The image shows the cover of a spiral-bound notebook. The cover is a light beige or cream color with a subtle, repeating pattern of the words 'Similar Biological Medicinal Products' in a serif font. The spiral binding is on the left side, with the metal wire visible through a series of holes. The text is centered on the cover.

Similar Biological Medicinal Products

Rechtliche Rahmenbedingungen in
Europa

06.10.2004, Regensburg

Biogenerika - Biosimilars

FINANCIAL TIMES
DEUTSCHLAND

25.9.2002

Arzneimittel-Kopierer stürzen sich auf Gentechnik

Die Biotech Industrie kommt in die Jahre und damit auch der Patentschutz der Erfolgsprodukte, mit denen sie groß geworden ist. Mit dem Auslaufen des Patentschutzes geht die Schonzeit der Erfinder zu Ende, die Arzneimittel exklusiv herstellen und verkaufen zu dürfen

DIE  **ZEIT**

51/2002

Kopierfehler im Bioreaktor

Mit dem Nachbau gentechnisch hergestellter Medikamente wollen Pharmafirmen künftig Milliarden verdienen. Doch die so genannten Biogenerika können ungeahnte Risiken bergen.

Begriffsbestimmung

„Biog~~x~~enerika“

Multi-Source Biological Products

Second-Entry Biological Products

Comparable Biological Products

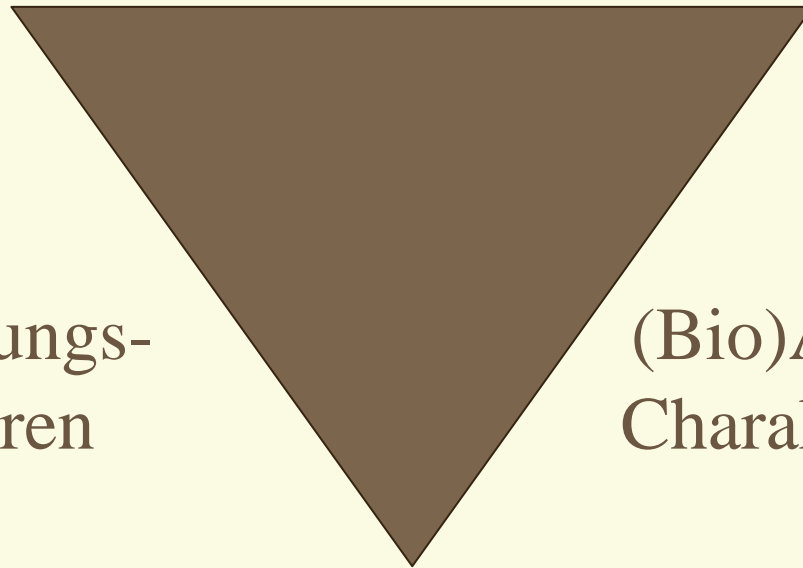
Biological products claimed to be similar

Similar Biological Medicinal Products

Follow On Biologics

Qualitätsbestimmende Elemente eines biologischen Arzneimittels

Ausgangsmaterialien
Expressionsystem



Herstellungsverfahren

(Bio)Analytische
Charakterisierung

Similar Biological Medicinal Products

Relevante Europäische Regelwerke

- Guideline on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance
Quality Issues September 2001
Non-Clinical and Clinical Issues Dezember 2003
- RICHTLINIE 2003/63/EG DER KOMMISSION vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG der Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- RICHTLINIE 2004/27/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

RICHTLINIE 2001/83/EG

RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 6. November 2001

zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für
Humanarzneimittel

RICHTLINIE 2001/83/EG

Möglichkeiten einer Zulassung (vor April 2004)

- **Neuentwicklung, voller Zulassungsantrag**
Art. 8(3)(i) der Richtlinie 2001/83/EC
- **Bibliographische Zulassung**
Art. 10 1(a)(ii) der Richtlinie 2001/83/EC
”well-established use”
- **bezugnehmender Antrag (Generikum)**
Art. 10 1.(a)(i) and (iii) der Richtlinie 2001/83/EC
“essential similarity”

RICHTLINIE 2004/27/EG

RICHTLINIE 2004/27/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

**vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie
2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes
für Humanarzneimittel**

RICHTLINIE 2004/27/EG

Artikel 10

(4) Erfüllt ein biologisches Arzneimittel, das einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich ist, die in der Definition von Generika enthaltenen Bedingungen nicht, weil insbesondere die Rohstoffe oder der Herstellungsprozess des biologischen Arzneimittels sich von dem des biologischen Referenzarzneimittels unterscheiden, so sind die Ergebnisse geeigneter vorklinischer oder klinischer Versuche hinsichtlich dieser Bedingungen vorzulegen.

RICHTLINIE 2004/27/EG

Artikel 10

Die Art und Anzahl der vorzulegenden zusätzlichen Daten müssen den relevanten Kriterien des Anhangs I und den diesbezüglichen detaillierten Leitlinien entsprechen.

RICHTLINIE 2004/27/EG

Zusammenfassung

- Mit RL 2004/27/EG wird die rechtliche Basis für eine Zulassung von „Biosimilar Medicinal Products“ geschaffen.

- Klare Abgrenzung zu Generika.

- Zusätzliche nicht-klinische und klinische Studien sind gefordert, aber keine vollständige Neuentwicklung

RICHTLINIE 2003/63/EG

RICHTLINIE 2003/63/EG DER KOMMISSION

**vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie
2001/83/EG der Europäischen Parlaments und des
Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für
Humanarzneimittel**

ersetzt Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG
(Arzneimittelprüfrichtlinien)

RICHTLINIE 2003/63/EG

ANHANG 1, TEIL II, Nummer 4

SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

RICHTLINIE 2003/63/EG

Information to be supplied shall not be limited to Modules 1, 2 and 3 (pharmaceutical, chemical and biological data), supplemented with bio-equivalence and bio-availability data.

The type and amount of additional data (i.e. toxicological and other non-clinical and appropriate clinical data) shall be determined on a case by case basis in accordance with relevant scientific guidelines.

Due to the diversity of biological medicinal products, the need for identified studies foreseen in Modules 4 and 5, shall be required by the competent authority, taking into account the specific characteristic of each individual medicinal product.

RICHTLINIE 2003/63/EG

In case the originally authorised medicinal product has more than one indication, the efficacy and safety of the medicinal product claimed to be similar has to be justified or, if necessary, demonstrated separately for each of the claimed indications.

RICHTLINIE 2003/63/EG

Zusammenfassung

- Die Bezeichnung „Similar biological medicinal products“ wird geprägt.
- Für die Zulassung eines „Biosimilar Products“ werden neben dem pharmazeutischen Dossier auch präklinische und klinische Unterlagen gefordert (Module 4 und 5).
- Der Umfang dieser Studien wird „case-by-case“ festgelegt.
- Zusätzliche Indikationen des Originalpräparats können nicht (wie bei Generika) mit beansprucht werden, sondern bedürfen einer separaten Begründung, falls notwendig mit eigenen klinischen Daten

Comparability Guidelines

Guideline on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance

Quality Issues:

Adoption by CPMP: Sept. 2001/ revised Dec. 2003

Non-Clinical and Clinical Issues:

Adoption by CPMP: Dec. 2003

Comparability Guideline

Quality

The comparability exercise and the claim of comparability is applicable in two situations and two different procedures:

- Change introduced by one manufacturer into its own process for a given product (Variation)
- For a product claimed to be similar to another one already authorised (new application)

Comparability Guideline

Quality

- ... comparison based on testing and characterisation of active substance and finished product is not sufficient to establish all aspects pertinent to the quality safety and efficacy of a biotechnology-derived protein.
- The extent of pre-clinical and/or clinical bridging studies will depend on the nature of the active substance, formulation and the complexity of its molecular structure as well as the possible differences to the reference product ...

Comparability Guidelines

Non-Clinical and Clinical

It may not be necessary to repeat all safety and efficacy testing if the applicant can demonstrate that

- 1) it is possible to characterise the product in detail with respect to physicochemical properties and in vitro activity, and
- 2) comparability can be shown from a chemical-pharmaceutical perspective

Comparability Guidelines

Non-Clinical and Clinical

Efficacy:

- Generally demonstration of equivalence concerning bioavailability and pharmacodynamic actions using equivalent dosing will be required
- In addition, clinical trials demonstrating equal efficacy (equivalence trials) will generally be necessary between the product to be assessed and the chosen reference.

Comparability Guidelines

Non-Clinical and Clinical

- **Safety**

Data from pre-authorisation studies may be too small to identify differences. Therefore, safety must be monitored closely on an ongoing basis during post marketing phase.

- **Immunogenicity**

must always be addressed by clinical data.