

Persönliche PDF-Datei für

Marc Thill, Marcus Schmidt, Michael Lux, Cornelia Liedtke,  
Andreas Schneeweiss, Christian Jackisch

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

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

## Einführung und Verwendung von biosimilaren Antikörpern in der Therapie des Mammakarzinoms

Senologie 2018; 15: 13–17

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.  
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung  
in Repositorien.

**Verlag und Copyright:**

© 2018 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 1611-6453

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags

 **Thieme**

## Einführung und Verwendung von biosimilaren Antikörpern in der Therapie des Mammakarzinoms

### Einführung

Biologische Arzneistoffe, sogenannte Biologika, sind komplexe Substanzen, die aus und mit lebendigen Systemen hergestellt werden. In der Therapie des Mammakarzinoms sind Biologika mit der Einführung der Antikörper bereits seit Jahren etabliert. Der erste Antikörper, der im August 2000 für die Indikation metastasiertes, HER2-positives Mammakarzinom in der EU zugelassen wurde, war das gegen den humanen epidermalen Wachstumsrezeptor-2 (HER2) gerichtete Trastuzumab. Im Mai 2006 erfolgte die Zulassung für Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom. Inzwischen wurde neben Trastuzumab auch der gegen die Dimerisierungsstelle des HER2-Rezeptors agierende Antikörper Pertuzumab für die Therapie von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom (März 2013) sowie für die neoadjuvante Therapie von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom (Juli 2015) zugelassen. Darüber hinaus erhielt im Jahre 2007 der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsrezeptor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab die Zulassung für die Erstlinientherapie von Patientinnen mit einem metastasierten, HER2-negativen Mammakarzinom.

Die Zulassung der genannten Antikörper hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass sich die Therapieoptionen nachhaltig erweitert haben und es möglich wurde, zielgerichtet in die Pathophysiologie des Mammakarzinoms einzugreifen. Vor allem aber konnte das Überleben der Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom unter Inkaufnahme geringer Toxizität signifikant verbessert werden. Die Einführung von Trastuzumab gilt daher als ein Meilenstein in der Mammakarzinomtherapie, der jedoch auch mit einer deutlichen Steigerung der Arzneimittelkosten assoziiert ist. Insgesamt sind seit der Einführung der biologischen Medikamente die Behandlungskosten deutlich gestiegen. Die Folge ist ein erheblicher Kostendruck. Gerade das Mammakarzinom hat aufgrund der hohen Inzidenz erhebliche gesundheitsökonomische Implikationen. Diagnostik, Therapie und

Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom erfordern ein äußerst komplexes, zeit- und personalintensives Leistungsspektrum, wie es in dieser Form für kaum eine andere Erkrankung erforderlich ist. Für das Mammakarzinom werden in der Europäischen Union derzeit 13€ pro Einwohner und Jahr ausgegeben. Dabei erkranken in Deutschland pro Jahr 69 550 Frauen an einem invasiven Mammakarzinom, des Weiteren mindestens 5500 Frauen an einem duktalem Carcinoma in situ [1]. Während in Ländern wie Litauen und Bulgarien 2€ pro Einwohner und Jahr für das Mammakarzinom ausgegeben werden, sind es in Deutschland bereits 29€ je Einwohner und Jahr [2].

Für Trastuzumab ist nun im Jahre 2014 der Patentschutz in der EU abgelaufen und 2022 wird auch Bevacizumab seinen Patentschutz verlieren. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund haben verschiedene pharmazeutische Unternehmen bereits vor einigen Jahren damit begonnen, biosimilare Antikörper zu entwickeln, und in der Folge zahlreiche Studien initiiert [3]. Der erste biosimilare Antikörper, ein biosimilares Rituximab, wurde im Februar 2017 von der European Medicines Agency (EMA) bereits zugelassen. Im Gegensatz zu chemischen Arzneimitteln, die als Generika identisch kopierbar sind, können biosimilare Arzneimittel jedoch nicht identisch, sondern nur ähnlich (similar) kopiert werden. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass biologische Arzneimittel mithilfe von lebenden Zellen (Hefen, Bakterien, Hamsterzellen) hergestellt werden. Zwar ist die Gen- bzw. Aminosäuresequenz von biosimilarem Antikörper und Originalpräparat (Originator) nahezu identisch, aber je nach Zelllinie, Nährmedium und Kulturbedingungen entstehen Proteine, bei denen im Rahmen der Synthese verschiedene posttranskriptionelle Modifikationen auftreten können, die eine Änderung der Tertiärstruktur, der Nukleinsäurevarianten und der Glykosylierung bedingen können [4]. Da die exakten Herstellungsprozesse des Originators nicht bekannt sind, ist nicht zu gewährleisten, dass der biosimilare Antikörper und das

Originalpräparat in allen oben genannten Eigenschaften identisch sind. Sie sind nur ähnlich, also biosimilar. Dazu werden die mehr als 100 verschiedenen physikochemischen Charakteristika, wie Primär- (Aminosäuresequenz) und Tertiärstruktur, Glykosylierung, aber auch die biologische Aktivität (Bindungsfähigkeit, ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) des biosimilaren Antikörpers mit dem Originator umfassend und detailliert überprüft. Auch die Originalpräparate werden, ausgehend von der Mastercell Bank, immer wieder neu produziert, sodass auch da mögliche posttranskriptionelle Modifikationen auftreten können (sog. „batch-to-batch variability“). Die Herstellungsprozesse der Originalpräparate sind daher einer äußerst strengen Kontrolle unterworfen.

Mittlerweile ist in Europa bereits eine ganze Reihe an biosimilaren Medikamenten zugelassen wie Erythropoetine, Filgrastim und Somatropine (<https://www.vfa.de/embed/biosimilars-uebersicht-original-praeparate.pdf>, Stand August 2017). Neben den als Supportiva eingesetzten genannten Biosimilars wurde im Juni 2015 der erste biosimilare Antikörper, ein biosimilares Infliximab, von der EMA zugelassen. Der erste in der gynäkologischen Onkologie eingesetzte biosimilare Antikörper wird ein biosimilares Trastuzumab sein. Die Zulassung für mindestens 4 biosimilare Trastuzumabs wird für die kommenden 12 Monate erwartet.

Weltweit werden im Jahre 2020 etwa 1,3 Billionen Euro für Medikamente ausgegeben werden [5]. Es wird erwartet, dass bis dahin etwa 225 neue onkologische Therapien zugelassen sein werden. Die Einführung biosimilarer Medikamente ist daher hinsichtlich einer möglichen Kostenersparnis für die Gesundheitssysteme weltweit mehr als reizvoll. So wird erwartet, dass durch die Einführung von biosimilaren Medikamenten ein kumulatives Einsparpotenzial von 56 – 110 Milliarden Euro innerhalb der nächsten 5 Jahre in den USA und Europa erreicht werden kann [6]. Für Europa werden dabei Preisreduktionen von 20 – 40% für möglich erachtet [6].

► **Tab. 1** EMA-Anforderungen zum Erhalt der Marktreife eines biosimilaren Antikörpers (nach Daten aus [8]).

| 1. Vergleichbarkeit der Qualität   | 2. präklinische Vergleichbarkeit  | 3. klinische Vergleichbarkeit   |
|--|---|---|
| physikochemische Eigenschaften <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beschleunigte Stabilitätsstudien</li> <li>▪ Belastungsstudien</li> <li>▪ posttranslationale Modifikationsanalysen</li> </ul> | In-vitro-Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rezeptorbindungsassays</li> <li>▪ funktionelle zelluläre Assays</li> </ul>  | Pharmakokinetikstudien <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unter Verwendung einer sensitiven und homogenen Population</li> <li>▪ Dosis-Konzentration-Ansprechen</li> </ul> |
| biologische Aktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ abhängig von biologischen Eigenschaften des Biosimilars</li> </ul>  | In-vivo-(Tiermodell-)Studien, falls angebracht <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pharmakokinetik-/Pharmakodynamikstudien</li> <li>▪ Aktivitätsstudien</li> <li>▪ Toxizitätsassays</li> </ul> | vergleichende klinische Studien mit Untersuchung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wirksamkeit</li> <li>▪ Sicherheit</li> <li>▪ Immunogenität</li> </ul>             |
| Reinheit und Verunreinigung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ produktbezogene Verunreinigung</li> <li>▪ prozessbezogene Verunreinigung</li> </ul>   |   |   |

## Regulierung durch die European Medicines Agency (EMA)

Die Zulassung von biosimilaren Medikamenten für den europäischen Markt wird von der European Medicines Agency (EMA) reguliert, die zu diesem Zweck im Jahre 2005 eine Richtlinie in Kraft treten ließ. Mittlerweile existieren Überarbeitungen und Ergänzungen, die auf der Homepage der EMA eingesehen werden können und zum Download bereitstehen (<http://www.ema.europa.eu/ema>). Im Jahre 2012 erfolgte die Erstellung der Richtlinie zur Entwicklung und Zulassung von biosimilaren Antikörpern (EMA/CHMP/BMWP/403 543/2010) [7]. Der in dieser Richtlinie festgelegte Zulassungsweg basiert auf präklinischen und Phase-I-Studien zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, um Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit im Vergleich zum Originalpräparat nachzuweisen (► **Tab. 1**). Erst danach erfolgt im Rahmen einer Phase-III-Studie der Head-to-Head-Vergleich zwischen Biosimilar und Originator. Phase-II-Studien sind nicht vorgesehen. Ziel ist dabei, eine Ähnlichkeit mit dem Originator in Bezug auf Qualitätscharakteristika, biologische Aktivität und Effektivität in einer umfassenden Vergleichsuntersuchung zu zeigen, nicht eine therapeutische Äquivalenz und einen möglichen Patienten-Benefit per se.

### Studienpopulation und Endpunkte

Die EMA empfiehlt für die klinische Überprüfung des biosimilaren Antikörpers im

Rahmen einer Phase-III-Studie eine sensitive und homogene Patientenpopulation und einen validierten und sensitiven klinischen Endpunkt. Da es bei dieser Studie um die Vergleichbarkeit und nicht um den therapeutischen Nutzen für die Patientin bzw. den Patienten geht, der bereits bei der Überprüfung des Originalpräparats gezeigt wurde, wird von der EMA die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) oder die pathologische Komplettremission (pathologic complete remission, pCR) empfohlen. Mit dem Überleben assoziierte Endpunkte, wie das progressionsfreie (progression free survival, PFS) oder das Gesamtüberleben (overall survival, OS), sind keine empfohlenen Endpunkte, da sie von Einflussfaktoren wie Tumormasse, Tumorstadium und vorherigen Therapielinien und Therapien abhängen. Diese können allerdings im Rahmen der Studien, wenn möglich, dokumentiert werden [9]. Darüber hinaus sind die Endpunkte PFS und OS nicht wirklich realisierbar, da sie eine längere Nachbeobachtungszeit erfordern und somit (insbesondere bei Patienten im nicht metastasierten Stadium) eine Verzögerung des Zulassungsprozesses verursachen.

### Ermittlung der Sicherheit des biosimilaren Antikörpers

Die Überprüfung der klinischen Sicherheit erfolgt durch das gesamte klinische Entwicklungsprogramm. Neben der Untersuchung der üblichen Sicherheitsparameter wird auch die Immunogenität, also eine mögliche Immunantwort des Immunsys-

tems auf die Substanz, untersucht. Effekte der Immunogenität können starke Toxizität und anaphylaktische Reaktionen sein und bis zum Effektivitätsverlust des Medikaments und zur Resistenzentwicklung reichen. Aufgrund der stark verkürzten klinischen Überprüfung des biosimilaren Antikörpers mit im Vergleich zum Originalpräparat kleineren Patientenzahlen erfolgt die Erhebung von Verträglichkeitsdaten, Daten zur Immunogenität (Anti-Drug-Antikörper) und zu speziellen Nebenwirkungen wie der trastuzumabtypischen Kardiotoxizität im Rahmen eines Risk-Management-Plans zum größten Teil nach der Zulassung des biosimilaren Antikörpers.

### Extrapolation

Ist ein biosimilarer Antikörper in einer Indikation zugelassen, dann ermöglicht die EMA eine Extrapolation für alle weiteren Indikationen, da von der nachgewiesenen Similarität auf die Daten zu anderen Indikationen geschlossen wird. Die Extrapolation ist einer der wesentlichen Punkte des Konzepts der Biosimilarität. Am Beispiel von Trastuzumab wären dies die Indikationen frühes und fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom und metastasiertes Magenkarzinom, am Beispiel von Bevacizumab metastasiertes Mammakarzinom, fortgeschrittenes/metastasiertes nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, fortgeschrittenes/metastasiertes Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenes Ovarialkarzinom und rezidiviertes/metastasiertes Zervixkarzinom.



Die Extrapolation für alle klinischen Indikationen ist grundsätzlich akzeptabel, falls genügend Effektivitäts- und Sicherheitsdaten erhoben wurden [10], kann aber aus 2 verschiedenen Gründen auch kritisch diskutiert werden.

Zunächst wird dies am Beispiel der Zulassung eines biosimilaren Infliximab deutlich. So erfolgte die Zulassung des biosimilaren Infliximab im September 2013 analog den EMA Guidelines nach einer Phase-I-Studie in der Indikation Morbus Bechterew und nach einer Phase-III-Studie in der Indikation Rheumatoide Arthritis für alle Indikationen: ankylosierende Spondylitis, rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Psoriasisarthritis, aber auch für die inflammatorischen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa [11]. Aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungsgruppen verlangte die kanadische Gesundheitsbehörde Daten für die Indikationen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa als Voraussetzung für eine Extrapolation für diese Indikationen. Nach Erhalt der Daten erfolgte die Zulassung für alle Indikationen.

Ein weiterer Diskussionspunkt ergibt sich aus der Patientenpopulation, die in der jeweiligen Studie untersucht wird. In der metastasierten Situation liegt bekannterweise ein vorbehandelter Zellklon vor, der sich hinsichtlich Rezeptorstatus und Immunogenität anders verhalten kann als ein therapienaiver Zellklon. Auch ist ein metastasiertes Patientenkollektiv aufgrund der Vorbehandlung und damit verbundener möglicher Toxizität komorbider. Folglich ist es, im Vergleich zu einem unbehandelten Kollektiv aus der neo-/adjuvanten Therapiesituation, möglicherweise weniger geeignet, wenn es darum geht, Biosimilarität zu zeigen.

## Pharmakovigilanz

Nach der Zulassung des ersten und weiterer biosimilarer Trastuzumabs und im Hinblick auf weitere Substanzen ist eine strenge Pharmakovigilanz notwendig, um das gesamte Spektrum an Informationen zur Sicherheit der biosimilaren Antikörper dokumentieren und zuordnen zu können. Dazu gehören sowohl die Dokumentation unerwarteter Reaktionen als auch ein Anstieg der bekannten vorhersehbaren Nebenwirkungen. Um eine präzise Nach-

vollziehbarkeit der auftretenden Nebenwirkungen im Rahmen eines Risk-Management-Plans nach Zulassung gewährleisten zu können, bedarf es der Dokumentation des Handelsnamens und der Chargenbezeichnung, da verschiedene biosimilare Präparate mit einem identischen Wirkstoffnamen hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums unterschiedlich sein können. Das bedingt allerdings, dass uns als Therapeuten bekannt ist, welches Präparat von uns appliziert wird, und dass eine automatische Substitution des Originators nicht stattfindet [12, 13].

## FAZIT

Die Einführung sowie Verwendung biosimilarer Antikörper in der Onkologie ist, vor allem vor dem Hintergrund der erheblichen und weiter steigenden Kosten onkologischer Biologika, grundsätzlich zu befürworten. Zur Erhaltung der therapeutischen Qualität im Sinne der betroffenen Patient(inn)en ist analog den EMA Guidelines jedoch die Einhaltung bestimmter Grundsätze notwendig, die wir im Folgenden erweitern und zum Teil etwas präzisieren wollen:

- Klinische Studien (mit adäquatem Äquivalenz-Studiendesign) sollten, wie den EMA Guidelines zu entnehmen ist, mit der homogensten und sensitivsten Patientenpopulation durchgeführt werden, um mögliche Unterschiede einwandfrei zu detektieren. Darüber hinaus sollte auch der sensitivste Endpunkt gewählt werden. Die EMA empfiehlt in der metastasierten Situation ORR (overall response rate) und in der neoadjuvanten die pCR (pathologic complete remission). Wir stimmen mit der EMA überein, Äquivalenzstudien in der sensitivsten Patientenpopulation durchzuführen, möchten aber die sensitivste Patientenpopulation, aufgrund der in unseren Augen höheren Sensitivität, präzisieren. In unseren Augen ist dies das therapienaive, frühe Mammakarzinom im neoadjuvanten Setting, mit tpCR (kein residuärer Tumor in Mamma und axillären

Lymphknoten) als Endpunkt. Aufgrund der Vorbehandlungen und möglicher Komorbiditäten ist, unserer Meinung nach, ein metastasiertes Patientenkollektiv nur suboptimal [14, 15].

- Die Extrapolation ist analog den EMA Guidelines bei Vorliegen ausreichender Effektivitäts- und Sicherheitsdaten durchaus möglich; wir sehen jedoch die Extrapolation kritisch, insofern von Daten aus der metastasierten Situation mit einem heterogenen und vortherapierten Patientenkollektiv auf die therapienaive adjuvante Situation extrapoliert wird.
- Klinische Studien sollten eine Größe vorhalten, die ausreichend ist, um das bekannte Nebenwirkungsprofil sicher abbilden zu können und die Äquivalenz mit dem Originator zu belegen (Konfidenzintervall wenigstens 90 %, Äquivalenzbereich wenigstens  $\pm 15\%$ ). Die EMA gibt dazu keine detaillierten Empfehlungen ab.
- Klinische Studien sollten, wie von der EMA gefordert, umfassende Immunogenitätsdaten ermitteln, um Effektivitätsverluste durch fehlende Antikörperaffinität oder schwere Hypersensitivitätsreaktionen durch Anti-Drug-Antikörper detektieren zu können. Dabei sind selbst kleine Unterschiede zwischen Originator und biosimilarem Antikörper ausreichend, um schwere unerwartete Reaktionen hervorzurufen.
- Aufgrund des Zulassungsprozesses und der limitierten klinischen Datenlage ist nach erfolgter Zulassung eine vollständige „Post-Market“-Datendokumentation zur Untersuchung der Sicherheit des jeweiligen biosimilaren Trastuzumab obligat. Diese Empfehlung findet sich auch in den EMA Guidelines wieder.
- Die Erfassung von Nebenwirkungen sollte unseres Erachtens daher idealerweise mit präziser Zuordnung zu dem jeweiligen Präparat in zentralen Registern erfolgen, wobei die von den Firmen gesam-

melten Daten zu ihren Produkten in diese Register einfließen sollten.

- Jedes Biologikum und so auch jeder biosimilare Antikörper sollte eindeutig vom Originator unterscheidbaren internationalen Freinamen (international non-proprietary name, INN) haben, damit z. B. nicht alle Trastuzumab-Biosimilars als Trastuzumab firmieren und somit die Klarheit für die Anwender optimiert wird.
- Die Dokumentation in der Patientenakte muss neben dem INN auch den Handelsnamen und die Chargennummer enthalten.
- Die Entscheidung, den originalen Antikörper durch einen biosimilaren zu ersetzen, muss in der Hand der Therapeutin bzw. des Therapeuten liegen und darf nicht ohne ausdrückliche Zustimmung und Wissen der Patientin erfolgen. Die Apotheker sollten nicht ohne Wissen des Arztes und/oder Anordnung des Arztes das Originalpräparat auf einen biosimilaren Antikörper oder umgekehrt umstellen.
- Vorgeschriebene Verordnungsquoten für biosimilare Antikörper sollten zum jetzigen Zeitpunkt ohne Vorliegen von Langzeitdaten zur Sicherheit und Effektivität abgelehnt werden.

## Interessenkonflikt

Vortrags-, Beraterhonorare und Reisekostenerstattung von Roche, Amgen, Pfizer.

## Autorinnen/Autoren

Marc Thill<sup>1</sup>, Marcus Schmidt<sup>2</sup>, Michael Lux<sup>3</sup>, Cornelia Liedtke<sup>4</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>5</sup>, Christian Jackisch<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main

<sup>2</sup> Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Universitätsklinikum Mainz

<sup>3</sup> Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

<sup>4</sup> Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

<sup>5</sup> Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen und Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Heidelberg

<sup>6</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Klinikum Offenbach

## Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med. Marc Thill**

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Agaplesion Markus, Krankenhaus Wilhelm-Epstein-Straße 4 60431 Frankfurt am Main marc.thill@fdk.info

## Erstveröffentlichung

Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in: Geburtshilfe Frauenheilkd 2018; 78(01): 41 – 44. doi:10.1055/s-0043-118761.

## Literatur

- [1] Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V Hrsg. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe Berlin, 2015: 74–77
- [2] Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1165–1174
- [3] Rugo HS, Linton KM, Cervi P et al. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 73–79
- [4] Oh MJ, Hua S, Kim U et al. Analytical detection and characterization of biopharmaceutical glycosylation by MS. *Bioanalysis* 2016; 8: 711–727

- [5] IMS Institute for Health Informatics. Global Medicines Use in 2020: Outlook and Implications. Parsippany: IMS Institute for Health Informatics 2015
- [6] IMS Institute for Health Informatics. Delivering on the Potential of biosimilar Medicines. Parsippany: IMS Institute for Health Informatics 2016
- [7] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies non-clinical and clinical issues. Online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf) Stand: 20.09.2017
- [8] Thill M. New frontiers in oncology: biosimilar antibodies for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 331–338
- [9] Thill M. Biosimilare Antikörper als Herausforderung – ist Evidenz übertragbar? *Kompendium Biosimilars* 2016; 1: 19–23
- [10] World Health Organization. Guidelines on Evaluation of monoclonal Antibodies as similar biotherapeutic Products (SBPs). Geneva, Switzerland: World Health Organization 2016
- [11] European Medicines Agency. Remsima European Public Assessment Report. 2013. Online [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf) Stand: 12.04.2014
- [12] Cortes J, Curigliano G, Dieras V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 233–239
- [13] Taberner J, Vyas M, Giuliani R et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016; 1: e000142. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142
- [14] Jackisch C, Lammers P, Jacobs I. Evolving landscape of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer treatment and the future of biosimilars. *Breast* 2017; 32: 199–216
- [15] Jackisch C, Scappaticci FA, Heinzmann D et al. Neoadjuvant breast cancer treatment as a sensitive setting for trastuzumab biosimilar development and extrapolation. *Future Oncol* 2015; 11: 61–71

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0527-5662>

*Senologie* 2018; 15: 13–17

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York  
ISSN 1611-6453