
Fragen/Antworten zur Zulassung von Biosimilar

Frage 1

Was ist mit „ergänzende Studien“ gemeint und welchen Wert haben diese, wenn die Zulassung doch schon mit der pivotalen Studie möglich wäre, diese aber nur akzeptiert wird, wenn sie mit dem EU oder US Vergleichspräparat oder dem CH-Referenzpräparat durchgeführt wird?

Antwort 1

Mit „ergänzenden Studien“, die unter Ziffer 5.4.2 in der WL Biosimilar genannt werden, sind beispielsweise nicht-pivotal Studien zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und ergänzende klinische / nichtklinische Studien zur Wirksamkeit und zur Sicherheit gemeint. Sie haben supportiven Charakter um Hauptstudien zu stützen oder um Teilaspekte z.B. der Pharmakodynamik oder –kinetik genauer darzustellen.

Frage 2

Für einen Biosimilar-Kandidaten wurden die umfassenden Vergleichbarkeitsstudien mit einem ausländischen (EU oder USA) Vergleichspräparat durchgeführt. Das CH-Referenzpräparat wird in der Schweiz nicht vermarktet und steht somit für ein *Bridging* (Beleg der Übereinstimmung des EU/USA-Vergleichspräparates mit dem CH-Referenzpräparat) nicht zur Verfügung. Kann nun trotzdem ein Gesuch um Zulassung eines ähnlichen biologischen Arzneimittels mit einzelfallweise erleichterter Dokumentationspflicht gemäss der WL Biosimilar gestellt werden?

Antwort 2

Durch den Wegfall der „Bridging-Forderung“ ist das neu möglich. Allerdings muss die Eignung des ausländischen Vergleichspräparates gemäss Kapitel 5.4.1 der WL Biosimilar dargelegt werden. Gab es jedoch in der Schweiz nie ein entsprechendes zugelassenes Referenzpräparat, so ist diesbezüglich keine Biosimilar Zulassung möglich; dies würde dann einer Neuzulassung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff (NA NAS) entsprechen.

Frage 3

Kann ein Präparat, dessen Wirkstoff mit einer anderen Zell-Linie (z.B. CHO anstelle von SP2/0) - als beim CH-Referenzpräparat verwendet - hergestellt wurde, mit erleichterter Dokumentation gemäss WL Biosimilar zugelassen werden?

Antwort 3

Ja, sofern Wirkstoffe und damit Arzneimittel eine genügende Ähnlichkeit (similarity) aufweisen.

Frage 4

Können Gesuche um Zulassung von Arzneimitteln mit niedermolekularen Heparinen (LMWH¹) als Biosimilar-Gesuche eingereicht werden?

Antwort 4

Ja, nach dem revidierten Heilmittelgesetz und den zugehörigen Verordnungen können niedermolekulare Heparine seit 2019 als Biosimilars zugelassen werden.

¹ LMWH = Low Molecular Weight Heparins

Frage 5

Können Gesuche um Zulassung von Biosimilars zusätzlich unter Anwendung von Artikel 13 HMG eingereicht werden?

Antwort 5

Ja, die Anwendung von Art. 13 HMG ist seit Anfang 2019 für Biosimilars möglich, sofern die EU-Kommission oder die US-FDA das entsprechende Biosimilar zugelassen haben und die Anforderungen gemäss Wegleitung Zulassung nach Art. 13 HMG (z.B. Unterlagen nicht älter als fünf Jahre, etc.) erfüllt sind (vgl. Art. 17 der Verordnung über die Arzneimittel, VAM; SR 812.212.21 sowie die Ziff. 1.1.3 und 4 der WL Biosimilar).

Frage 6

Ein zugelassenes Präparat, das mit einer Erleichterung bei der Dokumentationspflicht nach der WL Biosimilar die Zulassung erlangt (Biosimilar), trägt einen Fantasienamen. Gemäss Artikel 12 Absatz 1 i.V.m. Anhang 1 Ziffer 1 Absatz 4 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV; SR 812.212.22) gilt die Bestimmung, dass auf den äusseren Packungen von Humanarzneimitteln die Namen der Wirkstoffe mit international gebräuchlicher Kurzbezeichnung (INN) direkt unter dem Handelsnamen anzubringen sind, bei Generika vor dem Handels- oder Firmennamen. Was bedeutet das konkret für das Biosimilar?

Antwort 6

Für Biosimilars ist entweder ein Fantasiename oder der Name des Wirkstoffs (Bezeichnung nach DCI/INN), verbunden mit einer Firmenbezeichnung, als Präparatename zu wählen. Wird ein Fantasiename gewählt, muss der Wirkstoffname (INN) unterhalb des Handelsnamens aufgeführt werden. In Fällen, in denen der vollständige (nicht abgekürzte) Wirkstoffname bereits im Präparatenamen als INN integriert ist, muss der Wirkstoff nicht zusätzlich erneut aufgeführt werden.

Frage 7

Die Referenzierung zum CH-Referenzpräparat soll aktuell sein bzw. laufend angepasst werden. Bedeutet dies, dass Änderungen bzgl. *Labeling* oder Warnhinweisen des Referenzpräparates mit in die Arzneimittelinformation des Biosimilar aufgenommen werden müssen?

Antwort 7

Swissmedic führt in der Verfügung Zulassung eines Biosimilars aus, dass gemäss den anwendbaren heilmittelrechtlichen Bestimmungen, v.a. den Bestimmungen der AMZV, Teile der Dokumentation, die auf das Referenzpräparat Bezug nehmen, bei Änderungen des Referenzpräparates umgehend angepasst werden müssen.

So hat die ZulassungsinhaberIn des Biosimilars insbesondere Änderungen in den Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformationstexte (bei der Fachinformation: Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen und Unerwünschte Wirkungen) des CH-Referenzpräparates zu verfolgen und, soweit für das Biosimilar zutreffend, ein entsprechendes Gesuch um Änderung der Texte des Biosimilars einzureichen; konkret C.I.2. Entscheidet sich die ZulassungsinhaberIn des Biosimilars dafür, kein Änderungsgesuch zu stellen, muss sie dies unverzüglich und unaufgefordert Swissmedic gegenüber schriftlich begründen (vgl. WL Biosimilar, Ziff. 5.7, letzter Abschnitt).

Frage 8

Die Biosimilar-Arzneimittelinformation muss derjenigen des CH-Referenzpräparates entsprechen. Eine genauere Definition ist erforderlich. Bedeutet das, dass es eine „Kopie des Originators“ ist? Wie

ist es zu verstehen, dass „zusätzliche Kennzeichnungen“ in der Arzneimittelinformation erforderlich sind?

Antwort 8

Die Arzneimittelinformation des Biosimilars ist keine exakte Kopie derjenigen des CH-Referenzpräparates. Jedoch müssen sämtliche zutreffenden Textstellen der Arzneimittelinformation des Biosimilars mit denjenigen des Referenzpräparates identisch sein. Da ein Biosimilar nicht über alle Indikationen des Referenzpräparates verfügen muss, können die Fachinformationen in der Rubrik: „Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten“ beispielsweise bezüglich der aufgeführten Indikationen unterschiedlich sein.

Frage 9 (revidiert Januar 2024)

Biosimilar sind nicht RMP-pflichtig, heisst das, dass für Biosimilar keine zusätzlichen Risikominimierenden Massnahmen umzusetzen sind?

Antwort 9 (revidiert Januar 2024)

Zulassungsgesuche von Biosimilars sind nicht RMP-pflichtig.

Sind für die sichere Anwendung des Arzneimittels Schulungsmaterialien oder andere zusätzliche risikominimierende Massnahmen gemäss RMP des Referenzpräparates vorgesehen, so prüft Swissmedic im Rahmen des Biosimilar Zulassungsgesuches, ob diese für das Biosimilar ebenfalls umzusetzen sind. Es ist in der Regel davon auszugehen, dass die für das Referenzpräparat notwendigen Massnahmen auch für das Biosimilar als notwendig beurteilt werden; in diesem Fall werden Schulungsmaterialien oder andere zusätzliche risikominimierende Massnahmen im Rahmen des Biosimilar Zulassungsgesuches ebenfalls gefordert.

Die Antragstellerin kann auch direkt mit dem Zulassungsgesuch des Biosimilar zusätzliche risikominimierende Massnahmen beantragen. Nach Prüfung, wird deren Umsetzung dann als Auflage verfügt.

Frage 10 (revidiert Januar 2024)

Ist die Substitution durch den Apotheker/die Apothekerin von biologischen Arzneimitteln durch Biosimilars in der Schweiz erlaubt?

Antwort 10 (revidiert Januar 2024)

Ja, mit Revision des KVG per 1.1.2024 und darin der Anpassung von Artikel 52a ist auch die Substitution bei Biosimilar² durch den abgebenden Apotheker oder die abgebende Apothekerin möglich.

Art. 52a Substitutionsrecht

¹ Sind mehrere Arzneimittel mit gleicher Wirkstoffzusammensetzung auf der Spezialitätenliste aufgeführt, so können Apotheker oder Apothekerinnen bei gleicher medizinischer Eignung für die versicherte Person ein preisgünstigeres Arzneimittel abgeben.

² Ersetzt die abgebende Person das verschriebene durch ein preisgünstigeres Arzneimittel, so informiert sie die verschreibende Person darüber.

³ Der Bundesrat kann festlegen, unter welchen Voraussetzungen Arzneimittel als medizinisch nicht gleich geeignet gelten.

² In der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) vom 27. Juni 1995 (Stand am 1. Januar 2024, SR 832.102) ist der Begriff „Biosimilar“ neu unter Artikel 64a Absatz 5 definiert.

Frage 11 (gelöscht Januar 2024)**Antwort 11 (gelöscht Januar 2024)**

Frage 12

Wie soll bei einem Biosimilar mit dem PIP umgegangen werden, wenn keiner vorhanden ist, da dies in der EU nicht notwendig ist?

Antwort 12

Biosimilars fallen nicht unter die [EU Pediatric Regulation 1901/2006 \(11\)](#). Auch in der Schweiz werden in Anwendung von Art. 5 VAM mangels Neuheit des Wirkstoffs keine PIP für Biosimilar gefordert.

Frage 13

In Kapitel 5.7 der WL Biosimilar steht, dass die Arzneimittelinformationen für das Biosimilar auf denjenigen des Referenzpräparates basieren. Nun zeigt sich, dass für das Referenzpräparat nur eine Fachinformation publiziert wird; eine Patienteninformation jedoch fehlt. Warum ist das so?

Antwort 13

Bei bestimmten Arzneimitteln (z.B. Arzneimittel zur parenteralen Anwendung) ist mit Bewilligung von Swissmedic keine Patienteninformation notwendig (Art. 14 Abs. 2 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln, AMZV; SR 812.212.22). Bei solchen Arzneimitteln, die nicht durch die Patientinnen oder Patienten, sondern ausschliesslich durch Medizinalpersonen angewendet werden, kann auf die Patienteninformation verzichtet werden; als Packungsbeilage dient die Fachinformation.

Frage 14

Muss zum Zeitpunkt der Gesuchseinreichung nur die Fachinformation vorgelegt werden und kann auf die Patienteninformation verzichtet werden?

Antwort 14

In der Regel braucht es eine Patienteninformation (PI), deren Manuskript zum Zeitpunkt der Gesuchseinreichung Swissmedic vorgelegt werden muss. Eine Ausnahme gilt bei Arzneimitteln, für die keine PI notwendig ist (vgl. Frage und Antwort 13).

Frage 15 (gelöscht Januar 2024)**Antwort 15 (gelöscht Januar 2024)**

Frage 16

Ab 01. Januar 2019 (Eingang des Gesuches) werden in den Fachinformationen der Biosimilar nicht mehr die für das Biosimilar spezifischen klinischen Daten beschrieben, sondern es gilt die Forderung, dass die Arzneimittelinformationen des Biosimilars in den zutreffenden Passagen identisch sein müssen mit den Arzneimittelinformationen des Referenzpräparates (vorbehalten sind regulatorisch-bedingte Anpassungen wie z. B. Indikationen, die beim Referenzpräparat noch unter Unterlagenschutz stehen).

Wie soll vorgegangen werden, wenn bei bereits genehmigten Biosimilars diese Anpassungen der Arzneimittelinformationen an das Referenzarzneimittel gemacht werden wollen?

Antwort 16

Die Zulassungsinhaberin des Biosimilar reicht ein Änderungsgesuch C.I.2 ein und Swissmedic überprüft, ob weiterhin die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt bleiben.

Frage 17

Stand der Information: bisher war der Stand der Arzneimittelinformation des Biosimilars nicht gleich mit demjenigen vom Referenzpräparat. Ändert sich etwas daran mit der Revision des Heilmittelgesetzes?

Antwort 17

Nein, auch weiterhin ist das Datum in der FI-Rubrik *Stand der Information* für Biosimilars unabhängig von demjenigen des Referenzpräparates.

Frage 18

Änderungen in der Arzneimittelinformation des Referenzpräparates müssen, soweit für das Biosimilar zutreffend, ebenfalls beantragt und ggf. übernommen werden. Gibt es eine Zeitvorgabe, bis wann nach Publikation der revidierten Arzneimittelinformation des Referenzpräparates das Gesuch für das Biosimilar eingereicht werden muss? Innerhalb von 90 Tage wie bei Generika?

Antwort 18

Ja, gleich wie bei Generika sollen gemäss Praxis von Swissmedic auch bei Biosimilar diese Änderungen innerhalb von 90 Tagen eingereicht werden.

Frage 19

In der Wegleitung Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4 wird unter Kapitel 6.2 Biosimilar erwähnt, dass Swissmedic auf eine eigene wissenschaftliche Begutachtung verzichtet, wenn die EU-Kommission die Zulassung bereits erteilt hat. Es wird jedoch nicht explizit erwähnt, ob es sich dabei nur um *Centralised Procedures* (CP) oder auch um DCP (*Decentralised Procedure*) oder MRP (Mutual Recognition Procedure) handelt.

Antwort 19

Die in Art. 17 Abs. 1 Bst. b der Verordnung über die Arzneimittel (VAM; SR 812.212.21) verlangte Zulassung durch die EU-Kommission entspricht einer Zulassung im zentralen Verfahren gemäss EC Regulation 726/2004, das in der EU für Biosimilar, welche biotechnologisch hergestellt werden, anzuwenden ist.

Wenige Biosimilars, u.a. niedermolekulare Heparine (LMWH), gewonnen aus der Mukosa des Schweins, können in der EU auf Stufe der Mitgliedstaaten zugelassen werden (vgl.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>, *Biosimilars in the EU – information guide to healthcare professionals*). LMWH-Biosimilars können in der Schweiz nur unter Anwendung von Art. 13 HMG zur Zulassung angemeldet werden, wenn die Europäische Kommission eine Zulassung im zentralen Verfahren erteilt hat.

Frage 20

Bei der neuen Gebührenverordnung (GebV-Swissmedic) ist uns nicht klar, welche Gebühr für die Neuzulassung eines Biosimilars zum Zuge kommt? Wir gehen davon aus, dass es die 50'000.— sind (Position 1.2 der GebV-Swissmedic) für biotechnologisch hergestellte Biosimilars. Wie sieht es mit den niedermolekularen Heparinen (LMWH) aus, die in der EU auch als Biosimilar gelten, aber nicht unter Art. 12 Abs. 5 VAZV fallen?

Antwort 20

Für die Neuzulassung von Biosimilar wendet Swissmedic die Gebührenposition des Anhangs 1, Ziff. I, Ziff. 1.2 (CHF 50'000.-) der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5) an. Die gleiche Position (Ziff. 1.2, CHF 50'000.-) kommt auch zur Anwendung bei der Neuzulassung von LMWH-Biosimilar (vgl. Frage und Antwort Nr. 4).

Frage 21

Wir haben eine Anfrage betreffend Klassierung eines Präparates, für welches eine Neuzulassung ansteht.

Situation:

- Das Präparat enthält einen biotechnologisch hergestellten Wirkstoff (Infliximab), welcher als Biosimilar entwickelt wurde
- Das Referenzpräparat ist als IV Präparat in der Schweiz zugelassen (Remicade)
- Das neu zuzulassende Produkt steht sowohl IV wie auch SC zur Verfügung
- Das IV Präparat wird definitionsgemäss ein Infliximab-Biosimilar sein
- Die SC Applikationsform wird in einem ersten Schritt für eine der Indikationen des IV-Präparates verwendet (Studien sind derzeit nur für diese Indikation vorhanden), wobei gemäss der Studie die Therapieeinleitung IV, die Erhaltungstherapie dann mittels SC Applikationsform erfolgt

Fragestellung:

- Wie muss die SC-Applikationsform eingereicht werden?
- Welches ist das Referenzpräparat?

Antwort 21

Die SC Applikationsform kann kein Biosimilar sein, da ein Biosimilar die gleichen Dosierungsempfehlungen und Applikationswege wie das Referenzpräparat haben muss. Nur so ist eine Bezugnahme auf die Dokumentation beim Referenzpräparat möglich (vgl. Definition des Biosimilar in Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{novies} HMG).

Da beim Referenzpräparat einzig die intravenöse (IV) Applikationsform zugelassen ist, darf für das IV-Infliximab-Biosimilar keine Zulassungserweiterung um die subkutane (SC) Anwendung (2.e) «Änderung oder Ergänzung eines Applikationsweges») bewilligt werden.

Die SC Applikationsform ist als Neuzulassungsgesuch einzureichen. Ein Referenzpräparat gibt es nicht. Für die SC Form sind Daten zu Qualität, Präklinik und Klinik in adäquatem Umfang und für jede beantragte Indikation erforderlich (keine Extrapolation möglich).

Es wird empfohlen, anlässlich eines Scientific Advice oder Presubmission Meetings spezifische Fragen diesbezüglich zu klären.

Frage 22

Warum werden bei Biosimilars nur EMA- und FDA-Entscheide als Grundlage für ein Gesuch nach Art. 13 HMG akzeptiert?

Antwort 22

EMA und FDA verfügen über die meiste Erfahrung und/oder Kompetenz bzgl. Zulassungen von Biosimilar und haben auch entsprechende Guidelines, die die Anforderungen an solche Gesuche klar regeln, erstellt und publiziert, was sich in Art. 17 Abs. 1 Bst. b VAM entsprechend niederschlägt.

Frage 23

Ist es möglich von einem laufenden Zulassungsverfahren für ein Biosimilar auf ein Zulassungsverfahren nach Art 13 HMG zu wechseln?

Antwort 23

Ja, das ist möglich, jedoch nur für Gesuche von Biosimilars, die ab 1.1.2019 bei Swissmedic eingehen.

Frage 24

Falls ein Biosimilar nach «Vorbescheid Abweis» zurückgezogen wurde, aber eine EU und/oder US Zulassung hat, kann es unter Artikel 13 HMG eingereicht und zugelassen werden?

Antwort 24

Ja, sofern keine widersprüchlichen Entscheide aus Ländern mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle vorliegen und Swissmedic keine wesentlichen Bedenken hat, kann es unter Anwendung von Art. 13 HMG auch zu einer Zulassung kommen.

Frage 25

Kann bei einem Gesuch für ein Biosimilar nach Art. 13 HMG auf das *Bridging* zum CH - Referenzpräparat verzichtet werden?

Antwort 25

Ja, darauf kann verzichtet werden (vgl. auch Q&A Nr. 2).

Frage 26

Wenn kein *Bridging* zum CH Referenzpräparat mehr nötig ist, wieso muss die Fachinformation (FI) dann auf dem CH Referenzpräparat basieren?

Antwort 26

Gemäss Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{novies} HMG hat das Biosimilar eine genügende Ähnlichkeit mit einem vom Institut zugelassenen Referenzpräparat und nimmt auf dessen Dokumentation Bezug. Die FI ist Teil der Dokumentation der zulassungsrelevanten Unterlagen. Deshalb muss ein in der CH zuzulassendes Biosimilar sich auf die FI eines vom Institut zugelassenen Arzneimittels beziehen.