

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der  
Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft zu  
Biosimilars**

Berlin, den 09.12.2008

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

## Zusammenfassung

Biosimilare Produkte<sup>1</sup> sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Sie enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil ein Protein, welches strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem Originalprodukt (Referenzarzneimittel) besitzt sowie in der pharmakologischen Wirkung am Rezeptor identische Wirkungen ausübt. Wegen des Zusammenhangs zwischen Herstellungsprozess, der für jeden Hersteller eines biosimilaren Arzneimittels unterschiedlich ist, können derartige Arzneimittel nicht strukturell identisch sein. Hier liegt ein Unterschied zu den Generika, deren arzneilich wirksamer Bestandteil identisch ist. Entsprechend dieser Unterschiede zwischen Generika und biosimilaren Produkten wird für die Zulassung von Nachfolgeprodukten von biotechnologisch produzierten Arzneistoffen mit ausgelaufenem Patent die Vorlage von Ergebnissen nicht nur der Prüfung der pharmazeutischen Qualität und deren Kontrolle und die Sicherung für den Herstellungsprozess, sondern auch die Ergebnisse von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen und Studien im Vergleich zu dem Referenzarzneimittel gefordert.

Während die Anforderungen an die biopharmazeutische Qualität und pharmakologischen und toxikologischen Studien für alle biosimilaren Arzneimittel gleich sind, variieren die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für unterschiedliche Arzneimittelklassen. Die Anforderung, in einer Indikation randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen, bedeutet, dass bei Zulassung etwa 300 Patienten exponiert waren. Der Nachweis der Wirksamkeit in einer Indikation wird für die Erteilung der Zulassung in allen Indikationen des Referenzarzneimittels als ausreichend erachtet. Hierbei ist für den behandelnden Arzt wichtig zu wissen, dass es für biosimilare Arzneimittel nicht nur ein, sondern zwei oder mehrere Referenzarzneimittel geben kann, die ggf. in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen sind. Daher können biosimilare Arzneimittel trotz des gleichen wirksamen Bestandteils unterschiedliche Anwendungsgebiete aufweisen (z. B. Wachstumshormon). Zu jeder Erteilung einer Zulassung von biosimilaren Arzneimitteln gehört die Verpflichtung, Studien nach Zulassung durchzuführen, die Aussagen zur Sicherheit und Wirksamkeit auch nach längerer Anwendung erlauben (Risk Management Plan).

Aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird der therapeutische Einsatz von biosimilaren Arzneimitteln so beurteilt, dass aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung die für notwendig gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit vorhanden sind. Daher können biosimilare Arzneimittel bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie das Arzneimittel des Originalherstellers. Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten

---

<sup>1</sup> Im Folgenden ist stets von biosimilaren Arzneimitteln die Rede.

Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Arzneimittel des Originalherstellers auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse, bei dem das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bekannt ist.

## **Einleitung**

Nach dem Auslaufen von Patenten und des Schutzes für pharmakologisch-toxikologische und klinische Daten, die zur Begründung eines Antrags auf Arzneimittelzulassung vorgelegt worden waren, können diese Daten des erstzugelassenen Arzneimittels (Arzneimittel des Originalherstellers) von anderen pharmazeutischen Unternehmen genutzt werden, um einen Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels mit gleichem oder ähnlichem arzneilich wirksamen Bestandteil (Nachahmerpräparat bzw. biosimilares Arzneimittel) zu begründen. Bei kleinmolekularen, chemisch synthetisierten Wirkstoffen ist die Feststellung der Identität zwischen dem Wirkstoff des Erstzulassers und des Nachahmerpräparates möglich. Basis für die Zulassung und auch für die therapeutische Austauschbarkeit ist der Nachweis der Bioäquivalenz des Nachahmerpräparates mit dem Arzneimittel des Erstzulassers (1). Austauschbarkeit von generischen Produkten ist ein mittlerweile weltweit akzeptiertes Instrument zur Kostendämpfung (2), das auch in Deutschland seit Jahren erfolgreich eingesetzt wird (3).

Seit einigen Jahren ermöglichen biotechnologische Herstellungsprozesse die Produktion von komplexen Arzneimittelmolekülen, die eine Protein- bzw. Glykoproteinstruktur besitzen. Das Molekulargewicht dieser Moleküle ist mehrere Größenordnungen höher als das konventioneller kleiner Arzneimittelmoleküle. Der Produktionsprozess basiert auf DNA-Technologie und Hybridomtechniken (4). Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z. B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Für Arzneimittel, welche durch einen derartigen Produktionsprozess hergestellt werden, wurde, wenn diese einem bereits zugelassenen Arzneimittel ähnlich sind, der Begriff Biosimilars oder biosimilare Arzneimittel geprägt. Obwohl es derzeit keine konsentrierte Definition gibt, kann eine Definition aus dem europäischen Bewertungsbericht für Omnitrope® (enthält

gentechnologisch hergestelltes Wachstumshormon) entnommen werden. Danach sind biosimilare Arzneimittel einem biologischen Arzneimittel ähnlich, welches bereits in der Europäischen Union zugelassen wurde und welches den gleichen wirksamen Bestandteil enthält. Das bereits zugelassene Arzneimittel wird als „Referenzarzneimittel“ bezeichnet (5). In den USA wird der Ausdruck Follow-on Biologics (Folgeprodukt eines Biopharmazeutikums) benutzt. Die nordamerikanische Food and Drug Administration (FDA) versteht darunter Produkte, für die im Herstellungsprozess eine ausreichende Ähnlichkeit zu Produkten angestrebt wird, die bereits zugelassen sind, um dem Antragsteller für das neue Arzneimittel die Möglichkeit zu geben, für die Zulassung auf vorhandene wissenschaftliche Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit des bereits zugelassenen Protein-Arzneimittels zurückzugreifen (6).

Eine Reihe von Autoren haben Bedenken geäußert, ob biosimilare Arzneimittel sicher seien und ihre Bedenken häufig mit dem Auftreten einer unerwünschten Wirkung (UAW), der „pure red cell aplasia“, begründet, die mit dem Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Erythropoetin nach subkutaner Gabe von Epoetin alfa (Eprex® / Erypro®) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einhergeht (7–9). Angeschuldigt wurde die Herausnahme von humanem Serumalbumin aus dem Arzneimittel und die Verwendung von Tween 80, welches aus den Stopfen Substanzen herausgelöst und als Adjuvans gewirkt haben könnte. Bedenken dieser Art und Bedenken im Hinblick auf die Chargenkonformität sind für alle Arzneimittel vorhanden und nicht nur auf biosimilare Arzneimittel zu beziehen.

Die WHO diskutiert derzeit darüber, ob biosimilare Wirkstoffe einen anderen International Nonproprietary Name (INN) erhalten sollten als die Innovatorprodukte.

Diese Stellungnahme stellt dar 1. die derzeit in der Europäischen Union (EU) bestehenden Voraussetzungen zur Zulassung biosimilarer Arzneimittel, 2. die Datenlage für biosimilare Arzneimittel bei Zulassung, wie aus dem europäischen Bewertungsbericht ersichtlich und 3. vorhandene Informationen zu biosimilaren Arzneimitteln in der gemeinsamen UAW-Datenbank des BfArM und der AkdÄ. Basierend auf diesen Informationen werden Empfehlungen für den therapeutischen Einsatz biosimilarer Arzneimittel ausgesprochen.

## **Zulassungsvoraussetzungen für biosimilare Produkte**

Für eine Zulassung ist es erforderlich, die Ähnlichkeit („Biosimilarity“) eines Arzneimittels mit einem Referenzprodukt, das bereits zugelassen ist, nachzuweisen. Der Nachweis der Bioäquivalenz ist nicht ausreichend. Für eine Zulassung müssen die durch die EMA definierten Anforderungen für den Beleg der pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels, für die präklinische Sicherheit, die pharmakologische Wirkung und die klinische Wirksamkeit

und Sicherheit erfüllt werden. Das in der EU zugelassene Referenzarzneimittel muss nach Struktur und Funktion dem Arzneimittelmolekül ähnlich sein, für das die Zulassung beantragt wird. Die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Darreichungsweg müssen der gleiche sein wie beim Referenzarzneimittel (andernfalls muss eine gute Begründung vorgelegt werden).

Die gegenwärtigen Leitlinien der EMEA decken primär die Entwicklung von biosimilaren Produkten ab, die therapeutisch eingesetzten Referenzarzneimitteln, gut charakterisierten rekombinanten Proteinen, eingeschlossen monoklonale Antikörper, ähnlich sind.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass alle biosimilaren Arzneimittel, für welche eine Zulassung in der EU ausgesprochen wurde, die Anforderungen der EMEA an die Daten, die für eine Zulassung für erforderlich gehalten werden, erfüllen.

Die rechtliche Basis für die Zulassung eines biosimilaren Arzneimittels ist Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EC und weiterhin Richtlinie 2003/63/EC, Paragraph 4, Teil II des Anhangs I dieser Richtlinie. Die Anforderungen an die Zulassungsunterlagen beinhalten ein vollständiges Dossier zur Arzneimittelqualität, präklinische (pharmakologisch-toxikologische) und klinische Studien mit dem besonders abzudeckenden Aspekt der Immunogenität sowie eine Darstellung der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel anhand der physikalisch-chemischen, präklinischen und klinischen Daten.

*Pharmazeutische Qualität:* Zwei Leitlinien der EMEA beschreiben die Standards für die pharmazeutische Qualität.

Danach fordert die EMEA ein umfassendes Dossier zur Beurteilung der Qualität, um die Vergleichbarkeit zwischen dem biosimilaren Produkt und dem Referenzprodukt nachzuweisen.

Zum Herstellungsprozess wird gefordert, dass der Antragsteller die Konsistenz und Ausgereiftheit des Prozesses nachweisen muss. Die Stabilität, Vergleichbarkeit, und Integrität der aktiven Substanz in der Formulierung des Fertigarzneimittels muss dargelegt werden. Im Allgemeinen sind vergleichende Tests mit dem isolierten Wirkstoff erforderlich, ausgenommen in den Fällen, in denen Eigenschaften des Wirkstoffes anhand des Endproduktes geprüft werden können.

Eine getrennte (traditionelle) Vergleichbarkeitsstudie, wie in einer internationalen Leitlinie (ICH Q5E) (10) beschrieben, ist immer dann durchzuführen, wenn Änderungen des Herstellungsprozesses im Verlauf der Entwicklung eines biosimilaren Arzneimittels vorgenommen werden.

In den Vergleichbarkeitsstudien werden kleine Unterschiede (z. B. post-translationale Modifikationen oder Verunreinigungsprofile) akzeptiert, sollten aber begründet werden. Unterschiede können sich auf den Umfang der für eine Zulassung benötigten präklinischen und klinischen Daten auswirken.

Es sind die Spezifikationen für biologische Produkte, wie in der internationalen Leitlinie (ICH Q6B) (11) festgelegt, anzugeben. Die Grenzen der Spezifikationen sollten nicht weiter als die Variationsbreite des Referenzproduktes gefasst sein.

*Präklinische und klinische Studien:* Vier Leitlinien der EMEA beschreiben die Anforderungen für die präklinischen und klinischen Studien und umfassen dabei allgemeine Aspekte (12), Immunogenitätsbewertung (13), Bewertung der Vergleichbarkeit nach Änderung des Herstellungsprozesses (14) sowie spezifische Aspekte in der „Leitlinie zu ähnlichen biologischen Arzneimitteln, die biotechnologisch hergestellte Proteine als wirksamen Bestandteil enthalten: präklinische und klinische Aspekte“ (15). In Anhängen zu der „Leitlinie zu ähnlichen biologischen Arzneimitteln, die biotechnologisch hergestellte Proteine als wirksamen Bestandteil enthalten: präklinische und klinische Aspekte“ werden detailliert die Erfordernisse zu rekombinantem Erythropoetin (16), zu rekombinantem Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (17), zu Wachstumshormon (18) sowie zu rekombinantem Insulin (19) dargestellt.

In einem Zulassungsantrag für ein biosimilares Arzneimittel ist jede Indikation separat zu betrachten und zu bewerten. Allerdings ist es erlaubt, nach Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in einer Indikation durch eine Extrapolation auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels ohne Vorlage weiterer Daten vorzunehmen, wenn diese Extrapolation vom Antragsteller ausreichend begründet wird. Von dieser Möglichkeit wurde bei allen bisher zugelassenen biosimilaren Arzneimitteln Gebrauch gemacht.

Die präklinischen Untersuchungen, vor Beginn der klinischen Prüfung durchgeführt, müssen als vergleichende Studien angelegt sein, so dass Unterschiede zwischen dem Referenzarzneimittel und dem biosimilaren Arzneimittel erkannt werden können. Nicht-vergleichende Studien, in welchen alleine die Wirkung des biosimilaren Arzneimittels festgestellt werden kann, sind nicht ausreichend. Studien zur pharmakologischen Charakterisierung umfassen In-vitro-Rezeptorbindungsstudien oder zellbasierte Assays (z. B. Bindung an Oberflächenmarker). In-vivo-Studien am Tier sollen die pharmakologische Wirkung (Pharmakodynamik) darstellen, welche einen Bezug zur klinischen Wirksamkeit hat. Pharmakokinetische Studien im Tier sollen neben einer vergleichenden Untersuchung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs im Blut bzw. Plasma auch die Untersuchung auf Antikörpertiter, Kreuzreaktivität der Antikörper und deren neutralisierende Kapazität umfassen.

Toxikologische Studien müssen die lokale Verträglichkeit des Fertigarzneimittels (i.v. bzw. i.m.) in einer Tierspezies untersuchen. Die Ergebnisse mindestens einer Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe über 28 Tage ist vorzulegen. Studien mit anderen Endpunkten (z. B. Reproduktionstoxizität, genotoxisches Potential, krebserzeugendes Potential) sind üblicherweise nicht durchzuführen.

Das in der klinischen Prüfung verwendete Arzneimittel soll dem Fertigarzneimittel entsprechen, das nach der Zulassung auf den Markt gebracht werden wird. Dies bedeutet, dass im Verlauf der klinischen Prüfung oder für das in den Verkehr bringen der Herstellungsprozess nicht geändert worden sein darf, es sei denn, es kann die Notwendigkeit überzeugend begründet werden und durch ausreichende Daten unterstützt werden, dass die Belege der klinischen Vergleichbarkeit auch für das geänderte Produkt verwendbar sind. Vergleichende pharmakokinetische Studien sind mit dem zuzulassenden und dem Referenzarzneimittel durchzuführen. Bei der Studienplanung soll insbesondere auch berücksichtigt werden, dass die Halbwertszeit ermittelt werden kann, um ggf. pharmakokinetische Auswirkungen der unterschiedlichen Glykosylierung von zuzulassendem und Referenzarzneimittel erfassen zu können. Unterschiedliche Halbwertszeiten können Unterschiede in der Dosierung (Dosishöhe oder Häufigkeit der Dosierung) erforderlich machen. Die pharmakodynamischen Effekte sollen in einer vergleichenden Studie mit dem Testprodukt und dem Referenzarzneimittel bei der Gruppe an Probanden bzw. Patienten durchgeführt werden, an welcher mögliche Unterschiede am besten beobachtet werden können.

Die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit sind für die verschiedenen Arzneimittel unterschiedlich hoch. Für rekombinantes humanes Insulin werden keine klinischen Prüfungen an Patienten gefordert; pharmakokinetische und -dynamische Studien sind ausreichend. Für Wachstumshormon und G-CSF ist eine vergleichende doppelblinde Studie in einer Indikation ausreichend. Im Falle von Wachstumshormon ist ein randomisiertes Parallelgruppendesign gefordert, während für G-CSF an das Design keine weiteren Anforderungen gestellt werden. Für Erythropoetin werden zwei doppelblinde Studien im randomisierten Parallelgruppendesign bei Patienten mit renaler Anämie gefordert. Die Immunogenität der biosimilaren Arzneimittel ist wegen der Erfahrungen mit der „pure red cell aplasia“, die mit dem Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Erythropoetin nach subkutaner Gabe von Epoetin alfa (Eprex<sup>®</sup> / Erypro<sup>®</sup>) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einhergeht, ein wichtiger Punkt, der abgeklärt werden muss. Hierzu gelten folgende Anforderungen: 1. Die Immunogenität muss stets beachtet und das Risiko separat in jeder Indikation betrachtet werden. 2. Um die Variabilität von Antikörperantworten zu erfassen, müssen Daten anhand einer ausreichenden Zahl von Patienten erhoben werden. Antikörpertests sollten stets Bestandteil klinischer Prüfungen sein. 3. Teststrategien erfordern eine detaillierte Analyse der beobachteten Immunantworten, einschließlich der pharmakokinetischen und -dynamischen Effekte. 4. Methoden zum Nachweis von Antikörpern müssen ausreichend sensitiv sein, um auch Antikörper mit niedrigem Titer und geringer Affinität nachweisen zu können. Wenn möglich sollten Standardmethoden angewendet werden. 5. Interferenzen von Antigenen müssen berücksichtigt werden. 6. Eine

unterschiedliche Immunantwort zwischen Test- und Referenzarzneimittel hat Auswirkungen auf Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit, zur Sicherheit und zu pharmakokinetischen Parametern des Testproduktes. 7. Häufigkeit und Wahl des Zeitintervalls der Probeentnahmen sollten begründet sein. 8. Antikörperbildungen, die durch Verunreinigungen im Rahmen des Herstellungsprozesses auftreten können, sind zu berücksichtigen.

Für die klinische Sicherheit und Pharmakovigilanz werden Sicherheitsdaten von einer ausreichenden Anzahl von Patienten gefordert, um das Nebenwirkungsprofil des Biosimilar und des Referenzarzneimittels darstellen zu können. Da es klar ist, dass Daten aus Studien vor der Zulassung nicht ausreichend sind, um alle sicherheitsrelevanten Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel zu identifizieren, sind Sicherheitsstudien nach der Zulassung obligatorisch. Der Pharmakovigilanzplan muss vor der Zulassung genehmigt und implementiert sein, um mit dem Monitoring direkt bei Zulassung beginnen zu können. Der Antragsteller ist aufgefordert, in einer Risikospezifikation mögliche Sicherheitsprobleme zu identifizieren, die aus dem Herstellungsprozess resultieren und unterschiedlich zu denen des Originalproduktes sind.

### **Zusammenfassende Darstellung von öffentlich zugänglichen Daten zu biosimilaren Arzneimitteln**

Der europäische Bewertungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) ist nach Zulassung durch die Europäische Kommission, basierend auf einem positiven Votum des Komitees für Arzneimittel in der Humanmedizin (CHMP) der EMEA, auf der EMEA-Webseite (20) abrufbar. Der Bewertungsbericht gibt eine Darstellung der zur Zulassung vorgelegten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers durch die Vertreter der Mitgliedsstaaten im Zulassungsausschuss wieder. Aus diesem Bewertungsbericht können Informationen über die zur Erlangung der Zulassung eingereichten Daten entnommen werden.

Als biosimilare Produkte sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Varianten des *Erythropoetins*, *Wachstumshormon* sowie *Filgrastim (G-CSF)*-haltige Arzneimittel europaweit zentral zugelassen worden.

Im Folgenden sollen die vorliegenden Informationen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit vorgestellt werden.



## *Erythropoetin-haltige Arzneimittel*

Für die biosimilaren biotechnologisch hergestellte Varianten der Erythropoetin enthaltenden Arzneimittel Abseamed<sup>®</sup> / Binocrit<sup>®</sup> / Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup> (INN: Epoetin alfa) lagen die Daten von 314 über ein Jahr behandelten Patienten vor, geprüft in den Indikationen Anämie aufgrund chronisch renaler Insuffizienz (Erwachsene), Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung sowie Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Für Silapo<sup>®</sup> / Retacrit (INN: Epoetin alfa) lagen die Daten von 1130 über ein Jahr behandelten Patienten, geprüft in zwei Indikationen (Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung sowie Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom) vor. Diese Zahlen sind zu vergleichen mit den Zahlen von Patienten bei Zulassung von biotechnologisch hergestellten Varianten der Erythropoetin enthaltenden Arzneimittel, die nicht als biosimilare Arzneimittel zugelassen wurden. Für Mircera<sup>®</sup> (INN: Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta) bildeten 1004 über ein Jahr behandelte Patienten, geprüft in einer einzigen Indikation, für Aranesp<sup>®</sup> / Nespo<sup>®</sup> (INN: Darbepoetin alfa) 1988 über ein Jahr behandelte Patienten, geprüft in einer einzigen Indikation, für Dynepo<sup>®</sup> (INN: Epoetin delta) 1308 über ein Jahr behandelte Patienten, geprüft in einer einzigen Indikation, und für NeoRecormon<sup>®</sup> (INN: Epoetin beta) 3396 über ein Jahr behandelte Patienten, geprüft in sechs Indikationen, die Basis für die Zulassung. Die Zahlen für die Zulassung von Eprex<sup>®</sup> / Erypo<sup>®</sup> sind nicht öffentlich zugänglich, da für diese Arzneimittel kein EPAR existiert. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich, wurden die verschiedenen Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel für unterschiedliche Indikationen zugelassen. Für die Arzneimittel, die biosimilar mit einem zugelassenen Referenzarzneimittel sind, wurden die Mehrzahl der Indikationen im Analogieschluss auf die klinischen Prüfungen mit dem Referenzarzneimittel zugelassen, wenn durch eine vergleichende Prüfung in einer Indikation eine therapeutische Äquivalenz (Nicht-Unterlegenheit) nachgewiesen worden war.

Für die Annahme, dass das immunogene Potential für die verschiedenen Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel unterschiedlich ist, gibt es keine Belege. Natürlich reicht eine Zahl von etwa 300 über ein Jahr behandelten Patienten nicht aus, um eine abschließende Bewertung vorzunehmen.

*Besonderes Augenmerk gilt der Frage der „pure red cell aplasia“.* Aus den der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Verfügung stehenden

Einzel Fallberichten sowie aus einer Literaturrecherche ergab sich, dass das Ereignis einer Antikörper-vermittelten „pure red cell aplasia“ (PRCA) nach subkutaner Gabe des Originalproduktes Eprex® / Erypro® (Epoetin alfa) 1998 aufgetreten war. Als Ursache waren Formulierungen des Arzneimittels ohne humanes Serumalbumin (HAS), subkutane Gabe sowie unbeschichtete Gummistopfen der das Arzneimittel enthaltenden Injektionsspritzen angeschuldigt worden. Im Jahr 2002 verlangten die Behörden in Europa, Australien, Singapur und Kanada, dass Eprex® / Erypro® Hämodialysepatienten nur noch intravenös gegeben werden darf. Ferner verwendeten die Hersteller nur noch Teflon beschichtete Stopfen für die vorgefüllten Spritzen. Fälle mit PRCA verringerten sich nach diesen Maßnahmen um 90 Prozent. Trotz dieser Maßnahmen enthält die bei der FDA geführte Sicherheitsdatenbank (safety database) seit 2002 Informationen zu 59 neuen Fällen mit Antikörper-assoziierten PRCA, meist nach subkutaner Epoetin alfa-Gabe (nicht biosimilare Arzneimittel) sowie Gabe von Darbepoetin, das kein HAS enthält. Auch in Deutschland sind solche Fälle aufgetreten. Die Datenbank der AkdÄ enthält spontan berichtete Fälle mit PRCA bzw. der Angabe Antikörper / Anämie (ohne Diagnose PRCA) unter allen zugelassenen Erythropoese-stimulierenden Arzneimitteln mit Ausnahme der biosimilaren Arzneimittel. Wegen der erst vor kurzem erfolgten Zulassung und des noch geringen Verbreitungsgrads ist es derzeit nicht möglich, eine definitive Aussage zur Immunogenität der biosimilaren Wirkstoffe zu machen. Daher sind die oben beschriebenen Sicherheitsstudien nach Zulassung unbedingt erforderlich, um frühzeitig zu bemerken, ob die biosimilaren Arzneimittel eine vergleichbare Immunogenität aufweisen wie die bisher verfügbaren Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel.

Aus den zur Verfügung stehenden Daten lässt sich jedenfalls kein besonderes Risiko von biosimilaren Erythropoetin enthaltenden Arzneimitteln ableiten, das ihrem therapeutischen Einsatz entgegensteht. Diese Einschätzung ergibt sich implizit aus der Tatsache, dass diese biosimilaren Arzneimittel zugelassen wurden, was besagt, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt ist und dem Zulassungsstandard entspricht. Allerdings ist für den verordnenden Arzt verwirrend, dass der identische biosimilare Wirkstoff unter verschiedenen Namen und von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen in den Verkehr gebracht wird. Abseamed®, Binocrit® und Epoetin alfa Hexal® enthalten identisch hergestelltes Epoetin alfa. Davon unterschiedlich ist das Epoetin zeta, welches unter den Handelsnamen Silapo® und Retacrit® in den Verkehr kommt und seinerseits identisch hergestellt ist. Hier ist aus Sicht der AkdÄ im Sinne der Arzneimittelsicherheit darüber nachzudenken, wie die Identität einerseits und die Nicht-Identität andererseits für den verordnenden Arzt transparent gemacht werden kann. Sollte bei einem Patienten unter einem Arzneimittel mit einem bestimmten Handelsnamen eine PRCA auftreten, wäre es verhängnisvoll, wenn dieser Patient nach Absetzen des

Arzneimittels, welches diese schwerwiegende UAW ausgelöst hat, daraufhin mit einem Arzneimittel mit einem anderen Handelsnamen behandelt würde in Unkenntnis darüber, dass dieses identisch ist mit dem Arzneimittel, welches die schwerwiegende UAW ausgelöst hat.

### *Wachstumshormon*

Die Bildung von Antikörpern spielt bei den Wachstumshormonen ebenfalls eine wichtige Rolle. Für die Analyse stehen die Daten aus den europäischen Bewertungsberichten von NutropinAq<sup>®</sup> (kein biosimilares Arzneimittel), Omnitrope<sup>®</sup> (biosimilares Arzneimittel zu Genotropin<sup>®</sup>) und Valtropin<sup>®</sup> (biosimilares Arzneimittel zu Humatrope<sup>®</sup>) zur Verfügung. Danach wurde NutropinAq<sup>®</sup> in vier Indikationen bei 606 Patienten über ein Jahr, Omnitrope<sup>®</sup> bei 181 Patienten in einer Indikation über ein Jahr und Valtropin<sup>®</sup> bei 127 Patienten in zwei Indikationen über ein Jahr untersucht (siehe Tabelle 2). Daten zu den Referenzarzneimitteln Genotropin<sup>®</sup> und Humatrope<sup>®</sup> sind öffentlich nicht verfügbar. Aus den vergleichenden Untersuchungen zur Antikörperbildung ergeben sich jedoch zwischen den biosimilaren Arzneimitteln und den Referenzarzneimitteln keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bemerkenswert ist, dass NutropinAq<sup>®</sup> doch in einem erheblichen Umfang zu Antikörpern gegen Wachstumshormon führt. Die klinischen Unterlagen lassen aber darauf schließen, dass diese nicht neutralisierend wirken, da es zu keinen Verzögerungen im Wachstum trotz Antikörperbildung kommt (21). Bemerkenswert ist, dass die zwei zu unterschiedlichen Referenzarzneimitteln biosimilaren Arzneimittel Omnitrope<sup>®</sup> und Valtropin<sup>®</sup> in unterschiedlichen Indikationen zugelassen sind, abhängig von den Indikationen des Referenzarzneimittels. Die Mehrzahl der zugelassenen Indikationen wurde für die biosimilaren Arzneimittel nicht durch eine Wirksamkeitsprüfung belegt, sondern erfolgte durch Extrapolation aus den zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels.

### *Filgrastim*

Vier mit dem Arzneimittel Neupogen<sup>®</sup> biosimilare Arzneimittel (Biograstim<sup>®</sup>, Ratiograstim<sup>®</sup>, Filgrastim ratiopharm<sup>®</sup> und Tevagrastim<sup>®</sup>) wurden am 15. September 2008 zugelassen. Alle vier Arzneimittel enthalten den identischen biosimilaren Wirkstoff (Filgrastim), der die 174 Aminosäure enthaltende Isoform B darstellt, und einen N-terminalen Methioninrest enthält, der nicht in dem natürlichen menschlichen G-CSF vorkommt. Das in Biograstim<sup>®</sup>, Ratiograstim<sup>®</sup>, Filgrastim ratiopharm<sup>®</sup> und Tevagrastim<sup>®</sup> vorkommende Filgrastim ist im Gegensatz zum natürlichen menschlichen G-CSF nicht am Threonin (in Position 133) glykosyliert.

Von den zugelassenen fünf Indikationen ist lediglich eine durch eine konfirmatorische klinische Studie belegt (siehe Tabelle 3). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit mit dem primären Endpunkt „Dauer der schweren Neutropenie“ bei Patientinnen mit Brustkrebs unter einer Chemotherapie mit Docetaxel und Doxorubicin nachgewiesen. Vier der zugelassenen Indikationen wurden für diese biosimilaren Arzneimittel nicht durch eine Wirksamkeitsprüfung belegt, sondern für diese Indikationen wurde die Zulassung in Analogie zum Referenzarzneimittel erteilt.

Die Sicherheit der Anwendung konnte anhand der Daten von 356 Patienten unter Behandlung mit biosimilarem Filgrastim analysiert werden. Davon traten in einem Fall unter biosimilarem Filgrastim neutralisierende Antikörper auf, während kein Fall unter den 134 Patienten, die Neupogen® erhielten, beobachtet wurde. Zwischen 1,2 und 2,2 % der Patienten hatten in den verschiedenen Studien allergische Reaktionen. Zwischen dem biosimilaren Filgrastim und Neupogen® ergaben sich keine Unterschiede. Ebenso verhielt es sich mit anderen arzneimittelbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Insofern sind derzeit keine Hinweise zu Unterschieden in der Sicherheit der Anwendung gegeben.

Die Arzneimittel Neulasta® und Neupopeg® (INN: Pegfilgrastim) sind keine biosimilaren Arzneimittel. Daher beschränkt sich die Zulassung auf die Indikation, die in der klinischen Prüfung untersucht wurde (siehe Tabelle 3).

#### *Interferon alpha und Insulin*

Obwohl es für rekombinantes Interferon alpha eine entsprechende Leitlinie gibt, ist derzeit noch kein biosimilares Produkt auf dem europäischen Markt. Das gleiche gilt für rekombinantes humanes Insulin.

### **Empfehlungen für die Behandlung mit biosimilaren Arzneimitteln**

Biosimilare Produkte sind Arzneimittel eines neuen Herstellers, die als arzneilich wirksamen Bestandteil ein Protein enthalten, welches mittels rekombinanter Technologie hergestellt wird und strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) sowie in der pharmakologischen Wirkung am Rezeptor identische Wirkungen mit einem Originalprodukt (Referenzarzneimittel) besitzt. Wegen des Zusammenhangs zwischen Herstellungsprozess, der für jeden Hersteller eines biosimilaren Arzneimittels unterschiedlich ist, und der strukturellen Charakteristik des arzneilich wirksamen Bestandteils können derartige Arzneimittel nicht strukturell identisch sein. Hier liegt ein Unterschied zu den Generika, deren arzneilich wirksamer Bestandteil

identisch ist. Die derzeit verfügbaren analytischen Techniken sind nicht in der Lage, die komplexen dreidimensionalen Strukturen der komplexen Proteine von biosimilaren Wirkstoffen und den dazu gehörenden Originalprodukten so detailliert zu untersuchen, dass alle biologischen und klinischen Eigenschaften vorausgesagt werden können, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bestimmen. Insofern könnte man biosimilare Arzneimittel eher wie Arzneimittel aus einer pharmakologisch definierten Arzneimittelklasse (z. B. Betablocker) betrachten. Sie verfügen über den gleichen Angriffspunkt und den gleichen Wirkmechanismus, sind strukturell ähnlich, aber nicht identisch.

Entsprechend dieser Unterschiede zwischen Generika und biosimilaren Produkten wird für die Zulassung von biosimilaren Nachfolgeprodukten die Vorlage von Ergebnissen nicht nur zur Prüfung der pharmazeutischen Qualität, deren Kontrolle sowie der Sicherung für den Herstellungsprozess, sondern auch die Ergebnisse von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen sowie randomisierten kontrollierten Studien mit Vergleich gegen das Referenzarzneimittel gefordert.

Während die Anforderungen an die biopharmazeutische Qualität und pharmakologische und toxikologische Studien für alle biosimilaren Produkte gleich sind, variieren die Anforderungen für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für unterschiedliche Arzneimittelklassen. Derzeit gibt es auf europäischer Ebene ausgearbeitete Leitlinien für die pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung von rekombinantem humanen Erythropoetin, von rekombinantem humanen G-CSF, von rekombinantem Wachstumshormon, von rekombinantem Humaninsulin und einen Entwurf für rekombinantes Interferon alpha. Die Zulassung von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen, G-CSF und Wachstumshormon erfordert den Beleg für die Wirksamkeit mittels unabhängiger konfirmatorischer klinischer Prüfungen im Vergleich gegen das Originalprodukt. Die Anforderung, in einer Indikation kontrollierte klinische Studien durchzuführen, bedeutet, dass bei Zulassung etwa 300 Patienten exponiert waren. Die Anforderungen an die Zulassung von Humaninsulin ähneln denen von Generika. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Charakterisierung des Humaninsulins wegen seines vergleichsweise geringen Molekulargewichts und einfachen Proteinstruktur in größerem Umfang gelingt als die von z. B. Erythropoetin und G-CSF. Der Nachweis der Wirksamkeit in einer Indikation wird für die Erteilung der Zulassung in allen Indikationen des Referenzarzneimittels als ausreichend erachtet.

Zu jeder Erteilung einer Zulassung von biosimilaren Produkten gehört die Verpflichtung, Studien nach Zulassung durchzuführen, die Aussagen zur Sicherheit auch nach längerer Anwendung erlauben (Risk Management Plan).

Aus Sicht der AkdÄ wird der therapeutische Einsatz von biosimilaren Arzneimitteln so beurteilt, dass aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung die für notwendig

gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorhanden sind. Daher können biosimilare Arzneimittel bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie ein Originalprodukt. Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Originalprodukt auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. Der Patient muss unbedingt in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse, bei dem das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt ist.

**Tabelle 1: Patientenzahlen und Indikationen bei Zulassung verschiedener Arzneimittel, die Erythropoetine enthalten (entsprechend dem jeweiligen europäischen Bewertungsbericht (EPAR)).**

Abseamed<sup>®</sup> / Binocrit<sup>®</sup> / Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup> einerseits und Silapo<sup>®</sup> / Retacrit andererseits sind biosimilare Arzneimittel, die Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta enthalten. Die pharmazeutischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Unterlagen von Abseamed<sup>®</sup> / Binocrit<sup>®</sup> / Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup> sind identisch, während andere identische Unterlagen für Silapo<sup>®</sup> und Retacrit vorgelegt wurden.

<b>Handelsname</b>	<b>Indikation</b>	<b>Anzahl Patienten insgesamt</b>	<b>Anzahl Patienten mit 12-monatiger Behandlung</b>
<i>Neorecormon<sup>®</sup></i> <i>(Epoetin beta)</i>	Anämie aufgrund chronisch renaler Insuffizienz (Erwachsene).	1634	1040
	Anämie aufgrund chronisch renaler Insuffizienz (Kinder).	167	126
	Autologe Blutspende (elektiver chirurgischer Eingriff).	308	n.a.
	Prävention der Anämie bei vorzeitiger Geburt.	146	n.a.
	Prävention und Behandlung der Anämie bei Patienten mit soliden Tumoren (behandelt mit einer Platin-basierter Chemotherapie).	142	0
	Behandlung der Anämie bei Patienten mit lymphoiden malignen Erkrankungen.	999	0
	Gesamt	3396	1166

<b>Handelsname</b>	<b>Indikation</b>	<b>Anzahl Patienten insgesamt</b>	<b>Anzahl Patienten mit 12-monatiger Behandlung</b>
<i>Aranesp® / Nespo®</i> ( <i>Darbepoetin alfa</i> )	Anämie aufgrund chronisch renaler Insuffizienz (Erwachsene).	1988	896
	Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.	349	0
	Gesamt	2337	896
<i>Dynepo® (Epoetin delta)</i>	Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten. Kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.	1308	478
	Gesamt	1308	478
<i>Mircera® (Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta)</i>	Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Mircera® wurde bei anderen Indikationen nicht belegt.	1004	757
	Gesamt	1004	757



Handelsname	Indikation	Anzahl Patienten insgesamt	Anzahl Patienten mit 12-monatiger Behandlung
<i>Silapo<sup>®</sup> / Retacrit (Epoetin zeta)</i>	Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung. Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind.	922	745
	Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes (beispielsweise kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.	208	0
	Retacrit kann zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm eingesetzt werden.	0	0
	Gesamt	1130	745

Handelsname	Indikation	Anzahl Patienten insgesamt	Anzahl Patienten mit 12-monatiger Behandlung
<p><i>Abseamed<sup>®</sup> / Binocrit<sup>®</sup> / Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup> (Epoetin alfa)</i></p>	<p>Anämie aufgrund chronisch renaler Insuffizienz (Erwachsene).            Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung.            Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind.</p>	314	211
	<p>Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes (beispielsweise kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.</p>	0	0
	<p>Zur Reduktion von Fremdblut kann Abseamed<sup>®</sup> vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff bei Erwachsenen ohne Eisenmangel angewendet werden, bei denen ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen zu erwarten ist.</p>	0	0
	Gesamt	314	211

**Tabelle 2: Patientenzahlen und Indikationen bei Zulassung verschiedener Arzneimittel, die Wachstumshormon enthalten (entsprechend dem jeweiligen europäischen Bewertungsbericht (EPAR)).**

Omnitrope® (Somatotropin) biosimilares Produkt zu Genotropin®, Valtropin® (Somatotropin) biosimilares Produkt zu Humatrope®.

<b>Handelsname</b>	<b>Indikation</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anzahl Patienten behandelt über 12 Monate</b>	<b>Anzahl Patientenjahre</b>
<i>NutropinAq</i> ®	Wachstumsstörung durch unzureichende Sekretion von Wachstumshormon.	231	231	902
	Wachstumsstörung infolge eines Ullrich-Turner-Syndroms.	108	108	
	Wachstumsstörung infolge einer chronischen Niereninsuffizienz.	158	158	312
	Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel.	127	43	127

Handelsname	Indikation	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten behandelt über 12 Monate	Anzahl Patientenjahre
<i>Omnitrope</i> <sup>®</sup>	Wachstumsstörung durch unzureichende Sekretion von Wachstumshormon.	181	139	42
	Wachstumsstörung infolge eines Ullrich-Turner-Syndroms.	0		
	Wachstumsstörung infolge einer chronischen Niereninsuffizienz.	0		
	Wachstumsstörung bei kleinwüchsigen Kindern / Jugendlichen als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age) die bis zum Alter von vier Jahren oder später kein Aufholwachstum zeigten.	0		
	Prader-Willi-Syndrom (PWS), zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung. Die Diagnose des PWS sollte durch geeignete genetische Tests bestätigt sein.	0		
	Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel.	0		
<i>Valtropin</i> <sup>®</sup>	Wachstumsstörung durch unzureichende Sekretion von Wachstumshormon.	98	88	
	Wachstumsstörung infolge eines Ullrich-Turner-Syndroms.	29	29	
	Wachstumsstörung infolge einer chronischen Niereninsuffizienz.	0		
	Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel.	0		

**Tabelle 3: Patientenzahlen und Indikationen bei Zulassung verschiedener Arzneimittel, die Filgrastim enthalten (entsprechend dem jeweiligen europäischen Bewertungsbericht (EPAR)).**

<b>Handelsname</b>	<b>Indikation</b>	<b>Anzahl behandelter Patienten</b>	<b>Anzahl Patienten mit mehr als dreimonatiger Behandlung</b>
Neulasta® / Neupopeg®	Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom).	416	355
	Gesamt	416	355

Handelsname	Indikation	Anzahl behandelter Patienten	Anzahl Patienten mit mehr als dreimonatiger Behandlung
Biograstim <sup>®</sup> , Ratiograstim <sup>®</sup> , Filgrastim ratiopharm <sup>®</sup> , Tevagrastim <sup>®</sup>	Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom).	140	n.a.
	Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht.	0	0
	Zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen.	0	0
	Zur Langzeitbehandlung von Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von $\leq 0,5 \times 10^9/l$ sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.	0	0
	Zur Behandlung von andauernder Neutropenie (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.	0	0
	Weitere Sicherheitsstudien		
		223	n.a.
Gesamt		363	

## Literatur

1. Gleiter CH, Gundert-Remy U: Bioinequivalence and drug toxicity. How great is the problem and what can be done? *Drug Saf* 1994; 11: 1-6.
2. World Health Organization: Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series 2006; No. 937: 347-390.
3. Anlauf M, Böger RH, Eschenhagen T, et al.: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2008* 5179. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
4. Schellekens H: Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 797-799.
5. EMEA: Omnitrope<sup>®</sup> : European Public Assessment Report (scientific discussion, 23.04.2008): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Omnitrope/060706en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
6. FDA: Omnitrope (somatropin [rDNA origin]). Questions and answers. May 30, 2006: <http://www.fda.gov/CDER/drug/infopage/somatropin/qa.htm>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
7. Declerck PJ: Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. *Drug Saf* 2007; 30: 1087-1092.
8. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H: The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411-419.
9. Nowicki M: Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 267-272.
10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH harmonised tripartite guideline. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Q5E. Current Step 4 version, 18 November 2004: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1196.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH harmonised tripartite guideline. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. Q6B. Current Step 4 version, 10 March 1999: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA432.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
12. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. London, 30 October 2005: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
13. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Draft: Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. London, 24 January 2007: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706en.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
14. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. London, 19 July 2007: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/10169506enfin.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
15. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. London, 22 February 2006: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
16. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 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 erythropoietins.

- EMA/CHMP/BMWP/94526/2005. London, 22 March 2006:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.
17. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 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. London, 22 February 2006:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>. Zuletzt geprüft: 29.10.2008 2008.
18. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Annex to guideline on similar biological 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. London, 22 February 2006: <http://www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/bmwp/9452805en.pdf>. Zuletzt geprüft: 29. Oktober 2008.
19. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 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 human soluble insulin. EMA/CHMP/BMWP/32775/2005. London, 22 February 2006:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf>. Zuletzt geprüft: 29. Oktober 2008.
20. EMA: EPARs for authorised medicinal products for human use:  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>. Zuletzt geprüft: 29. Oktober 2008.
21. EMA: NutropinAq<sup>®</sup>: European Public Assessment Report (scientific discussion, 16.07.2008):  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nutropinaq/437400en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2008.