

„Sicherheitsstandards für Biosimilars in europäischen und US-amerikanischen Leitlinien Vergleich und Ermittlung von Verbesserungspotenziale“ Marelene Schulzensohn und : Prof. Dr. Harald G. Schweim

Abstract: What safety relevant standards are established for biotechnology-derived biosimilar products in both the European Union (EU) and the USA? And, is there potential to improve the current safety standards? The applicable scientific guidance documents for Biosimilars issued by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) were analyzed and compared with respect to their safety requirements. The guidance documents were found to have very similar grade of regulation and scientific content. The identified differences are related to the overall regulatory requirements, the clinical safety requirements and quality considerations. Within these sectors the primary areas for improvement in the both regions (EU and USA) were identified. Although the regulatory approach and the scientific contents of the analyzed biosimilars guidance documents are very similar the identified differences could influence the safety of Biosimilars. **Abstrakt:** Welche Sicherheitsstandards sind für biotechnologisch hergestellte Biosimilars in der Europäischen Union (EU) und in den USA etabliert und, können diese verbessert werden? Die für Biosimilars relevanten wissenschaftlichen Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) wurden unter dieser Fragestellung analysiert und verglichen mit folgendem Ergebnis: Der wissenschaftliche Inhalt sowie der Regulierungsgrad der vergleichenden Leitlinien ist in beiden Regionen (EU und USA) sehr ähnlich. Die identifizierten Unterschiede betreffen die allgemeinen regulatorischen Anforderungen und die Anforderungen an die klinische Sicherheit sowie Qualitätsaspekte. In diesen Bereichen finden sich auch die primären Verbesserungspotentiale. Obgleich der regulatorische Ansatz und der wissenschaftliche Inhalt der analysierten Leitlinien sehr ähnlich sind, könnten die identifizierten Unterschiede die Sicherheit von Biosimilars beeinträchtigen.

Keywords: Biosimilars, Sicherheitsstandards, Marktzulassung, monoklonale Antikörper, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, Verbesserungspotential

Einleitung: Innovative biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika) wie monoklonale Antikörper und rekombinante Proteinprodukte haben das Potential die Lebensqualität von Patienten signifikant zu verbessern. Während die ersten Patente der originalen Vorreiterprodukte auslaufen, befinden sich biologisch ähnliche Produkte (Biosimilars) im Marktzulassungsprozess, um gegen die Originalprodukte in den Wettbewerb zu treten. Da der Wirkstoff eines Biosimilars aufgrund dessen Komplexität und Struktur nur eine Version des Originalwirkstoffes sein kann, handelt es sich um einen zwar biologisch ähnlichen, aber nicht biologisch identischen Wirkstoff [1]. Damit ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel die Marktzulassung erhält, müssen Nachweise für dessen Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität erbracht werden. Für Biosimilars muß zusätzlich die biologische Ähnlichkeit zu einem Referenzprodukt, einem biotechnologisch hergestellten Originalprodukt, bewiesen werden. Die allgemeinen, die nichtklinischen und klinischen Anforderungen an die Zulassung von Biosimilars sowie qualitätsrelevante Betrachtungen dazu, sind in den wissenschaftlichen Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), für die Europäische Union, und den Leitlinien

die pharmazeutische
industrie

pharmind

- Forum der Pharma-Industrie für alle Themen des Gesundheits- und Arzneimittelwesens sowie für wissenschaftlich-technische Aspekte.
- Mitteilungsorgan der Verbände der Pharma-Industrie in Deutschland, Österreich und in der Schweiz.
- Forum of the pharmaceutical industry covering all themes of health care and public health affairs as well as scientific-technical aspects.
- Bulletin of the associations of the pharmaceutical industry in Germany, Austria and Switzerland.

der „Food and Drug Administration“ (FDA), für die USA, beschrieben. Doch welche Sicherheitsstandards sind in den Leitlinien der beiden Regionen (EU und USA) etabliert und, können diese weiter verbessert werden? Diese Arbeit analysiert die relevanten Leitlinien und zeigt Potentiale für die Verbesserung von Sicherheitsstandards bei Biosimilars auf.

2 Material und Methoden

Die aktuellen wissenschaftlichen EMA- und FDA Leitlinien für Biosimilars wurden im Hinblick auf die Anforderungen an die Sicherheit dieser Arzneimittel verglichen und auf mögliche Verbesserungspotentiale analysiert.

Die analysierten Leitlinien adressieren die folgenden vier Kategorien von Sicherheitsstandards: (1) Allgemeine sicherheitsrelevante regulatorische Anforderungen; (2) Nichtklinische Sicherheitsanforderungen; (3) Klinische Sicherheitsanforderungen und (4) Qualitätsbezogene sicherheitsrelevante Betrachtungen.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Vergleichs der allgemeinen sicherheitsrelevanten regulatorischen Anforderungen

Biologische Arzneimittel sind in der Europäischen Union (EU) und in den USA sehr ähnlich definiert. Beide, die europäischen und die US-amerikanischen Definitionen, verweisen auf die biologische und lebende Ursprungsquelle biologischer Arzneimittel und die daraus resultierende Komplexität und Struktur dieser Produkte, die eine gründliche strukturelle und funktionelle Charakterisierung der Produkteigenschaften erfordert. Dass eine vollständige Charakterisierung biologischer Arzneimittel für gewöhnlich nicht erreicht wird, wird von beiden Behörden, der EMA und der FDA, anerkannt [2] [3]. Während in der EU monoklonale Antikörper und rekombinante Proteinprodukte als biologische Arzneimittel definiert sind, werden diese Produkte in 21 CFR 601.2(c)(1) des US „Code of Federal Regulations“ (CFR) einer speziellen Kategorie von biologischen Produkten zugeordnet [4]. Für diese spezielle Kategorie entfallen die Anforderungen aus CFR §§ 600.10(b) und (c), 600.11, 600.12, 600.13, 610.53, sowie 610.62 [4]. Innerhalb der EU ist das Zentrale Zulassungsverfahren das für biotechnologisch hergestellte biologisch ähnliche Arzneimittel geltende Genehmigungsverfahren. Das US-amerikanische Pendant für die meisten der biotechnologisch hergestellten Biosimilars ist die im Titel 42 des „United States Code“ (USC) §262(k) etablierte „Biologics License Application“ [5]. In den beiden, recht ähnlichen Zulassungsverfahren, ist für biotechnologisch hergestellte biologisch ähnliche Arzneimittel die Einreichung eines umfassenden, vollständigen Arzneimitteldossiers mit klinischen Daten und Vergleichbarkeitsdaten erforderlich. Während in den USA die Erzeugung klinischer Daten im Rahmen einer „Investigational New Drug application“ (IDE) [6] durchgeführt wird und damit Bestandteil der Zulassung durch die FDA ist, ist der regulatorische Ansatz in der EU ein anderer. Hier startet der Zulassungsprozess erst mit der Einreichung des Zulassungsdossiers bei der EMA. Im Gegensatz zur EMA, wird die FDA somit bereits frühzeitig in die Entwicklung eines biotechnologisch hergestellten biologisch ähnlichen Arzneimittels einbezogen. Außerdem ist die Regulierung klinischer Studien in der EU noch Sache der EU-Mitgliedsstaaten, es existiert bisher noch kein zentralisierter, mit dem den USA vergleichbarer Ansatz. Ein solcher ist mit in Kraft treten der neuen EU-Verordnung über klinische Prüfungen „REG (EU) No. 536/2014“ [7] im Jahr 2018 vorgesehen [8]. Sowohl in der EU als auch in den USA bezieht man sich bei der Definition des Begriffes „Biosimilar“ auf die Ähnlichkeit zu einem Referenzprodukt. Während in der EU, wie in der EMA Leitlinie für biologisch ähnliche Produkte [3] dargelegt, die Ähnlichkeit zum Referenzprodukt auf qualitativer-, biologischer-, sicherheits- und wirksamkeitsbezogener Ebene etabliert werden muss, fordern die US Regularien die Etablierung einer sehr hohen biologischen Ähnlichkeit zum Referenzprodukt bezüglich der Merkmale Sicherheit, Reinheit und Wirkstoffgehalt. Dabei wird in den US Regularien die erforderliche sehr hohe Ähnlichkeit zum Referenzprodukt mit der „...Abwesenheit von klinisch bedeutsamen Unterschieden...“ [9] zwischen den beiden vergleichenden Arzneimitteln definiert. Die Anforderungen an das Referenzprodukt sind in der EU und den

USA sehr ähnlich. Beide Regionen erlauben den Produktvergleich mit einem nicht in der EU bzw. nicht in den USA zugelassenen Referenzprodukt im Rahmen von nichtklinischen Studien, vorausgesetzt, das Referenzprodukt ist in einem Land zugelassen, welches ähnliche regulatorische und wissenschaftliche Anforderungen an die Zulassung hat, wie die in der EU und den USA gängigen Verfahren. Bei Verwendung von nicht-EU- / nicht-US- zugelassenen Referenzprodukten, ist die Erzeugung und Einreichung von verlässlichen Brückendaten notwendig, die die drei beteiligten Produkte (Referenzprodukt, Biosimilar und nicht-EU- / nicht-US Referenzprodukt) auf Datenebene miteinander verbinden und eine Vergleichbarkeit ermöglichen. Im Gegensatz zur EU, besteht in den USA für Biosimilars die Möglichkeit die Überprüfung und den Erhalt eines Austauschbarkeitsstatus für das Biosimilar bei der FDA zu beantragen [10]. Dieser Austauschbarkeitsstatus ermöglicht es, dass in der Apotheke das Originalprodukt durch das zugelassene biologisch ähnliche Produkt ersetzt werden kann [11]. Über die Anforderungen die mit der Austauschbarkeit verbunden sind, wie z.B. das Informieren des Arztes und / oder des Patienten, entscheidet jeder US-Bundesstaat bei Implementierung des Gesetzes individuell. In der EU sind Entscheidungen zur Austauschbarkeit Sache der EU Mitgliedsstaaten. Die EMA hat diesbezüglich keine Entscheidungsgewalt und eine europäische Gesetzesgrundlage zur Austauschbarkeit existiert nicht [12]. Durch das Fehlen einer zentralen europäischen Entscheidung zur Austauschbarkeit von Biosimilars durch die EMA und den daraus resultierenden nationalen Entscheidungen mit den unterschiedlichen zugrundeliegenden Kriterien könnten Marktüberwachungsmaßnahmen negativ beeinträchtigt werden. Bezüglich der Verschreibungsinformationen für Biosimilars kann weder die EU noch die USA eine finale Lösung präsentieren. Die *“Directive 2012/52/EU”* [13] fordert für biologische Originalprodukte die Angabe des Markenname anstelle des internationalen Freinamens (INN) etabliert jedoch keine Anforderungen für Biosimilars. In den USA sind die Anforderungen an die Verschreibungsinformationen für biologische Arzneimittel die gleichen wie für alle anderen Arzneimittel auch. Entweder wird der Markenname oder der internationale Freiname angegeben [14]. Das birgt in beiden Regionen das Risiko für Verschreibungsfehler und Verwechslungen. Während der Zeitraum der Marktexklusivität in den USA 12 Jahre beträgt [10], sind es in der EU für durch das Zentrale Verfahren zugelassene biologische Arzneimittel 10 Jahre [15]. Dadurch stehen Biosimilars den Patienten in der EU zwei Jahre früher zur Verfügung als in den USA, allerdings auch mit zwei Jahren weniger Markt- und Pharmakovigilanzdaten des Referenzproduktes. Die Namengebung und Kennzeichnung von Biosimilars ist in beiden Regionen (EU und USA) nicht final gelöst. Während die FDA zum Thema Kennzeichnung von austauschbaren Biosimilars bereits die Öffentlichkeit einbezieht [16], hat die World Health Organization (WHO) kürzlich einen Vorschlag zur Namengebung von biologischen Originalprodukten veröffentlicht, der Biosimilars aber nicht miteinbezieht [17]. In der EU ist die Verwendung einer anderen Formulierung und / oder Behälter- und / oder Verschlusssystem als das des Referenzproduktes für Biosimilars gestattet, sofern deren mögliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit auf das Produkt adäquat begründet werden [18]. Die EMA stellt in ihrer Leitlinie über Qualitätsaspekte keine Informationen zu gegebenenfalls notwendigen zusätzlichen Untersuchungen, z.B. zur Untersuchung von Auslaugungsprodukten zur Verfügung. Generell soll der Antragsteller für jede gewählte Formulierung des Wirkstoffes unter Berücksichtigung der allgemeinen Anforderungen zur Prüfung einer Formulierung, die Eignung dieser in Bezug auf Stabilität, Kompatibilität, Aktivität, Stärke und Integrität nachweisen. Die FDA akzeptiert ebenfalls Abweichungen in der Formulierung des Biosimilars vom Referenzprodukt, sofern der Antragsteller nachweist, dass das Biosimilar biologisch sehr ähnlich ist und keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Merkmale Sicherheit, Reinheit und Wirkstoffgehalt bestehen. Unterschiede im Design des Behälterverschluss - oder des Abgabesystems sind akzeptabel, wenn durch geeignete Studien, wie die Untersuchung von Auslaugungsprodukten, Stabilitäts- und Leistungsstudien, der Nachweis erbracht wird, dass die Abweichungen mit der vorgesehenen Formulierung vereinbar sind und zudem die grundsätzlichen Anforderungen an die Biosimilarität nicht beeinträchtigt werden [10]. Für austauschbare Biosimilars sind die Regularien strikter. Die FDA begutachtet hier zusätzlich, ob Abweichungen vom Referenzprodukt bzgl. des Abgabesystems

oder des Behälters des Biosimilars die Arbeitsweise, signifikante Designmerkmale, etc., beeinträchtigt und behält sich vor weitere Leistungsdaten für abweichende Abgabesysteme anzufordern [10].

Eine pädiatrische Bewertung von Biosimilars ist nach geltenden EU-Regularien nicht notwendig, da die Grundlage der Zulassung von Biosimilars die Darlegung der Vergleichbarkeit ist [19]. Dies steht im Kontrast zu den Anforderungen der FDA nach denen die pädiatrische Bewertung nur für jene Biosimilars entfällt, die bei Zulassung auch den Austauschbarkeitsstatus beantragen und auch erhalten [10]. Es gibt keine wesentlichen Unterschiede in den regulatorischen Empfehlungen bezüglich der Pharmakovigilanzaktivitäten zwischen den beiden Regionen. Im Vergleich zur FDA Leitlinie die die wissenschaftlichen Betrachtungen beim Nachweis der Biosimilarität betrachtet [20] stellt die EMA Leitlinie zur Immunogenitätsbewertung von biotechnologisch hergestellten Produkten [21] ausführliche Informationen zum Inhalt des Risikomanagementplanes (RMP) hinsichtlich der Immunogenität zur Verfügung. Für monoklonale Antikörper (mAbs) empfiehlt die EMA Leitlinie die zukünftigen Entwicklungen hinsichtlich der Substitution von potentiell austauschbaren biologisch ähnlichen mAbs auf nationaler Ebene zu verfolgen und dies im RMP zu adressieren.

Insgesamt sind Menge und Geltungsbereich der betrachteten Leitlinien und Regularien sehr ähnlich und behandeln die gleichen Themen. Es bestehen einige wenige Unterschiede in den globalen sicherheitsrelevanten regulatorischen Anforderungen zwischen den beiden Regionen, obwohl auch hier die meisten Punkte ähnlich adressiert sind. Die Einschränkungen und unterschiedlichen Anforderungen an zusätzliche Prüfungen bei erlaubten Abweichungen vom Behälter / Verschlusssystem des Referenzproduktes zu dem für das Biosimilar könnte die Sicherheit von Biosimilars in der EU negativ beeinflussen. Die Verwendung eines nicht in der EU bzw. nicht in den USA zugelassenen Referenzproduktes könnte die Sicherheit von Biosimilars in den beiden Regionen negativ beeinflussen. Der ähnliche Ansatz zum Einsatz eines nicht-EU- / nicht-US Referenzproduktes bietet zwar den Vorteil, dass im Zulassungsprozess ein Produktentwicklungsprogramm für beide Regionen angewendet werden könnte, jedoch besteht auch die Gefahr der Verfälschung sicherheitsrelevanter Daten durch mögliche Verzerrungen (Bias) in den Brückendaten. Die Anzahl und Art der wissenschaftlichen FDA und EMA Leitlinien für Biosimilars sind in beiden Regionen nunmehr sehr ähnlich, nachdem die FDA verzögert auf die Entwicklungen in diesem Sektor reagierte und relevante wissenschaftliche Leitlinien erst spät bereitgestellt wurden.

3.2 Ergebnisse des Vergleichs der nichtklinischen Sicherheitsanforderungen

Um die biologische Ähnlichkeit zwischen dem Referenzprodukt und dem Biosimilar darzulegen, sind sowohl laut EMA als auch laut FDA umfangreiche vergleichende Tests nach dem aktuellen Stand der Technik notwendig, in denen die physikochemischen und biologischen Produkteigenschaften ermittelt werden. Zur Generierung der Vergleichbarkeitsdaten empfehlen die EMA und die FDA einen schrittweisen Ansatz der ein strukturiertes und gut vergleichbares Testprogramm ermöglicht. Toxizitäts- und Immunogenitätsdaten aus Tierversuchen werden im Rahmen der Vergleichbarkeitsstudien im Allgemeinen als nicht sinnvoll angesehen. Ebenso sind nichtklinische sicherheitspharmakologische Studien, Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien sowie Karzinogenitätsstudien in beiden Regionen nicht erforderlich. Die regulatorischen Behörden beider Regionen erkennen allerdings an, dass Immunogenitätsdaten aus Tierversuchen bei der Interpretation von In-Vivo Tierversuchen oder bei der Beurteilung von Unterschieden im Herstellungsprozess hilfreich sein können. Die FDA Leitlinie die die wissenschaftlichen Betrachtungen beim Nachweis der Biosimilarität erörtert gibt mehr Informationen zum *“totality-of-evidence”* Ansatz [20], einem Ansatz, bei dem die Gesamtheit der Vergleichbarkeitsdaten zwischen Referenzprodukt und biologisch ähnlichen Produkt, zum Nachweis der Biosimilarität herangezogen werden, sowie zur strukturellen Analyse, als die vergleichbare Biosimilars Leitlinie der EMA [3]. Im Gegensatz zur o.g. FDA Leitlinie [20] die die relevanten Informationen zur strukturellen Untersuchung der Produkteigenschaften nebst Qualitätsbetrachtungen adressiert, diskutiert die EMA das Thema in zwei Leitlinien, der Qualitätsleitlinie und der Leitlinie zu den klinischen und nichtklinischen Aspekten [18] [22]. Insgesamt ist der Geltungsbereich der Regularien sehr ähnlich unter Abdeckung

dergleichen Themen. Zu den nichtklinischen Anforderungen für biologisch ähnliche monoklonale Antikörper hat die FDA im Gegensatz zur EU noch keine gesonderte Leitlinie veröffentlicht.

3.3 Ergebnisse des Vergleichs der klinischen Sicherheitsanforderungen

Die EMA und die FDA empfehlen einen schrittweisen Ansatz für die Durchführung klinischer Testungen. In Bezug auf das Testprogramm, sind die Testschritte und deren Reihenfolge in der EU und den USA gleich. Das Testprogramm beginnt mit Pharmakokinetischen (PK) / Pharmakodynamischen (PD) Studien und beinhaltet Untersuchungen zur Immunogenität, gefolgt von Sicherheits- und / oder Wirksamkeitsstudien sowie, wenn notwendig, von bestätigenden PK / PD- Versuchen. Der Bewertungsansatz der klinischen Daten ist dergleiche wie der für die nichtklinischen Daten: die Gesamtheit der Vergleichsbarkeitsdaten muß die Biosimilarität zwischen den vergleichenden Produkten nachweisen. Vergleichende PK-Studien, die idealerweise bereits PD-Studien und Untersuchungen der Immunogenität beinhalten sollten, werden in der EU und den USA als essentiell betrachtet, um den Nachweis der Biosimilarität zu erbringen. Ferner stimmen EMA und FDA darin überein, dass die Vergleichbarkeitsstudien für Produkte mit einer langen Halbwertszeit in einem Parallelgruppendesign, und für Produkte mit einer kurzen Halbwertszeit in einem Cross-Over-Design durchgeführt werden sollten [22] [20]. Die FDA Leitlinie zu den wissenschaftlichen Betrachtungen beim Nachweis der Biosimilarität [20] gibt nähere Erläuterungen zu den Definitionen der Halbwertszeiten. In beiden regulatorischen Regionen ist es erforderlich, dass die ausgewählten PK-Parameter und deren Vergleichbarkeitsgrenzen vordefiniert und wissenschaftlich begründet werden [22] [20]. Dasgleiche wird für die Auswahl von PD-Markern empfohlen, deren Auswahl von deren Eignung abhängen sollte das beabsichtigte klinische Ergebnis nachweisen zu können. Sowohl die EMA als auch die FDA bieten die Möglichkeit auf bestimmte Studien zu verzichten, z.B. auf vergleichende Wirksamkeitsstudien oder bestätigende klinische Studien, vorausgesetzt, dass die Ergebnisse vorangegangener Studien wie die physikochemische, strukturelle Charakterisierung, biologische in vitro Analysen und vergleichenden klinischen pharmakologischen Studien am Menschen (humane PK / PD-Studien) inklusive der Beurteilung der Immunogenität geeignet sind die Definition von Biosimilarität zu erfüllen [22] [20]. Sofern angemessen und wissenschaftlich begründbar, akzeptiert die FDA in Fällen in denen das Biosimilar ausschließlich an Patienten verabreicht werden darf, die Auswahl eines alternativen Dosierungsschemas sofern die zugelassene Dosis zu einem nichtlinearen PK führt oder die Dosis die für einen maximalen PD-Effekt benötigt wird überschreitet [23]. Die vergleichbare EMA Leitlinie über die klinischen und nichtklinischen Aspekte, diskutiert dieses Thema nicht [22]. EMA und FDA betrachten Immunogenitätsuntersuchungen als Schlüssel beim Nachweis der Biosimilarität und empfehlen hierzu einen risikobasierten Untersuchungsansatz. Aufgrund der möglichen Antikörperbildung empfehlen beide Behörden, dass eine vergleichende Studie im Parallelgruppendesign (z.B. Kopf zu Kopf Studie) mit einer sensitiven Population durchgeführt werden sollte, welche auch das Referenzprodukt bisher nicht erhalten hat [20] [22]. Ferner empfehlen sowohl die EMA als auch die FDA für chronisch verabreichte Produkte einen Follow-up Zeitraum von mindestens einem Jahr. Die EMA akzeptiert bei angemessener schriftlicher Begründung einen kürzeren Follow-up Zeitraum von sechs Monaten. In beiden Regionen wird anerkannt, dass die Länge der Follow-up-Zeiträume für nicht chronisch verabreichte Produkte von verschiedenen Faktoren abhängt. Für jede Art einer potentiellen Immunreaktion erwartet die FDA von den Studien Sponsoren, dass sie proaktiv die Kriterien für die klinischen Immunantworten (z.B. Definition von signifikanten klinischen Vorfällen) definieren. Beide Behörden empfehlen eine häufigere Stichprobenahme während der Anfangsphase der Arzneimittelverabreichung, und für die langfristige Anwendung chronisch verabreichter Produkte, weniger häufige Stichprobenahmen. Die Dauer der Nachbeprobung sollte ausreichend lang sein, um die Art der Immunreaktion zu bestimmen, z.B. persistierend, neutralisierend, oder mit klinischen Langzeitkomplikationen verbunden. Für Situationen die mit hohem Risiko verbunden sind, empfehlen beide Behörden eine Echtzeitbewertung der Proben [22] [20]. Der EMA Leitfaden zur Bewertung der Immunogenität bei monoklonalen Anti-

körpern (mAbs) [24] empfiehlt eine reduzierte Stichprobenahmefrequenz für mAbs mit geringem Risiko in späteren Phasen der Entwicklung, aber eine häufigere Stichprobenahmefrequenz während aller Entwicklungsphasen für mAbs mit hohem Risiko. Die sehr umfassende, vergleichbare FDA Leitlinie Immunogenitätsbewertung für therapeutische Proteine [25] adressiert die Stichprobenahme nicht, behandelt aber ausführlich die Produkt- und Patientenbezogenen Faktoren die einen Einfluß auf die Immunogenität haben können. In Bezug auf vergleichende klinische Studien empfehlen beide Regionen ein randomisiertes Äquivalenz-Parallelgruppendesign, durchgeführt mit einer sensitiven Studienpopulation die groß genug sein sollte, um Unterschiede zwischen den verglichenden Produkten bezüglich deren Sicherheit und Wirksamkeit zu identifizieren und / oder klinisch bedeutsame Unterschiede zu detektieren. Während die FDA symmetrische Unterlegenheit und Überlegenheitsmargen empfiehlt, um den notwendigen statistischen Nachweis zu etablieren [20], verweist die EMA Leitlinie auf das ICH E9 [26] Dokument und den EMA Leitfadens zur Auswahl von Nicht-Unterlegenheitsmargen [27] [22]. Im letztgenannten werden Nicht-Unterlegenheitsmargen diskutiert und es wird empfohlen, dass Vergleichbarkeitsmargen statistisch wie klinisch vorab und unter Beachtung der Daten des Referenzproduktes festgelegt und begründet werden sollten. Die in den Studien verwendeten Biosimilars sollten gemäß der EMA und der FDA aus dem kommerziellen Herstellungsprozess stammen [22] [20]. Assays die zur Erstellung von klinischen Daten verwendet werden, müssen validiert sein. Sowohl in der EU als auch in den USA ist das extrapolieren von Sicherheits-, Wirksamkeits-, und Immunogenitätsdaten in andere Anwendungsgebiete gestattet. Die EMA akzeptiert dies, wenn eine wissenschaftliche Begründung und in bestimmten Fällen auch zusätzliche klinische Daten vorgelegt werden [22]. Für die Datenextrapolation bei monoklonalen Antikörpern verlangt die EMA zusätzliche Daten für jedes weitere beantragte Anwendungsgebiet wenn die Daten, die die Produktvergleichbarkeit belegen auf pharmakodynamischen Studiendaten basieren und für die beantragten Anwendungsgebiete unterschiedliche Wirkmechanismen oder andere Unwägbarkeiten bestehen [28]. Die nicht so stringente Herangehensweise der FDA verlangt eine wissenschaftliche Begründung für jedes zusätzlich beantragte Anwendungsgebiet, ohne zusätzliche Anforderung von Studiendaten und empfiehlt als Basis für die Extrapolation ein Anwendungsgebiet, das empfindlich genug ist, um klinisch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsprodukten zu erkennen [10]. Laut geltenden EU-Vorschriften und EMA Leitlinien, ist ein erneuter Nachweis der Biosimilarität zum Referenzprodukt nicht erforderlich, auch dann nicht, wenn nach der Marktzulassung Änderungen am Herstellungsprozess des biologisch ähnlichen Produktes vorgenommen werden [3]. Die FDA bezieht zu diesem Thema keine Stellung.

In Summe, ist der Inhalt der analysierten EMA- und FDA Leitlinien sehr ähnlich, da dieselben Themen adressiert werden. Allerdings hat die FDA bislang noch keine vergleichbare Leitlinie zu den klinischen Anforderungen für biologisch ähnliche monoklonale Antikörper veröffentlicht. Obwohl die Datenextrapolation von klinischen Sicherheits-, Immunogenitäts- und Wirksamkeitsdaten in der EU und den USA gestattet ist, wird das Thema mit unterschiedlich hohen Anforderungen versehen, was in Konsequenz einen negativen Effekt auf die Sicherheit von Biosimilars, durch fehlende Anforderungen nach zusätzlichen Studiendaten, in den USA haben kann.

3.4 Ergebnisse des Vergleichs der sicherheitsrelevanten Qualitätsanforderungen

Die FDA Qualitätsleitlinie für Biosimilars befaßt sich hauptsächlich mit dem Dossiermodul 3 der Zulassungsdokumentation [29]. Wie bei anderen zulassungsrelevanten Themen appelliert die FDA an die Antragsteller, Fragen frühzeitig im Entwicklungsprozess gemeinsam zu diskutieren. Die vergleichbare, aber weniger umfangreiche EMA Qualitätsleitlinie befaßt sich in ähnlicher Weise mit den Qualitätsanforderungen für biologisch ähnliche Produkte behandelt die Qualitätsthematik aber weniger detailliert [18]. Bedingt durch die unterschiedlichen regulatorischen Ansätze bezüglich der Produktentwicklung- und Zulassung unterscheiden sich die Empfehlungen bezüglich des Zeitpunktes der Einreichung erster Vergleichbarkeitsdaten in der EU und den USA. Die FDA empfiehlt Vergleichs- und Ähnlichkeitsdaten in einer frühen Phase der Entwicklung, idealerweise Vor-IND, bei der FDA einzureichen. Die EMA gibt

diesbezüglich keine Empfehlungen aus, da in der EU der Zulassungsprozess erst mit der Einreichung der Zulassungsunterlagen beginnt. Für Fragen, bietet die EMA die Möglichkeit des „Scientific Advice“ an. Die in den beiden Qualitätsleitlinien beschriebenen Anforderungen in Bezug auf produktbezogene Verunreinigungen unterscheiden sich nicht. Die in den beiden Qualitätsleitlinien beschriebenen Anforderungen in Bezug auf prozessbedingte Verunreinigungen unterscheiden sich geringfügig und sind in den USA stringenter [18] [29]. Sowohl die EMA als auch die FDA erkennt an, dass die prozessbedingten Verunreinigungen von Herstellungsprozeß zu Herstellungsprozeß schwanken. Dennoch sollten gemäß der FDA Leitlinie potentielle Abweichungen in den Verunreinigungsprofilen von Referenzprodukt und Biosimilar miteinander verglichen und bewertet und der potentielle Einfluß auf die Sicherheit des Biosimilars ermittelt werden sowie mit geeigneten pharmakologischen / toxikologischen Daten unterstützt werden [29]. Die vergleichbare EMA Leitlinie empfiehlt, die identifizierten Verunreinigungen zu dokumentieren und im Hinblick auf mögliche potentielle Risiken, wie z.B. der Induzierung von Immunreaktionen, zu begründen. Ein qualitativer Vergleich der Verunreinigungen zwischen Biosimilar und Referenzprodukt ist nicht notwendig [18]. Die EMA und die FDA empfiehlt die prozessbedingten Verunreinigungen durch die Anwendung von wirksamen und zuverlässigen Reinigungsschritten so niedrig wie möglich zu halten. Zusätzlich dazu, empfiehlt die FDA hinsichtlich möglicher Verunreinigungen durch endogene Viren, die Überprüfung von Rohmaterial und die Inaktivierung von Viren durch den Herstellungsprozess zu gewährleisten und deren Entfernung zu bestätigen [29]. Während die FDA Leitlinie die spezifischen Anforderungen an Stabilitätsprüfungen darlegt, stellt die EMA Leitlinie nur wenige Informationen bereit und verweist stattdessen auf das ICH Q5C Dokument [30] welches unter anderem darauf hinweist, dass die Stabilitätsdaten des Referenzproduktes nicht extrapoliert werden können. Die FDA Leitlinie verweist zwar auch auf das ICH Q5C Dokument, erörtert jedoch Details zu erforderlichen Prüfungen, wie den vergleichenden Stabilitätstests. Die FDA Leitlinie empfiehlt, dass vergleichende Stabilitätstests beschleunigte Prüfungen, Stress-tests und künstlich erzeugte Degenerationsstudien enthalten sollten, die unter multiplen Stressbedingungen durchgeführt werden [29] und empfiehlt, die angestrebte Haltbarkeitsdauer des Biosimilars zusätzlich mit Echtzeit- und „real condition“- Stabilitätsdaten des Biosimilars zu unterstützen. Die EMA Leitlinie empfiehlt, die vorgesehene Haltbarkeitsdauer des Biosimilars mit kompletten Stabilitätsdaten zu unterstützen, und weist gleichzeitig darauf hin, dass vergleichende Echtzeit- und „real-condition“ – Stabilitätsdaten nicht notwendig sind. Zum Thema Spezifikationen verweisen beide Qualitätsleitlinien, auf das ICH Q6B Dokument [31]. Wie in der EMA Biosimilar Leitlinie [3] wird auch in der EMA Qualitätsleitlinie ein wiederholter Nachweis der Biosimilarität zum Referenzprodukt als nicht erforderlich betrachtet falls nach der Marktzulassung Änderungen am Herstellungsprozess des biologisch ähnlichen Produktes vorgenommen werden. Die FDA Qualitätsleitlinie bezieht keine Stellung zu diesem Thema. Der wissenschaftliche Inhalt der beiden vergleichenden Leitlinien ist bis auf geringe Unterschiede ähnlich. Einige der zwischen den Leitlinien vorhandenen Unterschiede, könnten einen Einfluß auf die Sicherheit von Biosimilars haben. Das betrifft vor allem die Verwendung eines zum Referenzprodukt verschiedenen Behälter- / Verschuß- oder Abgabesystems. Für diesen Fall sieht die EMA außer einer adäquaten Begründung keine zusätzlichen Prüfungen oder die Vorlage von Daten vor, die den potentiellen Einfluß auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars untersucht. Welchen Einfluß ein Behälter-/ Verschußsystems auf fertige Produkte haben kann, zeigt der Ortho Biotech Eprex/Erypo Fall veröffentlicht im „Kidney International“ in 2005, in welchem unbeschichtete Injektionsgummistopfen verwendet wurden [32]. Das Untersuchungsergebnis stützt die Hypothese, dass Behälter-/ Verschußsysteme die Sicherheit von Arzneimitteln beeinflussen können. Die Untersuchung zeigte, dass für chronisch Nierenkranke Patienten die durch subkutane Injektion mit Eprex® behandelt wurden, ein erhöhtes Vorkommen für eine erworbene isolierte aplastische Anämie (PRCA) besteht, welches durch Auslaugungsprodukte von unbeschichteten Injektionsgummistopfen verursacht wurde.

4 Vorschläge für die potentielle Verbesserung der Sicherheitsstandards von biologisch-ähnlichen Produkten

Auf Basis der analysierten EMA- und FDA Leitlinien konnten einige Verbesserungspotenziale identifiziert werden, welche dazu beitragen könnten die Sicherheit von Biosimilars weiter zu verbessern. Das größte Potenzial für Verbesserungen in beiden Regionen liegt im Bereich der allgemeinen sicherheitsrelevanten regulatorischen Anforderungen. Die wesentlichen Verbesserungsvorschläge sind nachfolgend aufgelistet und erklärt.

1) Verwendung eines nicht-EU / nicht-US zugelassenen Referenzproduktes

Die Verwendung verschiedener Referenzprodukte erfordert die Generierung von Brückendaten. Diese können das Risiko potentieller Bias in den Sicherheitsdaten erhöhen.

Vorschläge:

- Eliminierung der Möglichkeit der Verwendung von nicht-EU / nicht-US zugelassenen Referenzprodukten; oder
- Restriktierung und klare Definition der Studien bei denen nicht-EU / nicht-US zugelassenen Referenzproduktes erlaubt sind, und
- Veröffentlichung von regulatorischen Leitlinien, welche Qualitätsanforderungen bei der statistischen Bewertung von vergleichenden Untersuchungen etablieren

2) Automatischer Austausch und Austauschbarkeitsstatus

Die individuellen US-Bundesstaaten erlauben den automatischen Austausch von Originalprodukten durch Biosimilars in der Apotheke mit oder ohne zusätzliche Anforderungen an den Austausch, sofern die entsprechende US-Gesetzgebung in den Bundesstaaten umgesetzt wurde. Zusätzlich festgelegte Anforderungen an den Austausch wären zum Beispiel die Information des Patienten und / oder Arztes. In der EU legalisieren manche Mitgliedsstaaten den automatischen Austausch und andere verbieten diesen per nationalen Gesetz [33]. Beide in den Regionen verwendeten Ansätze könnten die Marktüberwachung nach dem Verkauf in beiden Regionen beeinträchtigen. Falls es zu einem ständigen hin- und her wechseln von Originalprodukten und Biosimilars kommt, besteht außerdem die Möglichkeit des Triggerns von Immunogenität mit reduzierter Wirksamkeit der eingesetzten biologischen Produkte durch Antikörperbildung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Vorschläge:

- Harmonisierung der Regularien um einheitliche Anforderungen an den automatischen Austausch herzustellen. Für die EU bedeutet dies die Etablierung von Anforderungen an den automatischen Austausch in einer Verordnung. Für die USA bedeutet dies die Harmonisierung der einzelnen bundesstaatlichen Verordnungen hin zu Basisanforderungen die Informationspflicht betreffend.
- Etablierung von Regularien um ein globales einheitliches und zuverlässiges Identifizierungs- und Nachverfolgbarkeitssystem zu implementieren
- Um immunbezogene Konsequenzen zu vermeiden, sollte ein häufiges hin- und her wechseln zwischen Originalprodukten und Biosimilars per Gesetzgebung restriktiert werden. So sollte ein mehr als einmaliges wechseln nur erlaubt sein, wenn ausreichend klinische Daten zur Immunogenitätsbildung verfügbar sind. Apotheken sollten nicht eigenmächtig hin- und her wechseln dürfen.
- Um ausreichend Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten nach erfolgter Zulassung zu erlangen, sollten Studien nach der Genehmigung (Post-authorisation safety studies (PASS) / Post-authorisation efficacy studies (PAES)) für Biosimilars obligatorisch sein, die Studien sollten auch die immunologischen Auswirkungen des hin- und her wechselns zwischen Originalprodukten und Biosimilars untersuchen.
- Patienten sollten in die Entscheidung, ob ein Biosimilar statt des Originalproduktes verwendet wird, grundsätzlich miteinbezogen werden.

3) Kennzeichnung, Bezeichnung und Verschreibungsinformation

Inkonsistenzen und Mängel bezüglich der Kennzeichnung und Bezeichnung sowie unterschiedliche Anforderungen an die Verschreibungsinformation können anschließende Marktüberwachungsmaßnahmen durch mangelnde Identifikation und Transparenz behindern und könnten zu Verschreibungsfehlern führen.

Vorschläge:

- Beide Regionen (EU/USA) sollten die gleiche Kennzeichnung und Bezeichnungskonventionen verwenden um so globale Marktüberwachungsmaßnahmen nach der Genehmigung unterstützen zu können
- Biosimilars sollten klar als solche identifiziert sein um Verwechslungen mit den Originalprodukten zu verhindern
- Austauschbare Biosimilars sollten als solche gekennzeichnet sein
- Die Indikationen für die ein Austausch stattfinden kann, sollten für Patienten leicht auffindbar sein.

4) Pädiatrische Bewertung

Während für Biosimilars eine pädiatrische Bewertung in der EU nicht notwendig ist, ist sie das in den USA für Biosimilars ohne Austauschbarkeitsstatus.

Vorschläge:

-Begründet mit den Eigenheiten von biologischen Proteinprodukten z.B., Proteininstabilität, strukturelle Modifikationen, Immunogenitätsverhalten sollte eine pädiatrische Bewertung in beiden Regionen fester Bestandteil der Zulassung sein.

Einige Verbesserungspotenziale beide Regionen betreffend, konnte in den klinischen Anforderungen identifiziert werden. Die wesentlichen Verbesserungsvorschläge sind nachfolgend aufgelistet und erklärt.

1) Datenextrapolation über verschiedene Indikationen

Beide Regionen erlauben die Extrapolation von Sicherheits-, Wirksamkeits- und Immunogenitätsdaten über verschiedene Indikationen, sofern adequat begründet. Die Untersuchung von nur einer einzigen Indikation stellt möglicherweise nicht genügend Daten bereit, um potentielle Sicherheits-, Immunogenitäts- und Wirksamkeitsprobleme zu bewerten und auf andere Indikationen anzuwenden.

Vorschläge:

-Strengere Anforderungen sollten klinische Sicherheits-, Immunogenitäts- und Wirksamkeitsdaten für jede gewünschte Indikation und unabhängig von vorausgegangenen Untersuchungen verlangen; oder

-Die Möglichkeit der Datenextrapolation über verschiedene Indikationen sollte eliminiert werden.

2) Verzicht auf bestätigende klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien und Durchführung von Studien nach der Genehmigung

Unter der Voraussetzung, dass die Daten der nichtklinischen Prüfungen und die Ergebnisse der humanen PK / PD Studien, die biologische Ähnlichkeit nachweisen, geben beide Regionen die Möglichkeit auf bestätigende Studien zu verzichten. Nebenwirkungen, aber auch Produktüberlegenheiten könnten beim Verzicht auf diese Studien unentdeckt bleiben.

Beide Regionen empfehlen eine mögliche behördliche Forderung nach PASS / PAES für Biosimilars zu berücksichtigen. Aktuell allerdings wird von Fall zu Fall entschieden, ob diese Art von Studien notwendig ist. Die Durchführung von bestätigenden Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien sowie deren Umfang und Größe basiert auf den Daten der nichtklinischen Prüfungen und den Ergebnissen der humanen PK / PD Studien. Somit könnten seltene Nebenwirkungen durch einen zu geringen Studienumfang und -größe vor der Produktzulassung unentdeckt bleiben. In der Folge müssen diese Daten nach der Zulassung generiert werden, wo möglicherweise Patienten schon durch seltene Nebenwirkungen geschädigt wurden.

Vorschläge:

-Eliminierung der Möglichkeit des Verzichts auf klinische Studien;

-Die Studiengröße sollte unabhängig von den Resultaten aus den nichtklinischen Prüfungen und humanen PK / PD Studien festgelegt werden. Eine minimale Studiengröße sollte in den Regularien festgelegt werden, die nur in begründbaren Ausnahmefällen unterschritten werden darf (z.B., seltene Erkrankungen);

-Um ausreichend Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten nach Marktzugang zu erlangen, sollten Studien nach der Zulassung (PASS/PAES) für Biosimilars obligatorisch sein

Einige Verbesserungspotenziale beide Regionen betreffend, konnte in den qualitätsbezogenen sicherheitsrelevante Betrachtungen identifiziert werden. Die wesentlichen Verbesserungsvorschläge sind nachfolgend aufgelistet und erklärt.

1) Kein erneuter Nachweis der biologischen Ähnlichkeit nach Marktzulassung

In beiden Regionen wird das Erfordernis eines erneuten Nachweises der Biosimilarität nach erfolgter Marktzulassung kaum (EU) bzw. garnicht (USA) nicht betrachtet. Da ein potentielles Sicherheitsrisiko für den Patienten besteht, vor allem, wenn es sich um austauschbare Biosimilars handelt, welche möglicherweise mehrmals mit dem Originalprodukt hin- und hergewechselt werden, sollte dieses Thema adressiert werden. Änderungen am Herstellungsprozess eines Biosimilars, könnten dazu führen, dass sich die Eigenschaften und damit das Sicherheitsprofil des Biosimilars ändern. Somit könnte das Biosimilar nach der Prozessänderung dem Originalprodukt weniger biologisch ähnlich sein, als ursprünglich in der Zulassung nachgewiesen. Dadurch könnte für das geänderte Biosimilar die geltende Definition der biologischen Ähnlichkeit nicht mehr zutreffend sein. In diesem Zusammenhang kann nicht garantiert werden, dass ein vorheriger Status der Austauschbarkeit vollumfänglich auch für das geänderte Biosimilar gilt.

Vorschläge:

-EU und US Regularien sollten das Thema aufgreifen und adressieren;

-Wissenschaftliche Leitlinien zum Thema des erneuten Nachweis' der biologischen Ähnlichkeit für Prozessänderungen nach der Marktzulassung sollten erstellt und veröffentlicht werden.

Es wurden keine Verbesserungspotenziale für die nichtklinischen Sicherheitsanforderungen identifiziert.

5 Diskussion

Die analysierten wissenschaftlichen EMA und FDA Leitlinien zum Thema Biosimilars besitzen eine ähnliche Regulierungsdichte, einen ähnlichen regulatorischen Ansatz sowie sehr ähnliche und gut vergleichbare wissenschaftliche Inhalte mit einem hohen Sicherheitsniveau. Es wurden dennoch einige Unterschiede zwischen den betrachteten Regionen in den analysierten Kategorien von Sicherheitsstandards gefunden. Obgleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Regionen in den vier Kategorien von Sicherheitsstandards gefunden wurden, könnten die vorhandenen Unterschiede die Sicherheit von Biosimilars in den Regionen beeinträchtigen. Vor allem in den Bereichen der allgemeinen regulatorischen Anforderungen, Anforderungen an die klinische Sicherheit und qualitätsbezogene sicherheitsrelevante Betrachtungen konnten Verbesserungspotentiale identifiziert werden.

Institutionelle Zugehörigkeit der Autoren: Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Korrespondenz: Marlene Schulzensohn, Riegerweg 2, Taufkirchen 82024

6 Literatur

- [1] European Medicines Agency (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency (CHMP), 23 October 2014. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/W500176768.pdf. [Zugriff am 17 November 2015; 10:05am]., geprüft am 09.02.2017
- [2] U.S. Food and Drug Administration, „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Food and Drug Administration, 07 July 2015. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113522.htm>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [3] EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use , „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 23 October 2014. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [4] U. F. a. D. Administration, „<https://www.gpo.gov>,“ U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE, 01 April 2016. [Online]. Available: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2016-title21-vol7/pdf/CFR-2016-title21-vol7.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [5] U. S. H. o. Representatives, „<http://uscode.house.gov>,“ Office of the Law Revision Counsel of the United States House of Representatives, 25 November 2016. [Online]. Available: <http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title42-section262&num=0&edition=prelim>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [6] U. F. a. D. Administration, „<https://www.gpo.gov>,“ U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE, 01 April 2016. [Online]. Available: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2016-title21-vol5/pdf/CFR-2016-title21-vol5.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [7] EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, „<http://eur-lex.europa.eu>,“ 16 April 2014. [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [8] European Medicines Agency, „<http://www.ema.europa.eu>,“ 13 January 2017. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp. [Zugriff am 13 January 2017]., geprüft am 09.02.2017
- [9] U. S. H. o. Representatives, „<http://uscode.house.gov>,“ Office of the Law Revision Counsel of the United States House of Representatives, 25 November 2016. [Online]. Available:

<http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title42-section262&num=0&edition=prelim>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017

- [10] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER, CBER), „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration , April 2015. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm444661.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [11] United States House of Representatives, „<http://uscode.house.gov>,“ Office of the Law Revision Counsel of the United States House of Representatives, 25 November 2016. [Online]. Available: <http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title42-section262&num=0&edition=prelim>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [12] European Medicines Agency, „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 26 November 2016. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [13] EUROPEAN COMMISSION, „<http://eur-lex.europa.eu>,“ EUROPEAN COMMISSION, 20 December 2012. [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:356:0068:0070:EN:PDF>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [14] U.S. Food and Drug Administration, „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Food and Drug Administration, 10 May 2016. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241719.htm>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [15] EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, „<http://ec.europa.eu>,“ EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 06 November 2001. [Online]. Available: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [16] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER, CBER), „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, August 2015. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm459987.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017

- [17] World Health Organization, „<http://www.who.int>,“ World Health Organization, October 2015. [Online]. Available:
http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [18] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 22 May 2014. [Online]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [19] EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN, „<https://ec.europa.eu>,“ EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN, 12 December 2006. [Online]. Available:
https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [20] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), (CBER), „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, April 2015. [Online]. Available:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [21] European Medicines Agency (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 24 September 2015. [Online]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [22] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 18 December 2014. [Online]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [23] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), (CBER), „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, May 2014. [Online]. Available:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [24] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 24 May 2012. [Online]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017

- [25] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), (CBER), „<http://www.fda.gov>,“ August 2014. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [26] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, „<http://www.ich.org>,“ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 05 February 1998. [Online]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [27] European Medicines Agency, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 27 July 2005. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [28] European Medicines Agency (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency (CHMP), 30 May 2012. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [29] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), (CBER), „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, April 2015. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [30] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, „<http://www.ich.org>,“ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 30 November 1995. [Online]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [31] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, „<http://www.ich.org>,“ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 10 March 1999. [Online]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017

- [32] al, KATIA BOVEN et,
„<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815507242?np=y>,“ *Kidney International* (Elsevier), June (Issue 6) 2005 (Volume 67); (Available online 9 November 2015). [Online]. Available: http://ac.els-cdn.com/S0085253815507242/1-s2.0-S0085253815507242-main.pdf?_tid=31043132-6e84-11e6-bd72-00000aacb362&acdnat=1472542651_e55754230603c365440a4ff75c5ab801. [Zugriff am 11 February 2016; 10:13am]., geprüft am 09.02.2017
- [33] „<http://www.gabionline.net>,“ GABI Online, 01 June 2015. [Online]. Available: <http://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [34] „<https://www.gpo.gov>,“ U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE, 01 April 2016. [Online]. Available: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2016-title21-vol7/pdf/CFR-2016-title21-vol7.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [35] U.S. Food and Drug Administration, „<https://www.gpo.gov>,“ U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE, 01 April 2016. [Online]. Available: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2016-title21-vol7/pdf/CFR-2016-title21-vol7.pdf>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [36] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), „<http://www.ema.europa.eu>,“ European Medicines Agency, 18 December 2014. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [37] U.S. Food and Drug Administration (CDER, CBER), „<http://www.fda.gov>,“ U.S. Food and Drug Administration (CDER, CBER), April 1996. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122879.htm>. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017
- [38] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, „<http://www.ich.org>,“ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 18 November 2004. [Online]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf. [Zugriff am 26 November 2016]., geprüft am 09.02.2017