

Biosimilars – Was ist das?

Biosimilars – What Does It Mean?

Ursula Gundert-Remy¹

Zusammenfassung: Biosimilars enthalten ein biotechnologisch hergestelltes Protein mit struktureller Ähnlichkeit zu einem in der Europäischen Union bereits zugelassenen Originalprodukt (Referenzarzneimittel) mit gleicher pharmakologischer Wirkung. Auf Basis aktueller Diskussionen um die therapeutische Sicherheit von Biosimilars wurden behördliche Zulassungsdokumente (bez. Prüfung der pharmazeutischen Qualität sowie pharmakologisch-toxikologischer und klinischer Untersuchungen im Vergleich zu Originalpräparaten) gescreent. Demnach sind Biosimilars ebenso wirksam wie Originalpräparate. Bei Umstellung vom Arzneimittel des Originalherstellers auf ein biosimilares Arzneimittel sind ggf. andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege zu beachten. Der Patient soll in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig überwacht werden. Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel aus einer bekannten Wirkstoffklasse, wobei das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt ist.

Schlüsselworte: Biosimilare Produkte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wirksamkeit

Hintergrund

Nach dem Auslaufen von Patenten zum Schutz von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Daten, die zur Begründung eines Antrags auf Zulassung eines Originalpräparates vorgelegt wurden, können diese Daten von anderen pharmazeutischen Unternehmen genutzt werden, um einen Zulassungsantrag für ein Arzneimittel mit gleichem oder arzneilich ähnlich wirksamem Bestandteil (Nachahmerpräparat bzw. biosimilares Arzneimittel) zu begründen. Bei kleinmolekularen, chemisch synthetisierten Wirkstoffen kann durch geeignete Verfahren die Identität zwischen dem Wirkstoff im Originalpräparat und dem Wirkstoff im Nachahmerpräparat nachgewiesen werden. Für die Zulas-

sung – und auch für die therapeutische Austauschbarkeit – ist allerdings der Nachweis der Bioäquivalenz zwischen Nachahmerpräparat und Originalpräparat ausreichend [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. Diese Moleküle sind z. T. erheblich größer als konventionell hergestellte Arzneimittelmoleküle. Der Produktionsprozess basiert auf DNA-Technologie und Hybridomtechniken [4]. Daher können Ände-

Abstract: Biosimilars contain a biotechnologically produced protein, which is structurally similar to an original product with identical pharmacological effects already licensed in European Union. To meet ongoing discussions about drug safety of biosimilars regulatory documents about pharmaceutical quality and pharmacologic-toxicological and clinical investigations in comparison to the reference product were screened. Based on this documentation one can conclude that biosimilars are as effective as the originator product. Careful control is advised when switching a patient from the originator to a biosimilar product. With respect to safety the situation is similar to the administration of a newly approved drug with a drug molecule belonging to the same pharmacological class with a known spectrum of side effects.

Keywords: biosimilars, side effects, therapeutic efficacy

rungen des Herstellungsprozesses, z. B. Änderungen der produzierenden Zelllinie, des Kulturmediums oder der Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen und auch in der Glykosylierung aufweisen. Arzneimittel, deren Herstellung auf einem derartigen Produktionsprozess beruhen, werden Biosimilars oder biosimilare Arzneimittel genannt, wenn sie einem bereits zugelassenen Arzneimittel ähnlich sind. Eine Definition des Begriffs wird im europäischen Bewertungsbericht für Omnitrope (enthält gentechnologisch hergestelltes Wachstumshormon) gegeben. Danach sind biosimilare Arzneimittel einem biologischen Arzneimittel ähnlich, das bereits in der Europäischen Union zugelassen wurde und den gleichen

¹ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin

wirksamen Bestandteil enthält und als „Referenzarzneimittel“ bezeichnet wird [5]. Umgangssprachlich wird von einem Originalpräparat gesprochen.

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 bereits zugelassenen Produkten angestrebt wird, um dem Antragsteller für das neue Arzneimittel zu ermöglichen, auf vorhandene wissenschaftliche Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit des Originals zurückzugreifen [6].

Eine Reihe von Autoren haben Bedenken geäußert, ob biosimilare Arzneimittel sicher seien. Die Bedenken beziehen sich auf das Auftreten einer unerwünschten Wirkung: „*pure red cell aplasia*“ durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dies wurde aber ausschließlich nach subkutaner Gabe von Epoetin alfa (Eprex/Erypro) beobachtet und ist kein generelles Problem [7–9]. Als verursachend wurde u. a. die Herausnahme von humanem Serumalbumin aus dem Arzneimittel angesehen. Bedenken dieser Art, aber auch im Hinblick auf die Chargenkonformität, sind jedoch für alle Arzneimittel vorhanden und nicht nur auf Biosimilars zu beziehen.

Zulassungsvoraussetzungen für biosimilare Produkte

Für eine Zulassung ist es erforderlich, die Ähnlichkeit („*Biosimilarity*“) eines Arzneimittels mit einem bereits zugelassenen Referenzprodukt nachzuweisen. Der Nachweis der Bioäquivalenz ist nicht ausreichend. Für eine Zulassung müssen die durch die European Medicinal Agency (EMA) definierten Anforderungen für den Beleg der pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels, für die präklinische Sicherheit, die pharmakologische Wirkung sowie 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 für das Abweichen vorgelegt werden).

Die gegenwärtigen Leitlinien der EMA decken die Entwicklung von biosimilaren Produkten ab, die therapeutisch eingesetzten Referenzarzneimitteln, gut charakterisierten rekombinanten Proteinen, inkl. monoklonalen Antikörper, ähnlich sind. 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.

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 ohne Vorlage weiterer Daten (aber mit guter Begründung) auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels zu schließen. Von dieser Möglichkeit wurde bei allen bisher zugelassenen biosimilaren Arzneimitteln Gebrauch gemacht.

Generell gilt: Das in der 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,

1. es kann die Notwendigkeit überzeugend begründet werden und
2. durch ausreichende Daten unterstützt werden, dass die Belege der klinischen Vergleichbarkeit auch für das geänderte Produkt verwendbar sind.

Zusätzlich sollen vergleichende pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien durchgeführt werden.

Klinische Sicherheit und Pharmakovigilanz

Für die klinische Sicherheit und Pharmakovigilanz werden Sicherheitsdaten von einer ausreichenden Anzahl von Pa-

tienten gefordert, um das Nebenwirkungsprofil des Biosimilars und des Referenzarzneimittels darstellen zu können. Nach der Zulassung sind Sicherheitsstudien 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 Risikospesifikation mögliche Sicherheitsprobleme zu identifizieren, die aus dem Herstellungsprozess resultieren und unterschiedlich zu denen des Originalproduktes sind.

Öffentlich zugängliche 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 EMA, auf der EMA-Webseite [20] abrufbar. Er 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 eingereichten Zulassungsdaten entnommen werden. Tabelle 1 führt Daten zu bislang in der EU zugelassenen Biosimilars auf.

Empfehlungen für die Behandlung mit biosimilaren Arzneimitteln

Was ist der Vorteil, wenn biosimilare Arzneimittel angewendet werden?

Ein therapeutischer Vorteil ergibt sich aus der Anwendung von biosimilaren Produkten nicht. Aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung sind die für notwendig gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorhanden. Man könnte biosimilare Arzneimittel wie Arzneimittel aus einer pharmakologisch definierten Arzneimittelklasse (z. B. Betablocker) betrachten. Sie verfügen über den gleichen Angriffspunkt und den glei-

Biosimilar (Name des Fertig- arzneimittels)	Referenzarzneimittel (Name des Fertig- arzneimittels)	Vorhandene Daten zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit	Kommentar
Somatropin			
Omnitrope®	Genotropin®	Offene vergleichende randomisierte kontrollierte Studie bei 89 Kindern mit Wachstumshormonmangel, Studiendauer 6 Monate mit 3-monatiger Verlängerung, zusätzlich: 12-monatige offene, nicht kontrollierte Sicherheitsstudie über 12 Monate	Auftreten von Antikörpern gegen Somatropin in der Gruppe, die mit Omnitrope® behandelt wurde, war höher als in der Vergleichsgruppe, jedoch traten keine klinischen Effekte weder hinsichtlich Sicherheit noch Wirksamkeit auf. Änderungen im Herstellungsprozess verringerten die Antikörperbildung.
Valtropin®	Humatrope®	12-monatige, doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie, deren Umfang so berechnet wurde, dass Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen werden kann, an 149 Kindern mit Wachstumshormonmangel. Zusätzlich: offene unkontrollierte Studie bei 30 Mädchen mit Turner-Syndrom	Niedrige Antikörpertiter gegen Hefeprotein in der Gruppe der mit Valtropin® Behandelten, klinisch ohne Relevanz
Rekombinantes menschliches Erythropoietin alpha			
Abseamed®	Eprex®/Erypro®	Vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studie bei 478 Hämodialysepatienten mit renaler Anämie, Nachweis der Gleichwirksamkeit, zusätzlich eine nicht kontrollierte, nicht vergleichende Studie an 114 Patienten unter Chemotherapie mit Krebserkrankung	Unterschiede im Glykosilierungsgrad
Binocrit®			
Hexal®			
Erythropoietin zeta			
Retacrit®	Eprex®/Erypro®	Zwei randomisierte, kontrollierte Studien, eine Phase mit dem Ziel der Hb-Korrektur und einer Erhaltungphase, doppelblind durchgeführt an 922 Hämodialysepatienten mit renaler Anämie, angelegt zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz, zusätzlich eine nicht kontrollierte nicht vergleichende Studie an 261 Patienten unter Chemotherapie mit Krebserkrankung	Vergleichbarkeit war nicht nachweisbar für die mittlere Dosis während der ersten Phase. In der Erhaltungphase wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Unterschiede im Glykosilierungsprofil.
Silapo®			
Filgrastim			
Ratiograstim®	Neupogen®	Placebo- und aktiv kontrollierte, randomisierte Studie an 348 Patienten mit Brustkrebs unter Chemotherapie, ausreichende Patientenzahl, um therapeutische Äquivalenz zu zeigen. Zusätzliche zwei vergleichende, kontrollierte randomisierte Studien gegen Neupogen® bei 240 Patienten mit Lungenkarzinom und 92 Patienten mit Non-Hogkin-Lymphom als Sicherheitsstudien	Ergebnisse zeigten ähnliche Wirksamkeit.
Filgrastim Ratiopharm®			
Biograstim®			
Tevagrastim®			
Zarzio®	Neupogen®	Vergleichbare Wirkung wurde nachgewiesen, basierend auf Studien an 24 und 28 gesunden Probanden, bei denen pharmakodynamische Parameter gemessen wurden. Da der Wirkmechanismus identisch ist, wurden diese Studien als ausreichend angesehen, um auf alle Indikationen, die das Referenzprodukt Neupogen® besitzt, extrapolieren zu können. Zusätzlich wurde eine offene, nicht vergleichende Studie an 170 Patienten mit Brustkrebs unter Doxorubicin und Doce-taxel über 6 Monate vorgelegt, um die Sicherheit der Anwendung zu dokumentieren.	Sicherheitsdaten von begrenztem Wert, um Vergleichbarkeit zwischen biosimilarem und Referenzprodukt nachzuweisen

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy ...

... Medizinstudium, Promotion, Fachärztin für Pharmakologie, Fachärztin für Innere Medizin, Habilitation in Innerer Medizin und Klinischer Pharmakologie, Heidelberg. Abteilungsleiterin Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamts, Berlin. Anschließend C4-Professorin für Klinische Pharmakologie, Göttingen. Abteilungsleiterin Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin; derzeit (Ruhestand): Gastwissenschaftlerin am Bundesinstitut für Risikobewertung und Charité, Berlin. Stellvertretende Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, wissenschaftliche Leiterin der Geschäftsstelle. Besondere Interessen: physiologisch basiertes Modelling, Risikobewertung.

chen Wirkmechanismus, sind strukturell ähnlich, aber nicht identisch. Daher können biosimilare Arzneimittel bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie ein Originalprodukt.

Was ist das Risiko, wenn biosimilare Arzneimittel angewendet werden?

Ein besonderes Risiko wird für die Anwendung biosimilarer Produkte nicht gesehen. Risiken, die mit der pharmakologischen Wirkung verbunden sind, sind grundsätzlich bekannt und Risiken, die mit der veränderten Struktur (s. Tabelle 1) verbunden sein könnten, sind nicht wahrscheinlich. Im übrigen sind für die Zulassung von biosimilaren Nachfolgeprodukten Belege der pharmazeutischen Qualität und die Ergebnisse von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen vorzulegen. Da die Zahl der Patienten, die mit dem biosimilaren Produkt vor Zulassung behandelt wurden, zum Zeitpunkt der Zulassung noch gering ist (s.

Tabelle 1) müssen nach Zulassung Studien zur Sicherheit auch nach längerer Anwendung durchgeführt werden (Risk-Management-Plan). 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 die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. Der Patient muss in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden.

Welche ökonomischen Konsequenzen hat der Einsatz von biosimilaren Arzneimitteln?

Die Einführung von Biosimilars hat zu einem Preiswettbewerb bei den Erythropoietinen geführt. Bei einem Umsatz von 167 Mio. Euro im Jahr 2008 hat der Anteil der biosimilaren Produkte 29 % des Umsatzes im letzten Quartal betragen. Die durchschnittlichen DDD-Kos-

ten lagen 22 % unter denen der Erstanbieter, deren Kosten seit Markteinführung ebenfalls gesunken sind (nämlich um durchschnittlich 11 %). Manche KVen quotieren den Anteil von biosimilaren Erythropoietinen, die bei Patienten mit renaler Anämie in der ambulanten Versorgung eingesetzt werden.

Daten zur Kostenentwicklung liegen auch für Wachstumshormon vor. Der Gesamtmarkt machte 196 Mio. Euro im Jahr 2008 aus. Während die DDD-Kosten für die biosimilaren Arzneimittel im letzten Quartal 2008 28 % unter denen der Erstanbieter lagen, hat kein Wettbewerb stattgefunden. Die biosimilaren Wachstumshormon-Produkte konnten keine nennenswerten Marktanteile eringen.

Im Jahr 2008 kamen biosimilare Wirkstoffe von Filgrastim auf den Markt. Dieser Wirkstoff hat einen Umsatz von 40 Mio. Euro pro Jahr. Es ist derzeit noch nicht absehbar, welchen Einfluss die Zulassung biosimilarer Arzneistoffe auf diesem Gebiet für den Wettbewerb hat.

Interessenkonflikte: keine angegeben

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin Platz 1
10623 Berlin
E-Mail: ursula.gundert-remy@akdae.de

Literatur

- Gleiter CH, Gundert-Remy U: Bioequivalence and drug toxicity. How great is the problem and what can be done? *Drug Saf* 1994; 11: 1–6
- 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
- Schwabe U: Arzneiverordnung 2008 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report* 2009, 3–43. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009
- Schellekens H: Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 797–799
- EMA: Omnitrope®: 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)
- 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)
- Declerck PJ: Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. *Drug Saf* 2007; 30: 1087–1092
- 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/ME DIA432.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.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704_en.pdf (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
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.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706en.pdf> (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
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.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/10169506enfin.pdf> (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
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.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf> (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
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. EMEA/CHMP/BMWP/94526/2005. London, 22 March 2006: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf> (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
17. 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 granulocyte-colony stimulating factor. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. London, 22 February 2006: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf> (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
18. EMEA, 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. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005. London, 22 February 2006: http://www.tga.gov.au/DOCS/pdf/eu_guide/bmwp/9452805en.pdf (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
19. 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 human soluble insulin. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005. London, 22 February 2006: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf> (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
20. EMEA: EPARs for authorised medicinal products for human use: http://www.ema.europa.eu/htmls/human/epar/epar_intro.htm (Zuletzt geprüft: 27. April 2010)
21. Coca V, Nink K, Schröder H Ökonomische Aspekte des deutschen Arzneimittelmarktes 2008. In: Schwabe U, Pafraht D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2009*, 117–43. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009



DEGAM

**BESUCHEN SIE EINEN DER TAGE
DER ALLGEMEINMEDIZIN!**

**Aktuelle Infos unter
www.tag-der-allgemeinmedizin.de**