

## Positionspapier Biosimilars

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) ist der größte Branchenverband der Arzneimittelindustrie in Deutschland. Er vertritt die Interessen von Unternehmen mit rund 80.000 Mitarbeitern und damit über zwei Dritteln der Beschäftigten der wertschöpfungsstarken Branche. Unter den Mitgliedsunternehmen sind auch viele Hersteller biologischer Arzneimittel, sowohl von Erstanbieterpräparaten als auch von Biosimilars.

Unsere wesentlichen Forderungen umfassen:

- Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit müssen an erster Stelle stehen, daher:
  - o Mindestens Handelsname, idealerweise die PZN müssen auf der Verordnung angegeben werden
  - o Vollständige und lückenlose Rückverfolgbarkeit müssen aus Pharmakovigilanzgründen gewährleistet sein
  - o Eine automatische Austauschbarkeit (Substitution) in der Apotheke wird abgelehnt.
- Therapiefreiheit des Arztes muss gewährleistet bleiben
- Wettbewerb muss sich entfalten können.

Für die moderne Arzneimitteltherapie ist eine Untergruppe, die biotechnologischen Arzneimittel, von besonderer Bedeutung. Ein biologisches Arzneimittel oder Biological ist ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff biologischen Ursprungs ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird. Der Herstellungsprozess und damit auch die Qualitätskontrolle sind zumeist komplex. Auch komplexe biologische Arzneistoffgemische wie die niedermolekularen Heparine, die nicht mittels biotechnologischer Methoden hergestellt werden, zählen zu den Biologicals.

Auch ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) definiert Biosimilars wie folgt: „Ein Biosimilar ist ein Arzneimittel, das derart entwickelt wurde, dass es einem bereits existierenden biologischen Arzneimittel (dem Referenzarzneimittel) möglichst ähnelt.“ Biosimilars sind dem Molekül des Erstanbieters somit ähnlich und nicht gleich – damit unterscheiden sie sich von Generika, deren Wirkstoffe einfachere chemische Strukturen aufweisen und als identisch mit ihren Referenzarzneimitteln gelten.

Die Komplexität der Herstellung biologischer Arzneimittel schlägt sich in den hohen Kosten für die Entwicklung nieder. Eine vollständige Neuentwicklung beinhaltet die molekulare Entwicklung und Testung, die präklinische und klinische Forschung und die Erlangung der Zulassung mit der dafür notwendigen umfangreichen Dokumentation. In diese Kosten fließen auch die Kosten der Wirkstoffe ein, die auf dem Weg zur Zulassung scheitern.

Der Hersteller eines generischen Arzneimittels kann sich auf die Daten eines Referenzpräparates berufen und muss nur die Bioäquivalenz mittels klinischer Studie

nachweisen. Zudem ist die Herstellung chemischer Wirkstoffe weniger komplex. Daher fallen die Entwicklungskosten eines typischen Generikums wesentlich niedriger aus.

Die Entwicklung eines Biosimilars ist ein vielschichtiger Prozess im Sinne eines „reverse engineering“. Wegen der hohen Zulassungsanforderungen der EMA ist die Entwicklung eines Biosimilars nicht mit einer generischen Entwicklung zu vergleichen. Der Hersteller eines Biosimilars steht vor der Aufgabe, ein komplexes Molekül möglichst genau zu kopieren. Da er den Herstellungsprozess nicht kennt, muss er das Molekül möglichst gut analytisch charakterisieren, daraus eine geeignete Herstellungsmethode ableiten und diese in einem iterativen Prozess immer weiter verbessern, bis die Ähnlichkeit den Anforderungen der Zulassung genügt. Dieser Prozess ist annähernd so komplex wie eine vollständige Neuentwicklung. Hinzu kommt, dass ein Biosimilar in mindestens einer klinischen Studie eine vergleichbare Wirksamkeit zu dem Erstanbieterpräparat in einer Indikation belegt haben muss. Zu der Zulassungserteilung eines Biosimilars gehört – analog zu einem biologischen Referenzarzneimittel – zudem die Verpflichtung, Post-Marketing-Studien durchzuführen, die Aussagen zur Sicherheit auch nach längerer Anwendung erlauben („Risk Management Plan“). Daher ist nicht verwunderlich, dass die Entwicklungskosten eines Biosimilars eher in Höhe einer Neuentwicklung als der einer generischen Zulassung liegen.

Bereits heute haben biologisch hergestellte Arzneimittel einen bedeutenden Anteil an der Arzneimittelversorgung, insbesondere in der Onkologie, Immunologie und bei Stoffwechselerkrankungen. Diese Bedeutung für die Versorgung wird in Zukunft weiter zunehmen. Da einige umsatzstarke biotechnologische Arzneimittel vor kurzem ihren Patentschutz verloren haben oder diesen in den nächsten Jahren verlieren werden, ist mit dem Markteintritt weiterer Biosimilars zu rechnen. Der BAH hat daher gemeinsam mit seinen Mitgliedsunternehmen Positionen zum Thema Biologicals und Biosimilars entwickelt.

Biologische Arzneimittel sind wie oben beschrieben um ein vielfaches komplexer als chemisch definierte Arzneimittel. Die Patienten- bzw. Arzneimitteltherapiesicherheit muss daher an erster Stelle stehen. Um diese zu gewährleisten, ist eine eindeutige Identifizierbarkeit des biologischen Arzneimittels inklusive Rückverfolgbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen unerlässlich. Der BAH setzt sich daher für einen klar definierten Prozess bei der Verordnung eines Biologicals ein. So sollte der verordnende Arzt den Handelsnamen oder gegebenenfalls die Pharmazentralnummer (PZN) auf der Verordnung nennen. Eine Verschreibung von biologischen Arzneimitteln basierend ausschließlich auf INN (International Non-Proprietary Name) ist folglich abzulehnen. Zudem sollte der Arzt in der Patientenakte den Handelsnamen (oder ggf. die PZN) und die Apotheke bei der Abgabe die Chargennummer dokumentieren, so dass bei Nebenwirkungsmeldungen entsprechende Angaben erfolgen können und eine lückenlose und vollständige Rückverfolgbarkeit gewährleistet ist.

Aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit wird zudem die automatische, nicht vom behandelnden Arzt autorisierte, Substitution von Referenzarzneimittel zu Biosimilar, von Biosimilar zu Referenzarzneimittel und auch von Biosimilars untereinander abgelehnt, denn erstens wäre die lückenlose und vollständige

Rückverfolgbarkeit nicht mehr gewährleistet und zweitens darf ein Austausch nur dann erfolgen, wenn Arzneimittel wirkstoffgleich sind. Eine vollständige Wirkstoffgleichheit ist im Bereich der Biologicals nur dann gegeben, wenn sie aus identischer Produktion stammen. In diesem Fall ist der Austausch bereits heute möglich, so dass kein weiterer Regulierungsbedarf besteht.

Zudem muss auch zukünftig die Therapiefreiheit des Arztes beibehalten werden. Die Entscheidung für ein Biological oder Biosimilars muss aus medizinischen Aspekten, auf Basis der gesamten Evidenz, erfolgen und hat nur der verordnende Arzt zu treffen. Eng einzubinden in die Entscheidung ist zudem der Patient, der über das entsprechende Arzneimittel und seine therapiegerechte Anwendung aufgeklärt werden muss. Ein automatischer Austausch in der Apotheke läuft dieser gemeinsamen Therapieentscheidung zuwider.

Darüber hinaus ist aus den eingangs genannten Gründen nicht zu erwarten, dass Biosimilars innerhalb kurzer Zeit hohe Kosteneinsparungen erzielen. Die Entwicklungszeit und -kosten eines Biosimilars sind um ein Vielfaches länger als die eines Generikums. Diese Faktoren führen dazu, dass der biosimilare Wettbewerb verzögert eintritt und weniger Wettbewerber als im Generikamarkt umfasst. Es besteht eine höhere Markteintrittsbarriere. Hersteller von Biosimilars müssen viel genauer prüfen, ob die Investitionskosten unter den herrschenden Marktbedingungen amortisierbar sind. Dies muss beim Einsatz von Steuerungsinstrumenten berücksichtigt werden. Der BAH setzt sich für gleiche Chancen sowohl für Erstanbieterpräparate wie für Biosimilars ein. Dieser Wettbewerb sollte sinnvoll gefördert und nicht durch Steuerungsmaßnahmen behindert werden.