

Wegleitung
Zulassung Biosimilar

Identifikationsnummer: ZL101_00_012
Version: 5.0
Gültig ab Datum: 15.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Begriffsbestimmungen, Abkürzungen	4
1.1	Definitionen	4
1.1.1	Biosimilar	4
1.1.2	Referenzpräparat.....	4
1.1.3	Vergleichspräparat	4
1.2	Abkürzungen	4
2	Einleitung	5
2.1	Rechtsgrundlagen	5
3	Zielsetzung.....	6
4	Geltungsbereich	6
5	Beschreibung.....	6
5.1	Grundsatz.....	6
5.2	Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation	7
5.3	Antrag um Erleichterungen in der Dokumentation.....	7
5.4	Anforderungen an Vergleichspräparate	8
5.4.1	Comprehensive Comparability Exercise (inkl. pivotale Studien).....	8
5.4.2	Ergänzende <i>in vivo</i> Studien	8
5.5	Indikationen und Extrapolation.....	8
5.6	Unterlagenschutz.....	9
5.7	Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation).....	9
5.8	Bezeichnung des Arzneimittels.....	10
5.9	Gesuch um Zulassungserweiterung und/oder neuer therapeutischer Indikation eines Biosimilar	10
5.10	Austauschbarkeit	10
6	Pharmacovigilance.....	10
7	Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen	11
7.1	Administrative Unterlagen (Modul 1).....	11
7.1.1	Environmental Risk Assessment (ERA, Modul 1.6)	11
7.1.2	Information Relating to Pharmacovigilance (Modul 1.8).....	11
7.2	Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2).....	11
7.2.1	Quality Overall Summary (2.3).....	11
7.2.2	Nonclinical Overview (2.4)	11
7.2.3	Clinical Overview (2.5).....	12

7.2.4	Nonclinical Summary (2.6).....	13
7.2.5	Clinical Summary (2.7)	13
7.3	Dokumentation der analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen (Modul 3)	13
7.4	Dokumentation der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen (Modul 4).....	14
7.5	Dokumentation der klinischen Prüfungen (Modul 5).....	14
8	Anhang	15

1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

1.1 Definitionen

1.1.1 Biosimilar

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine genügende Ähnlichkeit mit einem von Swissmedic zugelassenen Referenzpräparat aufweist und auf dessen Dokumentation Bezug nimmt (Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{novies} HMG).

1.1.2 Referenzpräparat

Das Referenzpräparat ist das biologische Arzneimittel, das in der Zulassungsdokumentation für ein Biosimilar als Referenz für die Vergleichbarkeit seiner pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen wird (Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{octies} HMG). Es wurde von Swissmedic auf der Basis einer vollständigen Dokumentation im Verfahren nach Art. 11 HMG zugelassen. Biosimilars selber sind als Referenzpräparate nicht zulässig.

1.1.3 Vergleichspräparat

Das Vergleichspräparat ist das Präparat, mit dem das Biosimilar bezüglich pharmazeutischer Qualität, biologischer Aktivität, Wirksamkeit und Sicherheit in umfassenden Vergleichbarkeitsstudien (*Comprehensive Comparability Exercise*) verglichen wird.

Als Vergleichspräparat kann das Referenzpräparat aus der Schweiz oder das von der Europäischen Kommission oder der US-FDA zugelassene und dort sich auf dem Markt befindliche Präparat verwendet werden. Ergänzende Studien können zusätzlich mit Vergleichspräparaten aus anderen Ländern mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle durchgeführt werden. Swissmedic anerkennt diesbezüglich gestützt auf Art. 16 Abs. 4 VAM aktuell die folgenden Staaten: Australien, EU- und EFTA-Mitgliedstaaten, Japan, Kanada, Neuseeland, Singapur und die USA und publiziert eine entsprechende Liste auf ihrer Homepage (vgl. Verzeichnis *Liste aller Länder mit vergleichbarer Humanarzneimittelkontrolle HMV4*). Wird anstelle des Schweizer Referenzpräparates ein ausländisches Präparat in der Vergleichbarkeitsstudie mit dem Biosimilar verwendet, so muss die Eignung dafür gemäss Kapitel 5.4 dargelegt werden.

1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA
DCI	Denominatio communis internationalis (internationaler Freiname)
EFTA	European Free Trade Association
EMA	European Medicines Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FDA	Food and Drug Administration
FI	Arzneimittel-Fachinformation
GLP	Good Laboratory Practice
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

	of Pharmaceuticals for Human Use
INN	International Nonproprietary Name
LMWH	Low Molecular Weight Heparins / Niedermolekulare Heparine
NAS	Neue Aktive Substanz
PD	Pharmakodynamik
PI	Arzneimittel-Patienteninformation
PK	Pharmakokinetik
RMP	Risk Management Plan
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (SR 812.212.21)
VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (SR 812.212.23)
WHO	World Health Organisation
WL	Wegleitung

2 Einleitung

Gemäss Art. 2 Abs. 1 Bst. e i.V.m. Art. 12 Abs. 6 VAZV kann Swissmedic im Rahmen der Zulassung von Biosimilar einerseits biotechnologischen Präparaten, die Art. 12 Abs. 5 Bst. d VAZV entsprechen, Erleichterungen von der Dokumentations- und Nachweispflicht nach Art. 3 ff. AMZV gewähren. Andererseits gewährt Swissmedic auch den zur Gruppe der niedermolekularen Heparine (LMWH) gehörenden Arzneimitteln, die als biologische Arzneimittel nach Art. 2 Abs. 1 Bst. d VAZV eine genügende Ähnlichkeit mit einem von Swissmedic zugelassenen Referenzpräparat aufweisen und auf dessen Dokumentation Bezug nehmen, entsprechende Erleichterungen. Diese Wegleitung (WL) legt fest, unter welchen Bedingungen Swissmedic den Gesuchstellerinnen solche Erleichterungen gewährt. Sie beschreibt zudem:

- die Zulassungsvoraussetzungen für Biosimilars in der Schweiz
- die regulatorischen Rahmenbedingungen
- die Anforderungen an die Begründung hinsichtlich beantragter Erleichterungen
- die Anforderungen an die Dokumentation zur Zulassung

2.1 Rechtsgrundlagen

Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{octies} bzw. a^{novies} HMG definieren das Referenzpräparat bzw. das Biosimilar. Art. 2 Abs. 1 Bst. d bzw. e VAZV definieren das biologische bzw. das biotechnologische Arzneimittel.

Art. 12 Abs. 5 Bst. d VAZV legt fest, dass biotechnologische Arzneimittel nicht vereinfacht zugelassen werden können. Gemäss Art. 12 Abs. 6 VAZV kann Swissmedic der Gesuchstellerin jedoch in begründeten Fällen bei der Zulassung von Arzneimitteln nach Art. 12 Abs. 5 VAZV Erleichterungen von der Dokumentations- und Nachweispflicht nach Art. 3 ff. AMZV gewähren.

Wird für die Zulassung von Biosimilars die Anwendung von Art. 13 HMG beantragt, so gelten weiter die Art. 16 - 20 VAM, insbesondere Art. 17 Abs. 1 Bst. b VAM.

3 Zielsetzung

Die WL dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Der Gesuchstellerin soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche von Swissmedic möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können. Swissmedic begutachtet die Gesuchsunterlagen im Rahmen dieser WL nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik unter Beizug der jeweils gültigen Fassung des Arzneibuches, der im Anhang aufgeführten EU und FDA *Guidance Documents* sowie allfälliger weiterer relevanter Richtlinien des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* oder des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*.

4 Geltungsbereich

Diese WL gilt für die Zulassung von Biosimilars sowie deren Zulassungserweiterungen und neuen therapeutischen Indikationen, sofern diese beim Referenzpräparat bereits genehmigt sind.

Die WL kommt ebenfalls zur Anwendung, wenn für die Zulassung des Biosimilars die Anwendung von Art. 13 HMG beantragt wird (Art. 17 Abs. 1 Bst. b VAM).

5 Beschreibung

5.1 Grundsatz

Für die Zulassung eines Biosimilar ist zu belegen, dass dieses einem Referenzpräparat bezüglich Struktur des Wirkstoffs, pharmazeutischer Qualität, biologischer Aktivität, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität genügend ähnlich ist, um relevante klinische Unterschiede mit genügender Sicherheit auszuschliessen. Die wissenschaftliche Beweisführung der genügenden Ähnlichkeit umfasst die Gesamtheit der physikalisch-chemischen und biologischen Charakterisierung von Biosimilar und Vergleichspräparat, vergleichende zielgerichtete präklinische und klinische Daten, sowie die kritische Beurteilung der Gesamtergebnisse (*Totality of Evidence*) und erfolgt schrittweise (*Stepwise Approach*). Ausgehend von umfassender und vergleichender Analytik kann gezeigt werden, dass auch mit ggf. detektierten geringfügigen Unterschieden bei den Wirkstoffmolekülen eine genügende Ähnlichkeit von Biosimilar und Referenzpräparat besteht.

Klinische Vergleichbarkeit ist in mindestens einer relevanten sensitiven Patientenpopulation in einer Indikation und mit einer Dosis zu zeigen, für die das Referenzpräparat eine Zulassung hat. Indikation und Dosis müssen mit genügender Sensitivität klinisch relevante Unterschiede mit ausreichender statistischer Wahrscheinlichkeit ausschliessen. Hierzu sind in den klinischen Studien adäquate Endpunkte, einschliesslich wissenschaftlich begründeter Äquivalenz- bzw. Noninferioritätsgrenzen, zu wählen. Mit einer angemessenen wissenschaftlichen Begutachtung aller Daten, die in Vergleichbarkeitsstudien generiert wurden, einschliesslich regulatorischer Erfahrungen und akzeptabler wissenschaftlicher Begründung, kann die Wirksamkeit und Sicherheit auf andere Indikationen und Dosen extrapoliert werden, für die das Referenzpräparat eine Zulassung hat. Es wird empfohlen, zur Abklärung einer angemessenen Strategie frühzeitig Scientific Advice bei Swissmedic einzuholen (vgl. auch WL *Firmenmeeting im Bereich ZL HMOV4*).

Die Ähnlichkeit des Biosimilars gegenüber dem Referenz- resp. Vergleichspräparat muss mit umfassenden Vergleichbarkeitsstudien, wie sie in der *Guideline on similar biological medicinal products* (CHMP/437/04 Rev. 1), in der ICH Guideline Q5E, sowie weiteren Richtlinien gemäss Anhang beschrieben sind, belegt werden.

Dosierungsempfehlung und Applikationsweg des Biosimilars müssen denen des Referenzpräparates entsprechen. Unterscheidet sich das Biosimilar in der Darreichungsform¹, Dosisstärke und / oder in den Hilfsstoffen vom Referenzpräparat, so ist die Abweichung zu begründen und gegebenenfalls mit weiteren Studien zu belegen.

Bei Gesuchen um Zulassung eines Biosimilars führt Swissmedic bei Vorliegen eines entsprechenden Antrags um Anwendung von Art. 13 HMG keine eigene wissenschaftliche Begutachtung durch, wenn das Biosimilar durch die Europäische Kommission oder die Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (US-FDA) bereits zugelassen wurde (vgl. hierzu die Art. 16 bis 20 VAM und die *WL Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4*).

5.2 Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation

Für die Zulassung eines Biosimilars ist immer eine vollständige Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen gemäss Art. 3 AMZV (Qualität) des Biosimilar sowie zusätzlich analytische Vergleichbarkeitsstudien mit dem Vergleichspräparat durch die Gesuchstellerin vorzulegen.

Für die Dokumentation der präklinischen und klinischen Studienergebnisse (Art. 4 und 5 AMZV) kann Swissmedic Erleichterungen gewähren, wobei die Art des Biosimilars, die verfügbaren Analyseverfahren, die angewandten Herstellungsverfahren sowie die Erfahrungen mit dem Referenzpräparat aus der Klinik, Präklinik und Pharmacovigilance mitberücksichtigt werden.

Die Studien zur Qualität, biologischen Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars im Vergleich zu den entsprechenden Eigenschaften des Vergleichspräparates müssen kohärent sein und die Vergleichbarkeit schlüssig belegen. Deshalb ist durchwegs dasselbe Vergleichspräparat zu verwenden. Der Einsatz von zusätzlichen Vergleichspräparaten, ist zu begründen; die entsprechende Praxis ist in Kapitel 5.4 festgelegt.

Neben den Ergebnissen aus eigenen präklinischen und klinischen Vergleichbarkeitsstudien kann sich die Gesuchstellerin in ihrem Gesuch zusätzlich auf veröffentlichte wissenschaftliche Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von Referenz- resp. Vergleichspräparat und regulatorische Stellungnahmen abstützen. Der Einfluss von Scientific Advice regulatorischer Behörden auf das Entwicklungsprogramm muss in der Dokumentation klar dargelegt werden.

5.3 Antrag um Erleichterungen in der Dokumentation

Beabsichtigt die Gesuchstellerin, ein Arzneimittel als Biosimilar mit vereinfachter Dokumentation zur Zulassung zu beantragen, ist dies Swissmedic bei Gesuchseinreichung in den entsprechenden Formularen *Neuzulassung Humanarzneimittel HMV4* resp. *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* sowie im Begleitbrief anzuzeigen. Die Gesuchstellerin hat zu begründen, weshalb sie Erleichterungen von der Dokumentations- und Nachweispflicht für ihr Arzneimittel beantragt und inwiefern das zur Zulassung beantragte Arzneimittel (Biosimilar)

¹ Die Beschreibung der Darreichungsform eines Arzneimittels, der Art der Anwendung und der verwendeten Behältnisse basiert auf dem Glossar und den Standard Terms der Europäischen Pharmakopöe.

genügende Ähnlichkeit mit einem in der Schweiz zugelassenen biologischen Arzneimittel (Referenzpräparat) aufweist. Wenn die Unterschiede zum Referenzpräparat so erheblich sind, dass das zur Zulassung beantragte Arzneimittel nicht als Biosimilar gelten kann, ist dafür ein Gesuch für ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz einzureichen (siehe auch *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMOV4*).

5.4 Anforderungen an Vergleichspräparate

5.4.1 Comprehensive Comparability Exercise (inkl. pivotale Studien)

Für die umfassenden Vergleichbarkeitsstudien ist ein einziges Vergleichspräparat zu verwenden. Dies soll bevorzugt das Referenzpräparat aus der Schweiz, kann aber auch ein analoges Präparat aus dem EU²- oder US-Markt sein.

Verwendet die Gesuchstellerin ein ausländisches Vergleichspräparat, obschon ein Referenzpräparat in der Schweiz zugelassen ist, so muss sie dessen Eignung gegenüber dem Schweizer Referenzpräparat folgendermassen darlegen:

- a) Wirkstoffname (INN), Darreichungsform, Dosisstärke, qualitative Zusammensetzung und Applikationsweg müssen identisch sein, und
- b) für die in der Schweiz zugelassenen Indikationen des Referenzpräparates müssen die entsprechenden klinischen Studien beim Vergleichspräparat vergleichend präsentiert werden. Informationen dafür sind der entsprechenden Fachinformation, dem EU SmPC, EPAR resp. US Label zu entnehmen.

Wird für eine klinische Wirksamkeitsstudie ein zusätzliches Vergleichspräparat aus dem EU³- resp. US-Markt eingesetzt, so ist ein *Dreiweg-Bridging* zwischen dem Biosimilar, dem EU³- und dem US-Vergleichspräparat gemäss *Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1)* vorzulegen. Fallweise sind auch klinische PK- und/oder PD-Daten aller drei Präparate erforderlich. Die Eignung der zusätzlichen Vergleichspräparate ist ebenfalls, wie oben unter a) und b) beschrieben, zu begründen.

Die Begründung ist in Modul 1 (1.5.2) vorzulegen und ggf. die analytischen Daten (*Dreiweg-Bridging*) in Modul 3.2.R.

Anlässlich eines Scientific Advice oder Presubmission Meetings können ggf. spezifische Fragen diesbezüglich geklärt werden.

5.4.2 Ergänzende *in vivo* Studien

Werden für ergänzende klinische oder *in vivo* präklinische Studien Präparate aus weiteren Ländern mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle eingesetzt, so ist auch da ein *Dreiweg-Bridging* notwendig.

5.5 Indikationen und Extrapolation

Grundsätzlich können alle nicht unter Unterlagenschutz stehenden Indikationen und entsprechenden Dosierungsempfehlungen des Referenzpräparates für das Biosimilar zur Zulassung angemeldet werden. Welche Indikationen oder Dosierungsempfehlungen beim Biosimilar durch Extrapolation vom Referenzpräparat auf das Biosimilar zulässig sind, kann nur fallweise entschieden werden. Eine Extrapolation von Indikationen und Dosierungsempfehlungen des Referenzpräparates auf das Biosimilar ist dann möglich, wenn sie wissenschaftlich gerechtfertigt und das damit einhergehende Sicherheitsrisiko für die Patienten vertretbar ist. Die Vergleichbarkeit zwischen Biosimilar und

² Ein Präparat aus Norwegen, Island oder Liechtenstein (EFTA) wird akzeptiert, sofern es ebenfalls in der EU zugelassen ist.

Referenzpräparat und somit die Extrapolation auf weitere Indikationen und Dosierungsempfehlungen muss in mindestens einer sensitiven Indikation und Dosierung oder, falls erforderlich, jeweils separat für jede der beantragten Indikationen und Dosierungsempfehlungen gezeigt werden. Als Endpunkte sind je nach Indikation und Art des Biosimilars sensitive klinische oder pharmakodynamische Endpunkte zu wählen.

Der Beleg für die Sicherheit und Wirksamkeit stützt sich z.B. auf die klinische Erfahrung mit dem Referenzpräparat und bereits zugelassener Biosimilar, vorhandene Literaturdaten, den Wirkmechanismus der aktiven Substanz des Referenzpräparates in jeder Indikation, sowie auf beteiligte Rezeptoren ab. Die Bindung der Referenzsubstanz am gleichen Rezeptor kann abhängig von der Zelle und beteiligten Korezeptoren unterschiedliche Effekte haben und unterschiedliche intrazelluläre Signalwege aktivieren (z. B. normale Zellen gegenüber malignen Zellen oder Effekt bei der Arthritis im Vergleich zur Vaskulitis). Für die Extrapolation der Sicherheitsdaten muss die Gesuchstellerin sowohl substanz- (z.B. Wirkmechanismen, Zielzellen und -gewebe) wie patientenrelevante Faktoren (z.B. Komedikationen, Komorbiditäten, den immunologischen Status, etc.) als auch krankheitsbedingte Faktoren in Betracht ziehen. Der Umfang der einzureichenden Daten ist in Anbetracht der Gesamtheit der aus den umfassenden Vergleichbarkeitsstudien gewonnenen Erkenntnisse und der verbleibenden möglichen Bedenken (gemäss EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) zu bestimmen.

5.6 Unterlagenschutz

Für erstzugelassene Biosimilar wird kein Unterlagenschutz gemäss Art. 11a HMG gewährt. Vorbehalten bleiben Spezialfälle nach Art. 11b HMG.

Bei Eingang eines Gesuchs um Zulassung eines Biosimilars, resp. neuer Indikation, neuem Applikationsweg, neuer Darreichungsform, neuer Dosisstärke und/oder neuer Dosierungsempfehlung, prüft Swissmedic einen möglicherweise laufenden Unterlagenschutz beim Referenzpräparat gemäss Art. 11a, 11b und 12 HMG. Ist der Unterlagenschutz zum Zeitpunkt des Gesucheingangs noch länger als zwei Jahre gültig, resp. liegt keine entsprechende Einwilligung der Zulassungsinhaberin des Referenzpräparates vor, tritt Swissmedic auf das Gesuch nicht ein.

Stimmt die Inhaberin der Zulassung des Referenzpräparates einer Bezugnahme auf ihre geschützten Daten nicht zu, so kann die Gutheissung des Gesuchs für das Biosimilar frühestens am ersten Tag nach Ablauf der Schutzdauer erteilt werden (vgl. auch WL *Unterlagenschutz H MV4*).

5.7 Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation)

Die Arzneimittelinformationen des Biosimilars müssen in den zutreffenden Passagen identisch sein mit den Arzneimittelinformationen des Referenzpräparates; vorbehalten sind regulatorisch-bedingte Anpassungen, wie z. B. Indikationen, Dosisstärken und/oder Dosierungsempfehlungen, die beim Referenzpräparat noch unter Unterlagenschutz stehen.

In der Fachinformation (FI) muss in der Rubrik *13 Eigenschaften/Wirkungen* nach dem ATC-Code der folgende Satz stehen: „XY ist ein Biosimilar“.

Bei einem neu zugelassenen Biosimilar muss in der Fach- und der Patienteninformation ein auf der Spitze stehendes gleichseitiges schwarzes Dreieck aufgenommen und mit dem Vermerk „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung“ versehen werden (Art. 14a AMZV und WL *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel H MV4*).

Das Datum in der FI-Rubrik *Stand der Information* ist für Biosimilars unabhängig von demjenigen des Referenzpräparates.

Änderungen in der Arzneimittelinformation des Referenzpräparates müssen, soweit für das Biosimilar zutreffend, ebenfalls beantragt und ggf. übernommen werden. Aus dem besonderen Zulassungsverfahren für Biosimilars, der Möglichkeit, auf Studienergebnisse des Referenzpräparates Bezug zu nehmen, sowie aufgrund des generellen Aktualisierungsgebots von Art. 28 VAM ergibt sich, dass die Zulassungsinhaberin des Biosimilars die Arzneimittelinformation aktuell halten muss. Insbesondere muss sie Änderungen in den Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformation des Referenzpräparates (Fachinformation: Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen und Unerwünschte Wirkungen) aktiv verfolgen und unaufgefordert entweder ein entsprechendes Änderungsgesuch oder eine nachvollziehbare wissenschaftliche Begründung im Falle der Nicht-Anpassung einreichen.

5.8 Bezeichnung des Arzneimittels

Die Bezeichnung eines Biosimilars muss Art. 9 Abs. 4 VAM entsprechen. Sie kann aus einem Fantasienamen oder dem Namen des Wirkstoffs (Bezeichnung nach DCI/INN) verbunden mit einer Firmenbezeichnung bestehen. Die INN Bezeichnung folgt den Vorgaben der WHO.

5.9 Gesuch um Zulassungserweiterung und/oder neuer therapeutischer Indikation eines Biosimilar

Gesuche um Zulassungserweiterungen und/oder neuen therapeutischen Indikation(en) eines Biosimilars, die beim Referenzpräparat bereits zugelassen wurden, werden fallweise beurteilt.

5.10 Austauschbarkeit

Die Zulassung eines Biosimilars beinhaltet die Prüfung, dass sich die geringfügigen Unterschiede zum Referenzpräparat, die sich aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsverfahren ergeben, nicht auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Biosimilars auswirken. Referenzpräparat und Biosimilar sind genügend ähnlich für die Zulassung.

Die Medizinalperson entscheidet in Abstimmung mit der Patientin/dem Patienten, ob Referenzpräparat oder Biosimilar zur Anwendung kommen.

6 Pharmacovigilance

Für Biosimilars gelten dieselben Anforderungen bezüglich Pharmacovigilance wie bei einem NAS (siehe *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz H MV4*). Für ein Biosimilar wird als Auflage die Einreichung periodischer Berichte über die Sicherheit (gemäss Art. 58 Abs. 2 HMG i.V.m. Art. 58 und 60 VAM) verfügt.

Im klinischen Alltag ist es möglich, dass es zum Austausch von einem bestimmten biologischen Arzneimittel mit einem anderen kommt. Für Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen bei biologischen Arzneimitteln ist die eindeutige Identifizierung des betroffenen Präparates hinsichtlich des Herstellungsprozesses besonders wichtig (klare Unterscheidung, ob die Meldung das Referenzpräparat resp. ein Biosimilar betrifft). Daher sind alle angemessenen Massnahmen zu treffen, um bei solchen Meldungen die vollständige Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargen-Nummer zu identifizieren.

7 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen

7.1 Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen, die formalen Anforderungen an Modul 1 sowie an den Begleitbrief sind in der *WL Formale Anforderungen H MV4* und im zugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzureichende Unterlagen H MV4* festgehalten.

Unterscheidet sich das Biosimilar in der Darreichungsform, Dosisstärke und / oder in den Hilfsstoffen vom Referenzpräparat, so ist die Abweichung bereits im Begleitbrief zu begründen. Zudem ist darzulegen, weshalb Erleichterungen in der Dokumentationspflicht für das Biosimilar beantragt werden und inwiefern das zur Zulassung beantragte Biosimilar genügende Ähnlichkeit mit dem Referenzpräparat aufweist.

7.1.1 Environmental Risk Assessment (ERA, Modul 1.6)

Mit Gesuchen um Zulassung von Biosimilars ist ein Environmental Risk Assessment (ERA) oder eine entsprechende Begründung, warum im konkreten Fall darauf verzichtet werden kann, vorzulegen.

7.1.2 Information Relating to Pharmacovigilance (Modul 1.8)

Gesuche um Zulassung von Biosimilars sind nicht RMP-pflichtig. Ist die Umsetzung von zusätzlichen Risikominimierungsmassnahmen für das Biosimilar notwendig (i.d.R. analog zum Referenzpräparat), so kann dies im Rahmen des Zulassungsgesuches beantragt resp. von Swissmedic als Auflage verfügt werden.

7.2 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)

7.2.1 Quality Overall Summary (2.3)

Eine Zusammenfassung und kritische Beurteilung aller wesentlicher Daten aus Modul 3 ist als Quality Summary vorzulegen. Die Verwendung synoptischer Tabellen und grafischer Darstellungen zur Illustration der essentiellen Daten ist dabei erwünscht.

Insbesondere sind die analytischen Vergleichbarkeitsstudien zwischen dem Biosimilar und dem Vergleichspräparat aus Modul 3 adäquat zu referenzieren.

7.2.2 Nonclinical Overview (2.4)

Ein Nonclinical Overview gemäss ICH M4S ist vorzulegen. Er beinhaltet eine integrierende Zusammenfassung und Risikobeurteilung der experimentellen und / oder bibliographischen Daten zur Pharmakologie, PK und Toxikologie. Es sind Angaben zum GLP Status der Studien zu machen. Im Weiteren soll die Teststrategie (*Overview of the Nonclinical Testing Strategy (2.4.1)*) dargelegt werden. Bei Biosimilars fokussiert diese Strategie auf der Abklärung allfälliger Unterschiede zum Vergleichspräparat in Bezug auf physikochemische Eigenschaften, biologische Aktivität, immunologische Eigenschaften sowie Reinheit. Die Verwendung von Hilfsstoffen / Formulierungen, die vom Vergleichspräparat abweichen, ist ebenso kritisch zu beurteilen.

Die Durchführung von Studien soll unter Berücksichtigung der *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) und den anderen produktspezifischen Biosimilar Richtlinien erfolgen. Neue experimentelle Studien sind mit Studientitel aufzulisten und sollen auch die im Rahmen der Qualitätsuntersuchungen durchgeführten relevanten *in vitro* Studien

enthalten. Die Ergebnisse dieser Vergleichbarkeitsstudien sind im Nonclinical Overview auch in Hinblick auf ihre klinische Relevanz und Extrapolation zu diskutieren.

7.2.3 Clinical Overview (2.5)

Der Clinical Overview besteht aus einer Zusammenfassung der wesentlichen Daten zur PK, PD sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit, die eine Beurteilung des Biosimilars erlauben.

Die Entwicklung des Biosimilars gemäss internationalen Richtlinien und die Auswahl der durchgeführten Studien ist darzustellen und zu diskutieren. Im Clinical Overview muss nachvollziehbar sein, ob die finale oder eine Entwicklungsversion des Biosimilar-Präparates in den durchgeführten Studien eingesetzt wurde. Die in den klinischen Studien eingesetzten Vergleichspräparate, deren Chargen sowie deren Vergleichbarkeit sind im Clinical Overview ebenfalls zu beschreiben.

In PK-Studien müssen Angaben zur eingesetzten Messmethode bei der Bestimmung der Wirkstoffspiegel gemacht werden. PK-Studien müssen eine Bioäquivalenz zwischen Biosimilar und Vergleichspräparat belegen. Zudem sind die PK-Parameter von Biosimilar und Vergleichspräparat bei gesunden Probandinnen und Patienten ausreichend zu beschreiben. Die biologische Aktivität von Biosimilar und Vergleichspräparat ist anhand multipler pharmakodynamischer Parameter im Sinne eines *Comparability Exercise* zu beschreiben.

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Biosimilar und Vergleichspräparat ist die Wahl klinisch relevanter Endpunkte gegenüber derjenigen von sensitiveren Surrogat-Parametern abzuwägen. Eine ausreichende Studiendauer ist sowohl zum Nachweis einer vergleichbaren Wirksamkeit wie auch für die Sicherheitsbeurteilung des Biosimilars von Bedeutung.

Falls das Biosimilar nur in einem Teil der zugelassenen Indikationen des Referenzpräparates klinisch geprüft wurde, ist dazu Stellung zu nehmen und eine allfällige Extrapolation der nicht geprüften Indikationen wissenschaftlich zu begründen. Altersbedingte Unterschiede sind zu berücksichtigen und das Nicht-Einreichen von pädiatrischen Daten muss begründet werden.

Dabei ist u.a. zu diskutieren, inwieweit die beantragte(n) Indikation(en) für das Biosimilar auf einem gemeinsamen Wirkungsmechanismus des Wirkstoffs beruhen oder nicht (z.B. als Immunsuppressivum oder als Onkologikum) und inwieweit sich die unterschiedlichen Zielpopulationen, für welche das Biosimilar indiziert werden soll, aufgrund ihrer Grunderkrankung, Begleiterkrankungen und Komedikationen unterscheiden könnten. Weiter ist zu diskutieren, ob die geprüften Indikationen mit dem Biosimilar tatsächlich zur Unterscheidung zwischen Biosimilar und Referenzpräparat geeignet sind und ob die eingesetzten Studienparameter dafür sensitiv genug sind. Die Methoden zum Antikörpernachweis in den klinischen Studien zur Immunogenität und ihre Sensitivität bezüglich der Feststellung allfälliger Unterschiede zwischen Biosimilar und Vergleichspräparat müssen beschrieben werden. Allfällige relevante Unterschiede in der Herstellung (evtl. bezüglich Verunreinigungen im Fertigprodukt), in der Zusammensetzung (z.B. Hilfsstoffe) und der Haltbarkeit (Abbauprodukte, Bildung von Aggregaten) müssen diskutiert werden. Dabei ist insbesondere das Risiko einer Sensibilisierung auf den Biosimilar-Wirkstoff bezüglich Wirksamkeitsverlust und Überempfindlichkeitsreaktionen zu beurteilen. Die Auslösung von Autoimmunreaktionen oder von Immunkomplexerkrankungen ist separat in Betracht zu ziehen. Bei unterschiedlichen Verabreichungswegen ist das Risiko einer Immunisierung für jede Applikationsart getrennt zu bewerten. Die Anzahl der exponierten Patientinnen und Patienten und die Dauer der

klinischen Studien müssen entsprechend dem Risikoprofil des Referenzpräparates gewählt werden. Dabei ist zu beachten, dass der Nachweis von Unterschieden in der Immunogenität zwischen Biosimilar und Referenzpräparat schwieriger ist als derjenige von pharmakodynamischen oder klinischen Endpunkten.

In der Beurteilung der Sicherheit ist ein Schwerpunkt auf die Diskussion der antikörper- und zellvermittelten Immunogenität zu legen und alle relevanten Aspekte sind darzustellen. Das Risiko für Sofortreaktionen, Infusionsreaktionen, Sensibilisierungseffekte und mögliche Autoimmunreaktionen muss diskutiert werden. Die Diskussion der Immunogenität ist unter Berücksichtigung pharmakodynamischer sowie -kinetischer Parameter einzelner Individuen zu führen. Zusätzlich ist die Kinetik des therapeutischen Targets zu betrachten. Ein möglicher Übertritt von Antikörpern in den Fötus oder die Muttermilch und deren Konsequenzen muss diskutiert werden. Dabei sind Unterschiede zwischen Vergleichspräparat und Biosimilar aufzuzeigen.

Wo notwendig ist auf andere Module der Dokumentation zu verweisen. Die Daten zur Immunogenität sind in einem separaten Kapitel innerhalb der Struktur des Clinical Overview zusammenzufassen und zu diskutieren.

Der Umfang der einzureichenden Daten ist in Anbetracht der Gesamtheit der aus den umfassenden Vergleichbarkeitsstudien gewonnenen Erkenntnisse und der verbleibenden möglichen Bedenken (gemäss EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) zu bestimmen.

7.2.4 Nonclinical Summary (2.6)

Die *Nonclinical Written* und *Tabulated Summaries* zu *Pharmacology*, *Pharmacokinetics* und *Toxicology* sind unter Berücksichtigung von ICH M4S vorzulegen.

Ein Verzicht auf einzelne Unterkapitel der *Nonclinical Summaries* kann zulässig sein, sofern dies entsprechend begründet wird.

7.2.5 Clinical Summary (2.7)

Die im *Clinical Overview* gemachten Aussagen und Angaben sind in den *Summaries* weiter detailliert darzulegen. Da für Biosimilars pharmakokinetische, pharmakodynamische und klinische Angaben eingereicht werden müssen, sind getrennte *Summaries* für *Biopharmaceutics*, *Clinical Pharmacology*, *Efficacy* und *Safety* einzureichen.

7.3 Dokumentation der analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen (Modul 3)

Die analytische, chemische und pharmazeutische Qualität des Biosimilars ist gemäss Art. 3 AMZV zu dokumentieren (siehe auch *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4*).

Da die Zulassungsinhaberin die Verantwortung für das Endprodukt trägt, muss sie über das vollständige Wissen der Ausgangsmaterialien und die Wirkstoffherstellung verfügen. Im Fall von Heparinen (inkl. LMWH) stellt die porcine Darmschleimhaut das Ausgangsmaterial dar. Deshalb muss in Modul 3 der vollständige Herstellungsprozess (Sammeln der Mukosa, Intermediates, Inprozesskontrollen, Prozessvalidierung, etc.) inklusive aller Prüfmethode vorliegen.

Sicherheitsaspekte spielen dabei eine wichtige Rolle, da das porcine Ausgangsmaterial potentiell Viren, Bakterien oder andere Kontaminationen aufweisen kann. In diesem Zusammenhang ist eine lückenlose Rückverfolgbarkeit (Ursprungsland, Schlachthof, Kreuzkontamination, Gesundheit der Tiere etc.) für die heilmittelrechtliche Kompetenz der verantwortlichen Zulassungsinhaberin

unabdingbar. Aus diesen Gründen ist für biologische Wirkstoffe ein Verfahren mittels Drug Master File / Active Substance Master File nicht anwendbar. Aus dem gleichen Grund ist das Vorlegen eines Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia für ein LMWH oder für ein Heparin-Natrium Zwischenprodukt nicht ausreichend; siehe dazu auch *EMA Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products*, EMA/CHMP/BWP/429241/2013.

Die Vergleichbarkeit zwischen dem Biosimilar und dem Vergleichspräparat (bezogen aus dem Schweizer, EU/EFTA oder US Markt) muss im Rahmen von Charakterisierungs- / Vergleichbarkeitsstudien nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik anhand mehrerer Chargen ausführlich belegt werden.

In der Dokumentation sind einerseits die molekularen Eigenschaften und Qualitätsattribute des Biosimilars im Vergleich zum Vergleichspräparat (vergleichbares Produktprofil) und andererseits seine eigene konsistente Herstellung zu zeigen.

Die Vergleichbarkeitsstudien sind in Anlehnung an die *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)* (EMA/CHMP/BWP/247713/2012) und wenn immer möglich mit dem Endprodukt durchzuführen; ggf. kann der Wirkstoff aus dem Endprodukt isoliert werden.

Die Charakterisierungs- / Vergleichbarkeitsstudien zwischen Biosimilar und Vergleichspräparat sind – um die Vergleichbarkeit zu belegen – parallel durchzuführen. Dabei sind die physikochemischen Eigenschaften (z.B. Primärstruktur, Glykosylierung, Gehalt), die biologische Aktivität, die immunologischen Eigenschaften, die Reinheit (z.B. produktverwandte Verunreinigungen, produktverwandte Substanzen) entsprechend zu berücksichtigen, vgl. auch ICH Q5E.

Die Festlegung der Spezifikationen (inklusive der verwendeten Analysemethoden) für Wirkstoff und Fertigprodukt muss ausführlich begründet sein (vgl. auch ICH Q6B), und zwar unter Berücksichtigung präklinischer und klinischer Daten, Chargenanalysendaten (bei Freigabe und Laufzeit, für Wirkstoff bzw. für Fertigprodukt) sowie Daten aus den Vergleichbarkeitsstudien zwischen dem Biosimilar und dem Vergleichspräparat.

7.4 Dokumentation der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen (Modul 4)

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars muss entsprechend den Anforderungen an die Dokumentation gemäss Art. 4 AMZV nachgewiesen werden. Die Unterlagen können sich mit entsprechender Begründung auf die präklinischen Daten des Referenzpräparates beziehen.

Zusätzlich müssen vergleichende präklinische Daten eingereicht werden, aus denen allfällige Unterschiede zwischen dem Biosimilar und Vergleichspräparat erkennbar sind. Die Ursachen dieser Unterschiede sind im Gesuch zu begründen und ihre Auswirkungen wissenschaftlich zu beurteilen.

7.5 Dokumentation der klinischen Prüfungen (Modul 5)

Die klinischen Eigenschaften des Biosimilars müssen gemäss Art. 5 AMZV nachgewiesen werden. Zu Modul 5 gehören sämtliche klinische Studien bei Probanden und bei Patienten, die als Studienberichte mit den dazugehörigen Anhängen eingereicht werden müssen. Es sind alle klinischen Studien zu den verschiedenen Entwicklungsversionen des Biosimilars einzureichen. Swissmedic entscheidet, inwieweit die Daten zu früheren Versionen des Biosimilars relevant sind für den

Nachweis der Biosimilarität und die Zulassung. Die Herkunft des Vergleichspräparates ist in jedem Studienbericht genau anzugeben. In den Studienberichten muss nachvollziehbar sein, ob die finale oder eine Entwicklungsversion des Biosimilar-Präparates eingesetzt wurde. Die Relevanz allfälliger Unterschiede muss kritisch gewürdigt und durch adäquate Bridgingdaten unterstützt werden. Die Gesuchsunterlagen können sich mit entsprechender Begründung auf die klinischen Daten des Referenzpräparates beziehen.

Die Immunogenitätsrisiken sind in jedem Fall darzustellen, mit klinischen Daten zu belegen und zu begründen.

8 Anhang

EMA Dokumente:

Die aktuellen Guidelines der EMA zu Biosimilar sind über den folgenden Link abrufbar:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

Overarching Guidelines	Reference number
Guideline on similar biological medicinal products	CHMP/437/04 Rev. 1
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)	EMA/CHMP/BWP/247713/2012
Product-specific biosimilar guidelines	
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)	CHMP/BMWP/671292/2010
Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta	EMA/CHMP/BMWP/652000/2010
Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision)	EMA/CHMP/BMWP/301636/08
Reflection Paper: Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	EMA/CHMP/BMWP/102046/2006
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1
Other guidelines relevant for biosimilars	
Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/101695/2006
Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006
Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins	CHMP/EWP/89249/2004
Other guideline relevant for LMWH	
Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products	EMA/CHMP/BWP/429241/2013

FDA Dokumente:

Die aktuellen FDA Dokumente zu Biosimilars sind über den folgenden Link abrufbar:

[Biosimilars | FDA](#)

Ausgewählte Dokumente davon werden hier konkret erwähnt:

- Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (April 2015):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product (April 2015):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
- Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (December 2016):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf>

ICH Dokumente:

Die aktuellen Guidelines der ICH (gruppiert nach Quality (Q), Safety (S), Efficacy (E) und Multidisciplinary (M) Guidelines) sind über den folgenden Link abrufbar: [ICH Official web site : ICH](#)

Für Biosimilars relevant sind insbesondere:

- Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- Q5E: Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process: Comparability of Biotechnological/Biological Products
- Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
- M3 (R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- M4S (R2): Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- S6 (R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

WHO Dokumente:

- WHO: Guideline on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) 2022:
[Guidelines on evaluation of biosimilars \(who.int\)](#)

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
5.0	Kapitel 6 und 7.1.2 – Anpassungen durch das Wegfallen der RMP-Pflicht für Biosimilar Aktualisierung Hyperlinks in Kapitel 8 (Anhang)	stb
4.0	Aktualisierung Kapitel 5.10 Austauschbarkeit	stb
3.2	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
3.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
3.0	Präzisierung in Kapitel 6.4.1 zur Auffindbarkeit von Daten, Streichung von Satz in Kapitel 6.9 und diverse sprachlich Anpassungen.	stb
2.0	Aufnahme der LMWH als Biosimilar mit entsprechenden Ergänzungen in Kapitel 1 bis 4, 6.14 und 8, Präzisierung in Kapitel 6.4.1 zur Darlegung der Eignung für die Verwendung eines ausländischen Vergleichspräparates anstelle des Schweizer Referenzpräparates und Klarstellung, dass für biologische Wirkstoffe das Konzept DMF nicht anwendbar ist (Kapitel 6.14). Korrektur: Europäische Kommission und nicht EMA lässt zu.	stb
1.0	Umsetzung H MV4	stb