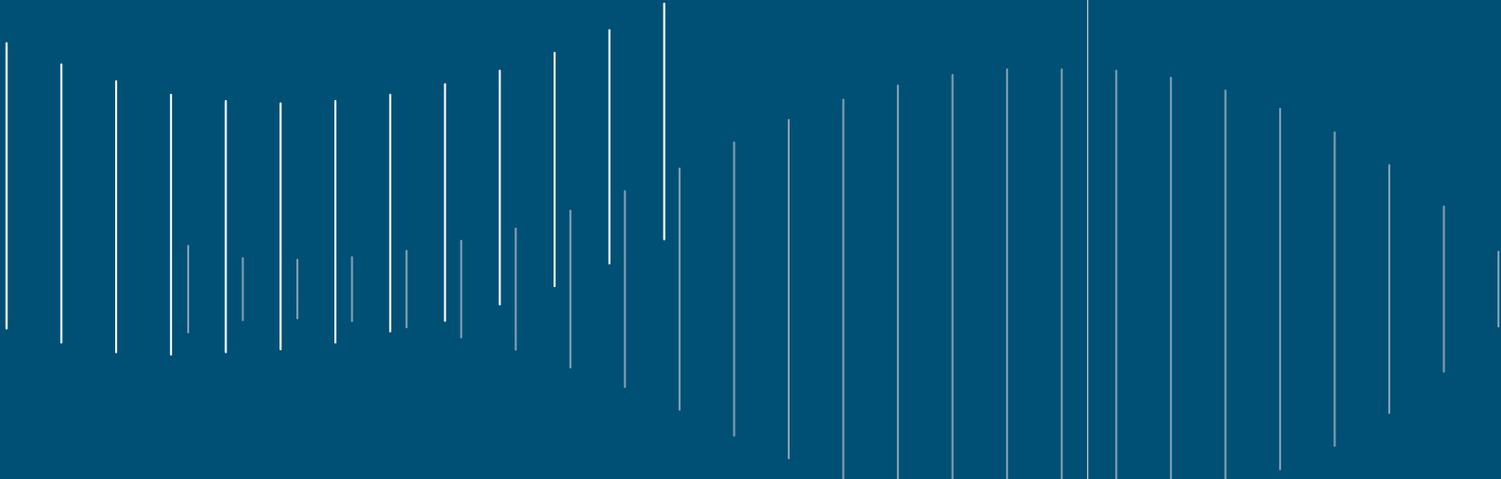
Probiosimilars (2022): Biosimilars in Zahlen Jahr 2021. [https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/07/Biosimilars-in-Zahlen\\_Jahr-2021.pdf](https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/07/Biosimilars-in-Zahlen_Jahr-2021.pdf) [Zugriff am 05.08.2022]

KAPITEL

# 06



**Ausblick: Was erwartet uns  
in den nächsten Jahren?**



## Ausblick: Was erwartet uns in den nächsten Jahren?

In den ersten zwei Jahrzehnten der Biosimilar-Geschichte standen vor allem Nachfolgepräparate umsatzstarker Biologika (Blockbuster) im Mittelpunkt. Dabei dominierten die Indikationsbereiche Onkologie und Immunologie (Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie). Ein Blick auf Medienberichte zu anstehenden Patentabläufen bei biotechnologischen Originalarzneimitteln sowie auf die laufenden Bewertungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA)<sup>1</sup> lässt vermuten, dass sich der Einsatz von Biosimilars zukünftig auf neue Anwendungsbereiche ausweiten könnte.

### Kommende Patentabläufe bei drei Antikörper-Blockbustern

Im Jahr 2022 erweiterte sich mit dem Ende des Patentschutzes für Lucentis® und der Zulassung zweier Nachahmer-Präparate von Ranibizumab der Biosimilar-Einsatz erstmals auf die Augenheilkunde.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Applications for new human medicines under evaluation by the CHMP, European Medicines Agency (EMA), Stand: 08.08.2022, unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>2</sup> Byooviz (Ranibizumab), European Medicines Agency (EMA), 11.04.2022, unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/byooviz> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>3</sup> Die Europäische Kommission hat FYB201/Ranivisio® (Ranivisio - Ranibizumab), ein Biosimilar für Lucentis®, zugelassen. Pressemitteilung Formycon AG. 26.08.2022, unter: <https://www.formycon.com/press-release/die-europaische-kommission-hat-fyb201-ranivisio1-ranivisio-ranibizumab-ein-biosimilar-fur-lucentis2-zugelassen/> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>4</sup> Biosimilars of ranibizumab. Generics and biosimilars Initiative. 04.12.2020, unter: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-ranibizumab> (abgerufen am 01.09.2022)

Als nächstes wird voraussichtlich das Inkretinmimetikum Liraglutid seinen Patentschutz verlieren. Es ist zur Behandlung des Typ-2-Diabetes und der Adipositas zugelassen. Hier stehen Presseberichten zufolge bereits zwei Biosimilars in den Startlöchern, deren Marktzulassungen in den Jahren 2023 beziehungsweise 2024 geplant sind.<sup>5</sup>

Eine größere Anzahl von Patentabläufen folgt laut Medienberichten erst wieder im Jahr 2024 (Tab. 6.1). Dann endet der Patentschutz für drei weitere umsatzstarke monoklonale Antikörper aus der Immunologie, die zur Behandlung rheumatologischer, dermatologischer beziehungsweise gastroenterologischer Erkrankungen zugelassen sind. Die Entwicklung entsprechender Biosimilars hat längst begonnen (Stand: September 2022):

- Ustekinumab: verschiedene präklinische und klinische Studien (bis Phase III)<sup>6,7</sup>
- Certolizumab pegol: experimentelle und präklinische Studien<sup>8,9,10</sup>
- Golimumab: laufende Phase III-Studie<sup>11</sup>

<sup>5</sup> Novo Nordisk and Novartis put Victoza patent suit to bed, teeing up Sandoz copycat by 2024. Fierce Pharma. 23.03.2022, unter: <https://www.fiercepharma.com/pharma/novo-nordisk-and-novartis-put-victoza-patent-suit-bed-teeing-sandoz-copycat-2024-report> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>6</sup> Alvotech signs agreement for ustekinumab biosimilar Stelara in Japan. Generics and biosimilars Initiative. 17.05.2019, unter: <https://www.gabionline.net/pharma-news/Alvotech-signs-agreement-for-ustekinumab-biosimilar-Stelara-in-Japan> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>7</sup> Biosimilars of ustekinumab. Generics and biosimilars Initiative. 09.04.2021, unter: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/biosimilars-of-ustekinumab> (abgerufen am 01.09.2022)

Außerdem läuft das Patent für Romiplostim aus, das einen Orphan-Drug-Status besitzt und das zur Behandlung der seltenen primären Immunthrombozytopenie zugelassen ist. Wie Fachmedien berichten, werden bereits Romiplostim-Biosimilars in klinischen Studien geprüft.<sup>12,13</sup>

**TAB.6.1 | Biotechnologische Wirkstoffe, deren Patentschutz in Europa voraussichtlich in den kommenden Jahren ablaufen wird (Beispiele)**

Jahr des Patentablaufs (voraussichtlich)	Wirkstoff (Referenzarzneimittel)	Indikationsbereich
2022	Ranibizumab (Lucentis®)	Ophthalmologie
2023	Liraglutid (Victoza® / Saxenda®)	Endokrinologie (Typ-2-Diabetes, Adipositas)
2024	Ustekinumab (Stelara®) Certolizumab pegol (Cimzia®)** Golimumab (Simponi®) Romiplostim (Nplate®)	Immunologie*

CE: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; \* Rheumatologie, Dermatologie, Gastroenterologie; \*\* Ende der Exklusivität für den Originalhersteller, Medienberichte<sup>2-13</sup>

<sup>8</sup> Halbjahresbericht 2019, UCB Pharma, 29.07.2019, unter: [https://www.ucb.com/\\_up/ucb\\_com\\_ir/documents/2019%20HY%20results%20presentation%20-%20final.pdf](https://www.ucb.com/_up/ucb_com_ir/documents/2019%20HY%20results%20presentation%20-%20final.pdf) (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>9</sup> Biogen, Xbrane Enter Commercialization Agreement for Cimzia Biosimilar, AJMC The Center for Biosimilars, 10.02.2022, unter: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/biogen-xbrane-enter-commercialization-agreement-for-cimzia-biosimilar> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>10</sup> Biosimilars of certolizumab pegol. Generics and biosimilars Initiative. 21.04.2017, unter: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-certolizumab-pegol> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>11</sup> Biosimilar Producer looking to get first to market advantage in China and Europe, BioPharmReporter, 23.06.2021, unter: <https://www.biopharmareporter.com/Article/2021/06/23/Biosimilar-producer-looking-to-get-first-to-market-advantage-in-China-and-Europe> (abgerufen am 01.09.2022)

## Aktuell laufende Bewertungsverfahren mit Neuzugängen

Anfang August 2022 meldete die EMA zwölf laufende Bewertungsverfahren für Biosimilars zu insgesamt neun biotechnologischen Wirkstoffen. Darunter finden sich drei Antikörper-Wirkstoffe, für die bislang noch kein Biosimilar in der EU zugelassen ist (Tab. 6.2):<sup>1</sup>

- **Aflibercept** ist ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung retinaler Erkrankungen. Damit könnte ein drittes ophthalmologisches Biosimilar zugelassen werden.<sup>1-4,14</sup>
- **Eculizumab** besitzt einen Orphan-Drug-Status und ist für eine Reihe seltener hämatologischer Erkrankungen zugelassen – darunter die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Derzeit führt die EMA Bewertungsverfahren zu zwei Eculizumab-Biosimilars durch.<sup>1</sup>
- **Natalizumab** könnte der erste zugelassene biosimilare monoklonale Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose werden. Obwohl das Patent bereits 2015 auslief, begann das Bewertungsverfahren für das Biosimilar erst im Juli 2022.<sup>1</sup>

<sup>12</sup> BIOSIMILARS – MARKTPRÄSENZ UND -ENTWICKLUNG, IQVIA, 2021, unter: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/germany/library/infographic/biosimilars--marktpraesenz-und--entwicklung.pdf> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>13</sup> Romiplostim Biosimilar to Begin Comparative Clinical Trials in 2019. AJMC The Center for Biosimilars, 31.01.2019, unter: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/romiplostim-biosimilar-to-begin-comparative-clinical-trials-in-2019> (abgerufen am 01.09.2022)

<sup>14</sup> Sharma A et al.. Biosimilars in ophthalmology: "Is there a big change on the horizon?". Clin Ophthalmol. 2018 Oct 24;12:2137-2143.

**TAB.6.2 | Anfang August 2022 bei der EMA laufende Bewertungsverfahren für Biosimilars, grau hinterlegt: Wirkstoffe, für die bislang noch keine Biosimilars in Europa zugelassen sind**

Wirkstoff / Referenzarzneimittel	Indikationsbereich	Jahr des Patentablaufs in Europa	Beginn der Bewertungsverfahren
Aflibercept / Eylea®	Ophthalmologie	2025*	Mai 2022
Bevacizumab / Avastin®	Onkologie	2020	Dezember 2020
Eculizumab** / Soliris®	Hämatologie (Orphan Drug)	2020	März 2022 Juli 2022
Filgrastim / Neupogen®	Onkologie	2006	Februar 2022
Natalizumab / Tysabri®	Neurologie (Multiple Sklerose)	2006	Februar 2022
Pegfilgrastim** / Neulasta®	Onkologie	2015	September 2021 Oktober 2021
Ranibizumab / Lucentis®	Ophthalmologie	2022	September 2021 (EU-Zulassung erteilt: 26.08.2022)
Teriparatid / Forsteo®	Endokrinologie	2019	Oktober 2020
Trastuzumab** / Herceptin®	Onkologie	2014	Februar 2021 Januar 2022

\* voraussichtlich; \*\* Wirkstoffe, für derzeit mehrere Biosimilar-Kandidaten von der EMA geprüft werden <sup>1</sup>

## Biosimilar-Trend-Barometer

Bei den aktuell laufenden Zulassungsverfahren für Biosimilars liegt laut Datenbank der EMA der Schwerpunkt zwar weiter auf bewährten Blockbustern aus der Onkologie wie Pegfilgrastim und Trastuzumab. Die Biosimilar-Entwicklung geht jedoch langsam in Richtung neuer Indikationsbereiche:

- An erster Stelle steht die Ophthalmologie mit umsatzstarken monoklonalen Antikörpern zur Behandlung häufiger retina-ler Erkrankungen wie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration (AMD). <sup>1-4,14</sup>
- Bei den ersten Antikörper-Biosimilars für neue Indikationsbereiche wie die Neurologie und für seltene hämatologische Erkrankungen gilt es, die Ergebnisse der laufenden europäischen Zulassungsverfahren abzuwarten. <sup>1</sup>

# Anhang



## Glossar

## Glossar

### Adhärenz

Einverständnis der Patient:innen, die empfohlene ärztliche Therapie einzuhalten

### Agitation

Heftige Bewegung

### Aminosäurepolymere

Synthetische Proteine, Eiweisse

### Angiogenese

Bezeichnet das Wachstum von Blutgefäßen, durch Sprossungs- oder Spaltungsvorgänge aus bereits vorgebildeten Blutgefäßen

### AVP

Apothekenverkaufspreis

### AVP real

Apothekenverkaufspreis unter Berücksichtigung aller Zwangsrabatte für Hersteller und Apotheker, inkl. Berücksichtigung der Zusatzabschläge infolge des Preisermäßigungs

### Batch

Ein Produktionsansatz zur Herstellung eines Arzneimittels, auch „Charge“ genannt

### Bioäquivalenz

Bioäquivalenz bedeutet, dass der Arzneimittelwirkstoff des Generikums identisch mit dem des vergleichbaren Originalpräparates ist. Beide sind somit miteinander austauschbar.

### Bioidenticals

Verschiedene Präparate mit dem gleichen Proteinwirkstoff, der jeweils in einem identischen Prozess hergestellt und zum Beispiel unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet wird

### Biological

Proteinwirkstoff, der gentechnisch in einer Zelle hergestellt wird

### Biopharmazeutikum

Arzneimittel, das mithilfe der Biotechnologie und in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt wird

### 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 wird

### BMWP

Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party; Arbeitsgruppe für Biosimilars an der Europäischen Arzneimittelagentur

### CHMP

Committee for Medicinal Products for Human Use; Ausschuss für Humanarzneimittel an der Europäischen Arzneimittelagentur

### Code, genetischer

Allgemein in der belebten Natur gültige Regelung, wonach jeweils drei Basen in der DNA für eine bestimmte Aminosäure stehen

### DDD

Defined daily dose, definierte Tagestherapiedosis

### DNA

Desoxyribonucleic acid, das Erbmateriale von Zellen

### Drugability

Zielstruktur, die sich für die therapeutische Anwendung eines Wirkstoffes eignet

### Efficacy

Wirksamkeit einer Substanz

### ektopisch

Befindet sich nicht am physiologischen Ort

### EMA

European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur

### Europäisches Arzneibuch (PhEur)

In Europa gültige Sammlung von Beschreibungen einzelner Arzneistoffe hinsichtlich Qualität, Prüfung, Lagerung und Bezeichnung sowie der dazu nötigen Materialien und Methoden

**Festbetrag**

Höchstbetrag, den die gesetzlichen Krankenkassen für ein Arzneimittel übernehmen, und zwar unabhängig vom tatsächlichen Preis des Arzneimittels. Das heißt: Ist der Preis eines Arzneimittels höher als der von den Krankenkassen dafür erstattete Betrag, müssen Patient:innen in der Apotheke eine sogenannte Aufzahlung leisten. Senkt der Hersteller dagegen den Preis für sein Arzneimittel um 30 Prozent unter den Festbetrag, entfällt für Patient:innen die Arzneimittelzuzahlung in der Apotheke.

**Gentechnik**

Isolation und Neukombination von DNA, die in einem Wirtsorganismus in ein Protein umgeschrieben wird

**General Safety**

Allgemeine Sicherheitsaspekte

**Generikum**

Arzneimittel, das hinsichtlich des Arzneimittelwirkstoffs identisch mit dem Erstanbieterpräparat ist

**GKV-Markt**

Markt, der die Verordnungen zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abdeckt

**GKV-Spitzenverband**

Dach- und Lobbyorganisation der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland

**Glykosylierung**

Chemische oder biochemische Reaktionen, bei denen Saccharide (Zuckermoleküle) an Nicht-Zuckermoleküle wie Proteine – zum Beispiel Antikörper-Moleküle – gebunden werden. Diese Zuckerstrukturen können die Eigenschaften des Nicht-Zuckermoleküls stark beeinflussen.

**Hämophilie**

Erbkrankheit, die auch „Bluterkrankheit“ genannt wird, bei der die Blutgerinnung gestört ist

**HAP**

Herstellerabgabepreis

**HAP real**

Herstellerabgabepreis unter Berücksichtigung des Herstellerzwangs-rabattes, inkl. Zusatzabschläge infolge des Preis moratoriums

**Hilfstaxe**

Vereinbarung zwischen dem Deutschen Apothekerverband (DAV) und dem GKV-Spitzenverband („Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“) auf der Grundlage der §§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung. Sie regelt Preise, Abschläge und weitere Abrechnungsdetails zu den Ausgangssubstanzen für patientenindividuell in Apotheken hergestellte Zubereitungen wie zum Beispiel Parenteralia, Salben, Tropfen oder Kapseln.

**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.

**Immunogenität**

Fähigkeit, eine Abwehrreaktion des menschlichen Immunsystems anzuregen

**Klonen**

Herstellen von mehreren genetisch identischen Organismen

**Kontrollregion, genetische**

Kurze Bereiche auf der DNA, die das Abschreiben des Gens in mRNA regeln; Promotor am Anfang und Terminator am Ende des Gens

**medical need**

Bedarf an einer Therapieoption

**Mikroheterogenität**

Kleinste Unterschiede zwischen zwei gleichen Molekülen

**Molekül**

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

**Monoklonaler 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.

**Nocebo-Effekt**

Negative Folge einer pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Therapie, die allein durch die Erwartungen der behandelten Person induziert wird und nicht mit der physiologischen Wirkung der Behandlung in Zusammenhang steht (Gegenteil: Placebo-Effekt).

**Parenteralia/parenterale Zubereitungen**

Sterile Zubereitungen von Arzneimitteln zur Injektion, Infusion oder Implantation in den Körper. Dazu gehören unter anderem antikörper-, zytostatika-, antibiotika- und virustatikahaltige Lösungen.

**Open-House-Vertrag / -Verfahren**

Ein nicht exklusives Zulassungsverfahren, das jedem interessierten Unternehmen ein Beitrittsrecht während der Vertragslaufzeit gewährt. Die auftraggebende Institution entscheidet sich dabei nicht zwischen den verschiedenen Angeboten. Stattdessen schließt sie mit jedem Unternehmen einen Vertrag, welches die ausgeschriebenen Produkte (zum Beispiel Arzneimittel) zu vorab festgelegten Bedingungen anbietet. Das Open-House-Modell ist häufig Grundlage für Arzneimittel-Rabattverträge zwischen Krankenkassen und Pharmaunternehmen.

**Pharmakodynamik**

Biochemische und physiologische Effekte eines Arzneistoffes in einem Organismus

**Pharmakoepidemiologie**

Untersuchungen des Arzneimittelgebrauchs und der (unerwünschten) Arzneimittelwirkungen in der Bevölkerung im Hinblick auf die Effizienz und Sicherheit der Arzneimitteltherapie

**Pharmakokinetik**

Gesamtheit aller Prozesse, die in einem Organismus auf einen Arzneistoff wirken, z. B. Aufnahme, Verteilung, Umbau und Ausscheidung des Arzneistoffes

**Pharmakovigilanz**

Laufende Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels in der Therapie

**phylogenetisch**

Stammesgeschichtlich verwandt

**Praxisbesonderheit**

Wenn in einer Arztpraxis z. B. überdurchschnittlich viele Patient:innen mit einer besonders kostenintensiven Behandlung betreut werden; so kann eine Ärzt:in Praxisbesonderheiten geltend machen, um einen finanziellen Regress der Krankenkassen abzuwehren, wenn die arztgruppen-spezifischen Richtgrößen überschritten werden. Diese werden zwischen den Krankenkassen und den Kassenärztlichen Vereinigungen vereinbart, um die vertragsärztliche und damit auch wirtschaftliche Versorgung der Patient:innen sicherzustellen.

**Protein**

Großes Molekül, das aus zu einer Kette angeordneten Aminosäuren besteht

**Referenzarzneimittel**

Ausgangsprodukt, auf das sich Hersteller eines Nachahmerprodukts beziehen

**RCT (randomized controlled trials)**

Hochwertigste Form einer klinischen Studie, um beispielsweise die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten gegenüber einer Kontrollsubstanz bei zufällig zugeteilten Studienteilnehmenden (randomisiert) zu prüfen

**rekombinant**

Mit einer Neukombination von DNA-Stücken ausgestattet

**small molecules**

Kleine, chemisch-synthetische und meist oral einzunehmende Wirkstoffe

**Switch**

Umstellung/Wechsel von einem Präparat zu einem (ähnlichen) anderen – zum Beispiel von einem Referenzarzneimittel zu einem Biosimilar

**TNF (Tumornekrosefaktor)**

Eine Gruppe von Botenstoffen (Zytokin), die bei verschiedenen Entzündungsvorgängen eine Rolle spielt. Proteinwirkstoffe, die TNF $\alpha$  unterdrücken (TNF $\alpha$ -Inhibitoren), werden unter anderem bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen eingesetzt.

**transgen**

Organismus, in dessen Genom ein fremdes Gen integriert wurde

**Wirkstoff**

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

**Wirtssystem**

Organismus, der mithilfe einer rekombinanten DNA ein neues Protein herstellt

**Zwangsrabatt**

Gesetzlich vorgeschriebener Rabatt, den pharmazeutische Unternehmen den Krankenkassen einräumen müssen

## Impressum

### Herausgeber:

Pro Generika e.V. | Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars  
 Unter den Linden 32–34 | 10117 Berlin  
 Tel. +49 30 8161609-0  
 info@probiosimilars.de | www.probiosimilars.de

### V.i.S.d.P.:

Bork Bretthauer, Geschäftsführer

### Konzept und Gestaltung

www.tack-design.de

### Bildnachweis

Umschlag und Kapiteltrenner  
 Tack Design GmbH, Berlin

### Abb. 1.1 bis 3.2

Prof. Dr. Theo Dingermann  
 Dr. Ilse Zündorf

### Abb. 4.1 bis 4.2

Prof. Dr. med. Franz Hartmann

### Abb. 5.1 bis 5.2

Cosima Bauer, M.A.  
 Chiara Giulini-Limbach, M.Sc.

### Stand

Oktober 2022



**Cosima Bauer, M.A.**

Geschäftsführende Gesellschafterin,  
 May und Bauer – Konzepte im Gesundheitsmarkt



**Prof. Dr. Theodor Dingermann**

Universitätsprofessor (Emeritus) am  
 Institut für Pharmazeutische Biologie,  
 Goethe-Universität Frankfurt a. M.



**Chiara Giulini-Limbach, M.Sc.**

Senior Managerin, May und Bauer – Konzepte  
 im Gesundheitsmarkt und Wissenschaftliche  
 Leitung Masterstudiengang International Health  
 Economics and Pharmacoeconomics (M.Sc.),  
 Hochschule Fresenius Wiesbaden



**Prof. Dr. med. Franz Hartmann**

Internist und Gastroenterologe,  
 Frankfurt



**Dr. Ilse Zündorf**

Akademische Oberrätin am Institut für  
 Pharmazeutische Biologie,  
 Goethe-Universität Frankfurt a. M.

## Die Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars

Die AG Pro Biosimilars ist die Interessenvertretung der Biosimilarunternehmen in Deutschland. Sie steht allen Unternehmen offen, die Biosimilars entwickeln, herstellen und für die Versorgung bereitstellen. Die Arbeitsgemeinschaft unter dem Dach des Pro Generika e.V. engagiert sich für einen bedarfsgerechten Zugang der Patient:innen zu modernen biopharmazeutischen Arzneimitteltherapien, für eine bezahlbare Versorgung und für faire und nachhaltige Wettbewerbsbedingungen.

### Herausgeber

Pro Generika e.V. | Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars

Unter den Linden 32-34 | 10117 Berlin

Tel. +49 30 8161609-0 | [info@probiosimilars.de](mailto:info@probiosimilars.de) | [www.probiosimilars.de](http://www.probiosimilars.de)

### Konzept und Gestaltung

[www.tack-design.de](http://www.tack-design.de)