



Attitude, Skills, and Knowledge
in Oncology Biosimilars

REGULIERUNG FÜR BIOSIMILARS IN DER EUROPÄISCHEN UNION

In diesem Dokument werden die regulatorischen Leitlinien für Biosimilar-Medikamente in der Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum zusammengefasst. Es ist als prägnante Zusammenfassung der wichtigsten Leitlinien für die Verwendung von Biosimilars in der EU und im EWR gedacht, die Sie herunterladen und mit Ihrem multidisziplinären Team teilen können. Es ist Teil eines Schulungsprogramms, das Material über Kanada, die EU, Japan und das Vereinigte Königreich enthält. Weitere Informationen und zusätzliche Ressourcen finden Sie unter : <https://ask-biosimilars.com/>.

1 Einführung

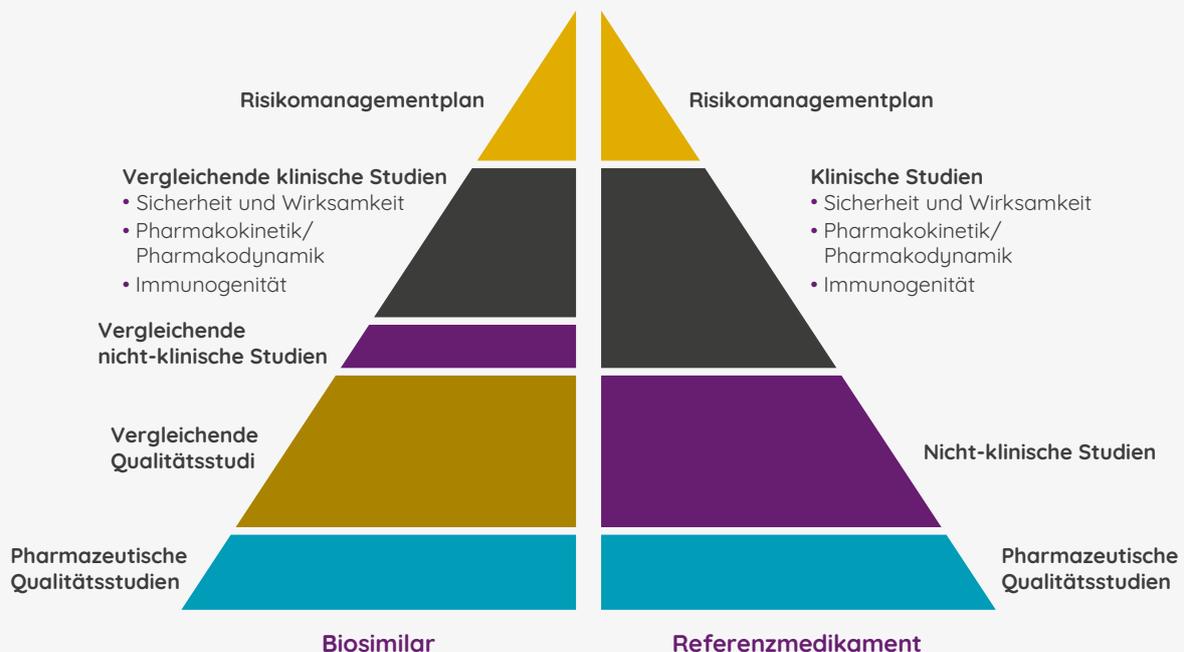
Geregelt durch: Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

Definition eines Biosimilars: Ein biologisches Arzneimittel, das einem bereits in der EU und dem EWR zugelassenen biologischen Arzneimittel, dessen ausschließliche Vermarktungsrechte ausgelaufen sind, stark ähnelt.

Zulassungsprozess: Nachweis der Ähnlichkeit mit dem Referenzarzneimittel in Bezug auf die Qualitätsmerkmale, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit.¹

Der traditionelle Ansatz, der für Generika verwendet wird, reicht nicht aus, um die Zulassung von Biosimilars zu ermöglichen. Die Zulassung eines Biosimilars stützt sich auf ein umfassendes Vergleichsprogramm, das den Nachweis der Ähnlichkeit mit einem Referenzprodukt erbringen soll. Die Anforderungen an die Daten für die Zulassung eines Biosimilars beruhen auf dem vorhandenen Wissen über das Referenzprodukt. Gehört das Referenzprodukt nicht dem Unternehmen, das das Biosimilar entwickelt, werden vorhandene Daten aus der veröffentlichten Literatur verwendet. In der Regel wird nicht erwartet, dass das gesamte klinische Entwicklungsprogramm wiederholt wird.

Gegenüberstellung der Datenanforderungen für die Zulassung eines Biosimilars und eines Referenzmedikaments



Vergleich der Datenanforderungen - übernommen von EMA 2019.²

Anforderungen an das Referenzprodukt: Es muss immer dasselbe Referenzprodukt verwendet werden, das in der EU oder im EWR zugelassen ist. Nicht in der EU oder dem EWR zugelassene Referenzprodukte können mit Vorsicht verwendet werden, sofern sie von einer Aufsichtsbehörde mit ähnlichen wissenschaftlichen und regulatorischen Standards wie der EMA zugelassen wurden und eine ähnliche Formulierung aufweisen.

2 Vergleichbarkeit

Leitsatz: Nachweis der Vergleichbarkeit mit dem Referenzprodukt in Bezug auf die Qualitätsmerkmale, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit.

Der für den Nachweis der Biosimilarität erforderliche Umfang an Daten hängt von der Art und Komplexität des Referenzprodukts ab. Zu den berücksichtigten Faktoren gehören die Wirkungsweise des Wirkstoffs, die pathogenen Mechanismen, die bei einer oder mehreren relevanten Indikationen eine Rolle spielen, die Immunogenität und die Verfügbarkeit von geeigneten Biomarkern. Außerdem wird das Sicherheitsprofil des Referenzprodukts das Design der Studien bestimmen.³

Von der EMA empfohlener Ansatz: Je nach Art des Moleküls gelten gesonderte Richtlinien der EMA.⁴ Die Vergleichbarkeit wird anhand von drei Bereichen bewertet.

1. Qualität: analytisch und funktional
2. Nicht-klinisch: pharmakologisch-toxikologisch
3. Klinisch: Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit, Sicherheit (einschließlich Immunogenität) und Pharmakovigilanz (Risikomanagement)

Vergleichende Qualitätsstudien

- Analytisch: Eigenschaften
- Funktional: Aktivität

Vergleichende nicht-klinische Studien

- Pharmakodynamik
- Toxikologie

Vergleichende klinische Studien

- Pharmakokinetik/Pharmakodynamik
- Wirksamkeit, Sicherheit & Immunogenität

Qualitätsprofil von Biosimilars: Die physikochemische und die biologische Ähnlichkeit zwischen dem Referenzprodukt und dem Biosimilar muss nachgewiesen werden. Bewertung von:²

- strukturellen und anderen physikochemischen Eigenschaften
- Reinheit (Spuren von Rückständen aus dem Herstellungsprozess müssen kontrolliert werden und dürfen akzeptable Werte nicht überschreiten)
- Biologische Aktivität
- Hilfsstoffe und Ausgangsmaterialien
- Stärke und Formulierung
- Kontrolle des Herstellungsprozesses (um sicherzustellen, dass der Wirkstoff und das Endprodukt den akzeptierten Bereichen für technische Spezifikationen entsprechen)
- Stabilität des Wirkstoffs und des Endprodukts während der Dauer der Haltbarkeit unter definierter Lagerung.

Nicht-klinische Studien: Empfehlenswert ist ein schrittweiser Ansatz. Studien sollten

- nachweisen, dass die beobachteten Unterschiede bei den Qualitätsmerkmalen nicht klinisch relevant sind
- das Verhältnis zwischen Konzentration, Aktivität und Bindung des Biosimilars und des Referenzarzneimittels vergleichen.

Aus der Biotechnologie stammende Proteine können *in vivo* Wirkungen vermitteln, die durch *in vitro* Studien nicht vollständig aufgeklärt werden können. *In vivo*-Studien können verwendet werden, um die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit oder Immunogenität des Biosimilars mit dem Referenzprodukt zu vergleichen, wenn die *In vivo*-Studien Anlass zu Bedenken geben, z. B. bei unzureichend charakterisierter Glykosylierung.

2.1 Pharmakokinetische Bestätigungsstudie

Pharmakokinetische Studien sind ein wesentlicher Bestandteil einer klinischen Vergleichbarkeitsstudie.

Zweck: Ausschluss aller relevanten pharmakokinetischen Unterschiede, die auf das Vorliegen struktureller und/oder funktioneller Unterschiede hinweisen könnten, die die Wirksamkeit, Sicherheit oder Immunogenität des Produkts beeinträchtigen könnten.

Design: Wichtig ist, dass die Stichprobe ausreichend groß ist, damit die statistische Analyse aussagekräftige Ergebnisse liefert.

Crossover-Design bevorzugt – empfindlicher für die Erkennung von Unterschieden

- Bei Substanzen mit einer langen Halbwertszeit und/oder einem hohen Risiko für Immunogenität kann ein Parallelgruppendesign erforderlich sein.

Studien an gesunden Freiwilligen

- Einzeldosis-Crossover-Studien werden zur vollständigen Charakterisierung der Pharmakokinetik, einschließlich der späten Eliminationsphase, bevorzugt.

Anti-Arzneimittel-Antikörper sollten zu geeigneten Probenahmezeitpunkten gemessen werden.

Ergebnisse: Wichtige pharmakokinetische Parameter, die beim Studiendesign festgelegt werden, können denen herkömmlicher Bioäquivalenzstudien ähneln.

- Die Interpretation der Ergebnisse ist strenger als bei Standard-Bioäquivalenzstudien für Generika.

Pharmakodynamische Marker:

- Nach Relevanz für das klinische Ergebnis ausgewählt
- Zu den pharmakokinetischen Studien hinzugefügt, wann immer möglich

Unter gewissen Umständen können vergleichende pharmakokinetische/pharmakodynamische Studien ausreichend sein, um die klinische Vergleichbarkeit von Biosimilar und Referenzprodukt nachzuweisen.

1. Der pharmakodynamische Marker ist ein anerkannter Ersatzmarker für die Wirksamkeit und kann mit dem Patientenergebnis in Verbindung gebracht werden.
2. Ein pharmakodynamischer Marker ist für die pharmakologische Wirkung des Wirkstoffs relevant, und eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung oder Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wurde nachgewiesen
3. In Ausnahmefällen, wenn physikochemische, strukturelle und biologische *In vitro*-Analysen sowie pharmakokinetische Studien am Menschen mit einer Kombination von pharmakodynamischen Markern, die die pharmakologische Wirkung und Konzentration des Wirkstoffs widerspiegeln, einen soliden Nachweis für die Vergleichbarkeit von Biosimilars liefern.

2.2 Wirksamkeitsstudien

Anforderungen: Nachweis einer vergleichbaren klinischen Äquivalenz von Biosimilar und Referenzprodukt

- Mindestens eine ausreichend aussagekräftige, randomisierte, parallelisierte, doppelblinde, vergleichende klinische Studie
 - Geeignete Wirksamkeitsendpunkte bei einer Population, die die genehmigte(n) therapeutische(n) Indikation(en) des Referenzprodukts repräsentiert
- Bei der Zulassung soll auf dem bestehenden Wissen über das Referenzprodukt, das während seiner klinischen Anwendung gewonnen wurde, aufgebaut werden
 - Das klinische Entwicklungsprogramm des Referenzmedikaments muss nicht wiederholt werden
 - Die produktspezifischen Richtlinien bestimmen den Umfang der Datenanforderungen
- Die Äquivalenzmargen werden für die jeweilige Indikation festgelegt und hängen von den Endpunkten ab
 - Sollte den größten Unterschied in der Wirksamkeit darstellen, der in der klinischen Praxis keine Rolle spielen würde.

2.3 Sicherheit

Anforderungen: Daten werden während aller klinischen und nicht-klinischen Studien gesammelt. Da sich der Herstellungsprozess des Biosimilars von dem des Referenzprodukts unterscheidet, ist die Erfassung möglicher Sicherheitsbedenken, die sich daraus ergeben können, insbesondere im Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen und Immunogenität, von besonderer Bedeutung.

Immunogenität: Das Immunogenitätspotenzial sollte mittels eines analytischen Tests (*in vitro* oder *ex vivo*) für Antikörper gegen das Biosimilar und das Referenzmolekül vergleichend untersucht werden, um die Immunantwort auf beide Moleküle zu messen.

Bei der Bewertung von Antikörpern gegen Arzneimittel ist es wichtig, Folgendes zu berücksichtigen:

- Dauer
- Inzidenz
- Aktivität (z. B. Kreuzreaktivität, Ziel-Epitope und neutralisierende Aktivität)

Interpretation im Hinblick auf die potenziellen Auswirkungen auf klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter. Die Analysen sollten zeigen, dass die Immunreaktionen die Wirksamkeit des Biosimilars nicht beeinträchtigen.

Das Immunogenitätspotenzial des Biosimilars kann im Vergleich zum Referenzprodukt erhöht oder verringert sein. Es wird empfohlen, eine zusätzliche explorative Untergruppenanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei denjenigen Patienten durchzuführen, die während der klinischen Studie keine Antikörperreaktion gegen das Arzneimittel gezeigt haben.

2.4 Pharmakovigilanz

Vor der Genehmigung durchgeführte klinische Studien können nicht alle relevanten Informationen liefern

- Üblicherweise unzureichend, um seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erkennen
- Z. B. Immunogenität

Hersteller werden deshalb verpflichtet, ein Pharmakovigilanzsystem und einen Risikomanagementplan einzuführen

- Der Risikomanagementplan für ein Biosimilar sollte den des Referenzarzneimittels in Bezug auf folgende Punkte widerspiegeln:
 - Sicherheitsbedenken
 - zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten
 - zusätzliche Risikominderung
- Der Risikomanagementplan sollte auch alle neuen Sicherheitsbedenken enthalten, die bei dem Biosimilarkandidaten festgestellt werden, da diese wahrscheinlich nicht auf das aktive Molekül zurückzuführen sind, sondern vielmehr auf Faktoren wie Hilfsstoffe oder Produkte

Der Risikomanagementplan sollte die identifizierten und potenziellen Risiken, die mit der Verwendung des Referenzprodukts verbunden sind, berücksichtigen und beschreiben, wie diese Probleme bei der Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen bearbeitet werden, einschließlich der Überwachung der Immunogenität. Bestehende Aktivitäten zur Risikominimierung für das Referenzprodukt sollten in das Risikomanagementprogramm für das Biosimilar einbezogen werden.

Der Risikomanagementplan sollte gut organisiert sein und vollen Zugriff auf die Daten ermöglichen.

Rückverfolgbarkeit: Es sollten geeignete Vorkehrungen getroffen werden, um die Identifizierung eines bestimmten Produkts zu ermöglichen, das Gegenstand einer Meldung über eine vermutete Nebenwirkung ist (z. B. Markenname und Chargennummer).

2.5 Extrapolation von einer therapeutischen Indikation zur anderen

Wenn Biosimilarität für eine Indikation nachgewiesen ist, kann eine Extrapolation auf andere Indikationen des Referenzprodukts akzeptabel sein. Diese Extrapolation von Indikationen ist, nach anfänglich zurückhaltender Betrachtung durch Therapeuten und Patienten, inzwischen weitgehend akzeptiert, so dass die Aufnahme von Biosimilars in Arzneimittelhauslisten der Krankenhäuser heute Standard ist.

Die Extrapolation sollte vor dem Hintergrund der Gesamtheit der Daten betrachtet werden, d. h. Qualität, nicht-klinische und klinische Daten. Sofern die Vergleichbarkeit von Biosimilars durch gründliche physikalisch-chemische und strukturelle Analysen sowie durch *In vitro*-Funktionstests, ergänzt durch klinische Daten (Wirksamkeit und Sicherheit und/oder PK/PD-Daten) für eine therapeutische Indikation, nachgewiesen wurde, ist eine Extrapolation möglich.⁵

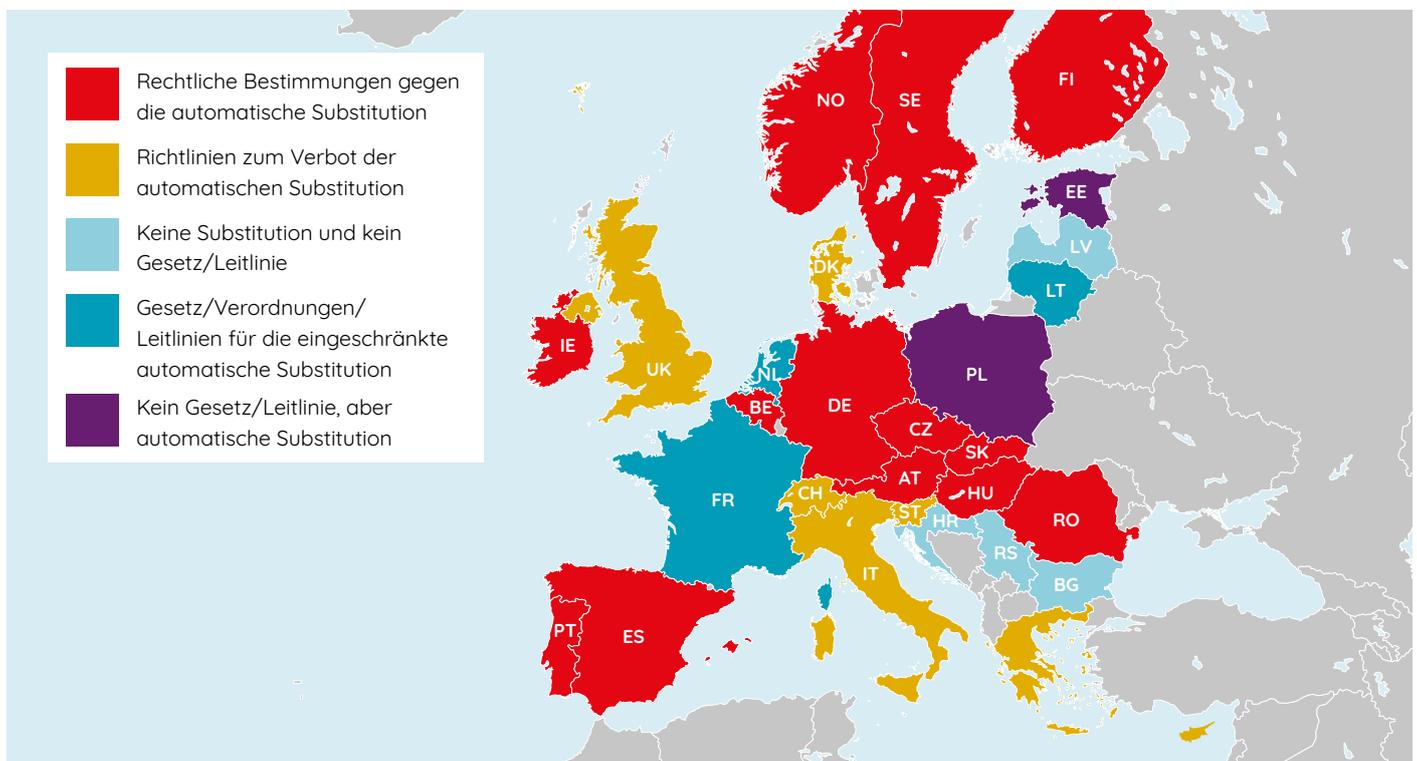
Allerdings sind in bestimmten Situationen zusätzliche Daten erforderlich.

- Der Wirkstoff des Referenzproduktes interagiert mit Rezeptoren, die bei ungetesteten therapeutischen Indikationen eine andere Wirkung haben können
- Der Wirkstoff besitzt mehr als eine aktive Stelle, die bei verschiedenen therapeutischen Indikationen eine unterschiedliche Wirkung haben kann
- Die untersuchte therapeutische Indikation ist für andere in Bezug auf Wirksamkeit oder Sicherheit nicht relevant.

3 Austauschbarkeit

Die Regelungen zur Austauschbarkeit von Biosimilars und Biologika variieren je nach Region.

- Innerhalb der EU und des EWR werden Entscheidungen über die Austauschbarkeit auf nationaler Ebene getroffen – die Prozesse können innerhalb der Länder variieren
 - Daraus ergibt sich ein Mangel an Einheitlichkeit innerhalb Europas in Bezug auf die Verabreichung desselben Medikaments an ähnliche Patienten nach unterschiedlichen Regeln
- Die meisten Mitgliedstaaten erlauben bis jetzt keine automatische Ersetzung
 - Viele haben Regelungen eingeführt, um eine automatische Ersetzung zu vermeiden
 - Einige erlauben eine begrenzte Substitution. In Deutschland beispielsweise gibt es unterschiedliche Regelungen für die ambulante und die stationäre Versorgung.
 - **Es ist wichtig, sich auf die lokale Regelung zu beziehen.**





4 Herstellung

Hersteller von Biosimilars haben generell keinen Zugang zu allen Informationen, die eine genaue Nachbildung der Referenzprodukte ermöglichen

- Bei neuartigen Herstellungsverfahren können Veränderungen auftreten, die beim Referenzprodukt („Originator“) nicht vorhanden sind:
 - mmolekulare Veränderungen (z.B. Glykosylierung)
 - herstellungsbezogene Strukturunterschiede (z.B. Isoformen)
 - Verunreinigungen
- Die Auswirkungen dieser Änderungen sollten die Qualität, Wirksamkeit oder Sicherheit nicht wesentlich beeinträchtigen

Unterschiede zum Referenzprodukt können zu unerwünschten Folgen führen (z. B. atypische Glykosylierung), die die Struktur des Moleküls beeinflussen

- Unterschiede im Expressionssystem
- Verschiedene Hilfsstoffe, die für die Stabilität verwendet werden
- Änderungen der für die Lagerung verwendeten Behälter

Leitende Regelungen: Qualitätsrichtlinien des Internationalen Rates zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an Humanarzneimittel (ICH) und des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP).^{5,6}

Bewertung der Vergleichbarkeit während der Herstellung:

Sollte nachweisen, dass Änderungen (z. B. an den Hilfsstoffen oder dem Reinheitsprofil) während der Entwicklung keinen Anlass zu Bedenken geben oder die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit im Vergleich zum Referenzprodukt beeinträchtigen. Alle festgestellten Unterschiede müssen im Hinblick auf ihre möglichen Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit begründet werden. Abgesehen von gerechtfertigten posttranslationalen Modifikationen wird erwartet, dass die Aminosäuresequenzen gleich sind.

Unterschiede, die möglicherweise Auswirkungen haben, sollten reduziert und Stabilitätsgrenzen für kritische Qualitätsattribute (d. h. wichtige physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaften, die die Produktqualität sicherstellen) festgelegt werden, um ein zeitliches Abdriften zu verhindern.

Änderungen im Herstellungsprozess: Änderungen im Verlauf der Entwicklung erfordern eine Bewertung der Vergleichbarkeit.⁷ Wenn eine Änderung der Herstellung nach einer oder mehreren Vergleichsprüfungen oder nach der Zulassung erfolgt, ist im Allgemeinen eine gründlichere Vergleichbarkeitsprüfung erforderlich, die eine Wiederholung und Validierung einiger oder aller Studien umfasst. Wenn diese Vergleichsuntersuchung eine signifikante Auswirkung auf die nicht-klinischen Eigenschaften und auf das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil des Medikaments nicht ausschließen kann, müssen möglicherweise zusätzliche klinische Studien durchgeführt werden.⁸

Häufig nehmen Hersteller Änderungen an den Herstellungsprozessen von Produkten vor, z. B. um die Produktionsmenge zu erhöhen oder die Produktstabilität zu verbessern. Nach Zulassung eines biologischen Arzneimittels muss bei Änderungen am Herstellungsprozess in der Regel nachgewiesen werden, dass die Änderungen keine negativen Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Biologikums hatten.

Dosierung (Einzeldosis und Häufigkeit der Verabreichung) und Art der Verabreichung

- Muss mit dem Referenzprodukt identisch sein
 - Abweichungen in Bezug auf Stärke, pharmazeutische Form, Formulierung, Hilfsstoffe oder Aufmachung sind möglich, wenn eine Begründung und entsprechende Daten vorgelegt werden. In der Praxis ist dies kompliziert und unüblich.

Referenzen

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf [Accessed February 2022].
2. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf [Accessed February 2022].
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf [Accessed February 2022].
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Product-specific biosimilar guidelines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar#-product-specific-biosimilar-guidelines-section> [Accessed February 2022].
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality Guidelines. Available at: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> [Accessed February 2022].
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf [Accessed February 2022].
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf> [Accessed February 2022].
8. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. 2007. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf [Accessed February 2022].

