

„Biosimilarity“ und „Comparability“: Ein Biopharmazeutikum ist kein Biosimilar seiner selbst

vfa-/vfa bio-Kommentar zum AkdÄ-Leitfaden „Biosimilars“

Dr. Sabine Sydow¹ und Dr. Siegfried Throm²

¹vfa bio, Berlin und ²vfa, Berlin

vfa und vfa bio begrüßen die Veröffentlichung des Leitfadens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars, insbesondere deren eindeutige Positionierung gegen eine automatische Substitution in der Apotheke. Die Gleichsetzung des Prinzips der Biosimilarität mit dem der Herstellungsänderungen beim Originalpräparat ist dagegen nicht nachvollziehbar. Denn ein Biopharmazeutikum – gleich ob Originalpräparat oder Biosimilar – kann kein „Biosimilar seiner selbst“ sein. Diese Vermischung von Begrifflichkeiten führt zu Unschärfen im Verständnis und könnte das Vertrauen in Biopharmazeutika schwächen. Daher sprechen sich vfa und vfa bio für semantische Klarheit und Transparenz aus.

Die Mitgliedsfirmen von vfa und vfa bio stellen einerseits Originalpräparate von Biopharmazeutika her, aber auch Biosimilars, die nach Ablauf des Patentschutzes im Wettbewerb stehen. vfa und vfa bio begrüßen die Veröffentlichung des Leitfadens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu Biosimilars vom August 2017, insbesondere folgende Punkte:

- keine automatische Substitution in der Apotheke
- engmaschige Überwachung des Patienten in der ersten Zeit nach der Umstellung wie bei einer Neueinstellung
- Wichtigkeit der Pharmakovigilanz bei allen biologischen Arzneimitteln und die Notwendigkeit, bei Nebenwirkungen neben der Angabe von Wirkstoff- und Handelsnamen auch die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren

- Eine ausführliche Patienteninformation und -beratung durch den Arzt ist wesentliche Voraussetzung für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biosimilars.

Dass die AkdÄ das Prinzip der Biosimilarität mit dem der Herstellungsänderungen beim Originalpräparat gleichsetzt, ist dagegen nicht nachvollziehbar. Wörtlich heißt es: „Für Remicade® (INN Infliximab) beispielsweise wurden mehr als 30 Veränderungen des Produktionsprozesses dokumentiert. Das heute vom Hersteller des Referenzarzneimittels erhältliche Remicade® ist daher ähnlich, also biosimilar, aber nicht identisch mit dem in den Zulassungsstudien eingesetzten Remicade®.“ [1]

Wie bei anderen Arzneimitteln auch ist der Hersteller eines Biopharmazeutikums – Originalprodukt wie Biosimilar – laut Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG (Artikel 23) verpflichtet, die Herstellung und Kon-

trolle des Arzneimittels dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen. Daran haben sich alle Hersteller zu halten. Damit sind Änderungen am Herstellungsverfahren zwangsläufig. Mögliche Auswirkungen solcher Änderungen muss der Hersteller beim Vorher/Nachher-Vergleich des Biopharmazeutikums genau untersuchen („comparability assessment“). Das Vorgehen für solche Änderungen ist in der Leitlinie EMEA/CHMP/BMWP101695/2006 beschrieben und reicht von analytischen Methoden im Labor über Tierversuche bis hin zu Patientenstudien. Letztere sind aber sehr selten erforderlich, weil es sich meist um kleinere Änderungen bei einigen wenigen Parametern eines gut verstandenen, umfassend kontrollierten und validierten Herstellprozesses handelt.

Die Zulassung eines Biosimilars basiert dagegen auf dem „similarity assessment“: Ein Biosimilar-Hersteller muss für sein Produkt eine umfassende Datensammlung für alle Herstellungsschritte, angefangen bei seiner eigenen Zellbank über die Roh- und Hilfsstoffe, die wichtigsten Zwischenprodukte bis zu den In-Prozess-Kontrollen und Referenzstandards durchführen. Dabei muss er mit seinem eigenen Herstellungsprozess im Ergebnis dem Produkt des Originalherstellers so nah wie möglich kommen. Dass dies gelingt, muss er durch umfangreiche Analysen im Labor, ggf. durch Tierversuche und

durch ausreichend große, vergleichende Patientenstudien nachweisen. Hierfür hat die europäische Zulassungsagentur EMA eine eigene Leitlinie entwickelt, die sog. „overarching“ Guideline CHMP/437/04 Rev1, in der das Konzept für Biosimilars inkl. der grundlegenden Prinzipien beschrieben wird.

Auch wenn die wissenschaftlichen Prinzipien der beiden Verfahren vergleichbar sind, ist die regulatorische Basis unterschiedlich: Bei den Änderungen im Herstellungsverfahren kennt der Hersteller seinen Herstellungsprozess, während ein Biosimi-

lar-Hersteller dieses Detailwissen über den Herstellungsprozess des Referenzprodukts nicht hat und zudem nicht dieselbe Zelllinie besitzt.

Ein Biopharmazeutikum – gleich ob Originalpräparat oder Biosimilar – nach Herstellungsprozessänderungen ein „Biosimilar seiner selbst“ zu nennen und damit die Begrifflichkeiten zu vermischen, führt zu Unschärfen im Verständnis und könnte das Vertrauen in Biopharmazeutika schwächen. Daher sprechen sich vfa und vfa bio für Klarheit und Transparenz bei den Begrifflichkeiten aus.

LITERATUR

- [1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Biosimilars. 1. Aufl., Version 1.1. Berlin; August 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>

Korrespondenz:

Dr. Sabine Sydow
vfa bio – Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin (Germany)
e-mail: s.sydow@vfa.de