

NEFROLOJİDE BİYOBENZERLER

Doç. Dr. N. Ülkem Çakır Yakupoğlu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Canlı hücrelerden yararlanılarak üretilen biyolojik ilaçlar nefroloji de dahil olmak üzere birçok alanda klinik yararlar sağlamışlardır. Ancak birçok üründe olduğu gibi bu ilaçlar belli bir süre sonra patentlerini kaybetmektedirler. Geliştirilen biyobenzer ilaçların nefrolojideki en yaygın kullanımları kronik böbrek hastalarının yaşam kalitesini ve süresini arttırmada çok önemli rol oynayan aneminin düzeltilmesine yöneliktir.

Son yirmi yıl içinde, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili aneminin tedavisinde, eritropoez stimüle edici ajanlar (ESA) temel tedavi seçeneği olmuştur. Son yıllarda, KBH'li hastalarda ESA kullanımının belli yönleri, Hemoglobinin ve böbrek yetmezliği sonuçlarının düzeltilmesi (CHOIR), Epoetin beta ile erken anemi tedavisi sayesinde kardiyovasküler risk azaltma (CREATE) ve Aranesp® tedavisi ile kardiyovasküler olayları azaltma çalışması (TREAT) gibi çalışmaların sonucunda tekrar değerlendirilmeye başlanmıştır.¹⁻³ Temel konulardan birisi de, mevcut bulgular ışığında kesin olarak bilinmeyen ve aslında hasta gruplarında farklılık gösterebilen, aneminin düzeltilmesinden sonraki üst hemoglobin tedavi düzeyidir.⁴ Bir başka belirsizlik de, aneminin düzeltilmesinde ESA'lar ile intravenöz demir tedavisi arasındaki ilişkidir. Bununla birlikte, KBH'ye sekonder aneminin düzeltilmesinde ESA'lar önemli ancak pahalı bir tedavi seçeneğidir.

Daha yakın zamanda, bu ajanlardan bazılarının patent geçerlilik tarihi sona ermiş ve farmasötik şirketlere benzer biyolojik tıbbi ürünler veya biyobenzerler geliştirme ve üretme fırsatı sunmuştur. Avrupa İlaç Dairesi (EMA) biyobenzerleri, halihazırda onaylanmış bir biyolojik ilaca benzer ilaçlar olarak tanımlamaktadır.⁵ Bu nedenle, "biyobenzer" iyi tanımlanmış bir ruhsatlandırma yolu doğrultusunda onaylanmış bir biyofarmasötik ürünü tanımlamak için kullanılan bir ruhsatlandırma terimidir. Diğer ruhsatlandırma mercileri bu gibi ürünleri

tanımlamak için “takip eden biyolojik” (ABD Gıda ve İlaç Dairesi, Japon Ruhsatlandırma Mercileri) ve “Müteakip girişli biyolojik” (Health Canada) gibi farklı terimler kullanılmaktadır.

Biyobenzer ESA’ların ortaya çıkışı, doğal olarak nefroloji camiasında pek çok tartışmaya neden olmuştur. Bu ajanların çeşitli özellikleriyle ilişkili olarak aşağıdaki konularda sorular gündeme gelmiştir: Bu sorular değerlendirme ve onaylama için en uygun ruhsatlandırma yolu ve veri gereklilikleri; terminoloji/adlandırma; üretim ve kalite özellikleri; kalite güvence, klinik etkililik ve güvenliliğinin sağlanması (özellikle immünojenisite); ilaç ikamesi ve takip edilebilirliği ve bu ilaçların kullanımı ile mümkün olan maliyet tasarrufu oranıdır.⁶⁻⁸ Biyobenzer ESA’ların Avrupa’da hemen hemen 5 yıldır kullanıldığı dikkate alınarak, bu makalede ruhsatlandırmadaki gelişimler ve bu ajanlara ilişkin artan deneyim bağlamında bu endişeler gözden geçirilecektir.

Ruhsatlandırma Ortamı

EMA, onay almaya yönelik çok sayıda kılavuz yayınlamaya biyobenzerlerin değerlendirilmesine ilişkin ruhsatlandırma yollarının geliştirilmesine öncülük etmiştir.⁹⁻¹² Kalite konularına ilişkin kılavuzda üretim aşaması, benzerliğin değerlendirilmesine yönelik analitik yöntemler, referans ürün seçimi ve biyobenzerin fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyonu ile ilgili gereklilikler ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.¹⁰ Klinik dışı ve klinik konulara ilişkin kılavuzda klinik dışı (farmakotoksikolojik değerlendirme için) ve klinik çalışmalara (farmakokinetik/farmakodinamik, etkililik ve güvenliliğin değerlendirilmesi için) yönelik gereklilikler ele alınmaktadır.¹¹ İmmünojenisite değerlendirmelerine ilişkin kılavuzda immünojenisiteyi etkileyebilecek faktörler ve potansiyel sonuçlar ele alınmakta ve ayrıca biyobenzerin değerlendirilmesine yönelik taylorların tasarımı ve yorumlanmasına ve risk yönetim planının uygulanmasına ilişkin bilgiler verilmektedir.¹²

Bu kapsamlı kılavuzlara ilave olarak, rekombinant eritropoietinler, somatropinler (insan büyüme hormonu), insan granülosit kolonisi stimulan faktörü, insan insülini, rekombinant interferon-a ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler bazında ürün sınıfına özgü kılavuzlar da yayınlanmıştır. Biyobenzer rekombinant ürünler için 2010 yılında güncellenen ruhsatlandırma gereklilikleri, diğer rekombinant proteinlere kıyasla daha sıkıdır.^{5,13} Hem aneminin düzeltilmesi, hem de hemoglobinin korunması için, referans ürünle terapötik eşdeğerliği göstermek üzere minimum iki randomize, paralel grup ve tercihen çift kör klinik çalışmaların yapılması gereklidir.

Daha yakın zamanda, Dünya Sağlık Örgütü biyobenzerlerin değerlendirilmesine ilişkin kılavuzlar yayınlamıştır.¹⁴ Bu kılavuzlar temelde EMA tarafından yayınlanmış olanlar gibi mevcut bölgesel kılavuzlarla aynı ilkelere göre hazırlanmıştır ve güvenli ve etkili biyobenzer ürünlerin nasıl geliştirileceğiyle ilişkili olarak farmasötik endüstrisine açık yönergeler sunmaktadır.¹⁵ Ayrıca bunlar başka bölgelerde geliştirilecek olan kılavuzlarda sunmakta ve bu sayede biyobenzerlerin küresel düzeyde düzenlenmesine ilişkin uyumlaştırmada önemli ilerleme sağlamaktadırlar.

Bugüne kadar EMA tarafından iki biyobenzer ESA onaylanmıştır. Bunlar 5 farklı marka adı ile pazarlanmaktadır. HX575 2007’de onaylanmıştır ve Eprex[®]/Erypo[®] (Janssen-Cilag)’nun referans ürünü olarak aynı uluslararası ticari olmayan adı (INN) ile biyobenzer versiyonudur (epoetin alfa). Farklı marka isimleriyle pazarlanmaktadır. Binocrit[®] (Sandoz), Epoetin alfa HEXAL[®] (Hexal) ve Abseamed[®] (Medice Arzneimittel).¹⁶⁻¹⁸ HX575 ve referans ürününün benzerliği kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon ile gösterilmiştir.¹⁹ Buna ek olarak, sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda referans ürüne benzer farmakokinetik ve farmakodinamik özellik gösterilmiştir.^{20,21} KBH ile ilişkili anemisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada referans ürüne terapötik eşdeğerlik doğrulanmıştır.²² Bir başka kontrollü çalışmada kanser hastalarında kemoterapi kaynaklı anemi tedavisi için HX575’in etkililiği ve güvenilirliği gösterilmiştir.²³

SB309 da referans ürün olarak Eprex/Erypo’su olan bir biyobenzer ESA’dır ancak epoetin alfa yerine INN epopetin zetya sahiptir. Retacrit[®] (Hospira) ve Silapo[®] (STADA) olmak üzere iki farklı ticari isim altında pazarlanmaktadır. SB309, referans ürüne biyoeşdeğerliği göstermek üzere KBH ile ilişkili anemisi olan hastalarla yapılan bir çalışma ve kemoterapi kaynaklı anemisi olan kanser hastalarıyla yapılan bir tek kollu destek çalışması ışığında onaylanmıştır.^{24,25} HX575’ten farklı olarak, onay zamanında EMA kılavuzlarının getirdiği bir gereklilik olmaması nedeniyle, SB309 ruhsat başvurusuna klinik farmakodinamik verileri dahil edilmemiştir.

Terminoloji

Daha önceden de açıklandığı üzere, “biyobenzer” iyi tanımlanmış bir ruhsatlandırma yolu ile onaylanan biyofarmasötik ürünü tanımlamak için kullanılan bir ruhsatlandırma terimidir. EMA’daki Biyobenzer Tıbbi Ürünler Çalışma Kolu üyeleri, literatürde “biyobenzer” teriminin belirsiz şekilde kullanılmasından kaynaklanan sorunlara dikkat çekmişlerdir.²⁶ Kavramın yanlış yorumlanmasının ve tutarsız kullanımının ve bunun hekimler ve hastalar tarafından biyobenzerlerin kabul edilmesi üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerini vurgulamışlardır.

Bunun belirgin örneklerinde biri de, Latin Amerika ve Asya'da yerel olarak üretilen ESA'ların kullanımını takiben bildirilen antikor aracılı saf eritrosit aplazisidir.^{27,28} Bu alternatif biyolojik ürünlerden literatürde yanlış şekilde biyobenzer olarak bahsedilmektedir. Ancak bunlar, sıkı bir ruhsatlandırma süreci ile onaylanan EMA onaylı biyobenzer ESA'larla karıştırılmamalıdır. Latin Amerika ve Asya'da üretilen alternatif biyolojik ürünlerde genellikle ruhsat almak üzere klinik verilere ya da resmi farmakovijilansa gerek olmaksızın sadece biyoeşdeğerlik verileri gereklidir (klasik jenerik ilaçlarda olduğu gibi).²⁸ Bunun yanı sıra, analitik çalışmalar bu alternatif biyolojik ürünlerin bileşim açısından farklılık gösterdiğini; dolayısıyla üretim aşamalarının ruhsatlandırılmasının yetersiz olduğunu göstermektedir.^{29,30}

Üretim ve Kalite Özellikleri

Referans ürünle benzerliği göstermek üzere, biyobenzer proteinin kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyonu, EMA onay sürecindeki temel adımlardandır. Bu karakterizasyon protein yapısı (birincil ve daha yüksek sıralı), agregatların varlığı, izoform içeriği, reseptöre bağlanma ve biyolojik aktivite için bir dizi standart ve son teknoloji testleri içermektedir.¹⁹ Biyobenzer üreticileri de biyobenzer proteinler üretmek ve bunları saflaştırmak üzere teknolojideki gelişmelerden faydalanabilmekte ve son teknoloji sistemleri kullanabilmektedir. Bu genellikle yöntemlerini değiştirmelerinden kaynaklanabilecek mali ve düzenlemelere ilişkin sonuçlar nedeniyle daha eski teknolojileri kullanmaya mecbur kalan orijinal ürün üreticilerindeki durumun tam aksidir.³¹ Biyobenzer epoietinlerin kalitesinin orijinal ürünleri aştığı gösterilmiş olup³¹, bu bulgu teknolojide bu farklılıkları yansıtıyor olabilir.

Farmakovijilans ve Klinik Deneyim

Biyobenzer ESA'lar için ürün pazarlamakta olan ruhsat sahibi firmaların, orijinal ürünlerinkine benzer ve bunlar kadar sıkı farmakovijilans yapılarının olduğunun belirtilmesi önemlidir. Periyodik güvenilirlik güncelleme raporlarının ruhsatlandırma mercilerine bildirilmesi bu firmaların sorumlulukları arasındadır. Bunun yanı sıra, EMA biyobenzer ya da orijinal herhangi bir biyofarmasötik için pazarlama ruhsatı almadan önce, bir risk yönetimi planının hayata geçirilmesi de zorunlu bir gerekliliktir. Biyobenzer ESA'ların risk yönetim planlarında immünojenisite gibi potansiyel güvenilirlik konularını ele almak üzere onaylama sonrası çalışmalar vardır.

On Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen geniş çaplı bir HX575 çalışması yakın zaman önce tamamlanmıştır.^{32,33} Bu çalışmaya 1659 hemodiyaliz hastası dahil edilmiş olup, intravenöz (IV) HX575 ile toplam 770 hasta yılı belgelenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu kısa ve uzun süre etkili IV ve subkutan ESA'lar dahil olmak üzere çeşitli çalışma öncesi ESA tedavilerinden IV HX575'e geçiş yapmış olsa da, daha önce ESA tedavisi görmemiş hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada IV HX575'in advers olay profili, beklenmeyen herhangi bir güvenlilik sinyali ya da immünojenisite belirtisi olmaksızın, ESA tedavisi görmekte olan ve hemodiyalize giren hasta popülasyonunda beklendiği şekildedir. Etkililik analizleri, hastalar IV HX575'e geçiş yaptıktan sonra hedef hemoglobin düzeylerinin korunduğunu göstermiştir. Daha önceden SC ESA tedavisinden geçiş yapmış hastalarda anlamlı (ancak beklenen) %13'lük doz artışı ile, daha önceden IV ESA tedavisinden geçiş yapan hastalarda stabildir.

Bu ajanların kullanılmaya başlanması ile biyobenzer ESA'lara hasta maruziyeti artmaya devam etmektedir. Örneğin Eylül 2011'den itibaren HX575 için 100.000 hasta yılını aşkın hasta maruziyet vardır (yaklaşık 40.000 hasta tedavi edilmiştir) ve klinik çalışmalarda 4000'den fazla hasta araştırılmıştır. Bugüne kadar biyobenzer ESA'ların kullanılmaya başlanmasının herhangi bir beklenmeyen güvenlilik sinyali ile ilişkilendirilmemiş olması güven vericidir.

Avrupa'da biyobenzer ESA alımında farklılıklar vardır. AB G5 ülkelerinde, kısa süreli ESA piyasasının biyobenzer payı %4'ten Almanya'da %52'ye kadar farklılık göstermektedir, öte yandan Romanya ve Slovakya'da piyasadaki biyobenzer payı sırasıyla %13 ve %50'dir.³⁴ Alımdaki farklılıklar muhtemelen sağlık sistemleri arasındaki farklı maliyet baskıları, farklı fiyat-kapsama ölçütleri ve biyobenzer kullanımını destekleyen sağlık politikalarının olmaması gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin Fransa'da, ESA piyasası diğer AB ülkelerine kıyasla fiyata daha az duyarlıdır ve biyobenzer kullanımını teşvik edecek politikalar yoktur. Ancak ABD ve Japonya'daki duruma benzer şekilde, şu anda her bir diyaliz seansı için bir sabit "bütün" geri ödeme politikası düşünülmektedir. Bu politikanın Fransa'da uygulanması halinde, ESA piyasası büyük olasılıkla fiyata daha duyarlı olacaktır. İngiltere'de, Ulusal Sağlık Servisi tedarik prosedürleri, ESA fiyatlandırmasının çok geniş kapsamlı bir ortak ihalenin ve geniş hacimli ESA kullanan hastanelerin gruplaşmasının bir sonucu olarak, ESA fiyatlandırmasının çok rekabetçi kalmasını sağlamıştır. Biyobenzer ESA alımını teşvik etmek üzere hayata geçirilen pro-biyobenzer politikalarla Almanya'daki durum biraz daha farklı olup; bu ajanlar için nispeten geniş piyasa payı ve önemli maliyet tasarrufu sağlamıştır (bkz. "Farmakoeconomik Etki").

İlaç İkamesi ve İzlenebilirliği

Klasik jenerik ilaçlar için ikame genellikle reçeteyi yazan hekimin bilgisi olmaksızın gerçekleşmektedir. Bu durum eczacının markalı bir ürün için orijinal reçeteyi dikkate almamasından veya reçetenin marka veya üretici adı olmaksızın sadece INN'yi belirtmesinden kaynaklanabilmektedir.⁷ Bu gibi kendiliğinden ikameler, biyofarmasötikler için uygun değildir. Aslında, EMA çok açık şekilde şunu belirtmektedir: “Biyobenzer ve biyolojik referans ürünler tamamen aynı olmadığından, bir hastayı bir referans ürünle veya biyobenzer ilaçla tedavi etme kararı, kalifiye bir sağlık bakım uzmanının görüşü alındıktan sonra verilmelidir.³⁵ Avrupa’da, ilaç ikamesi ulusal düzeyde düzenlenmiştir bir birçok ülkede (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç, Hollanda ve İngiltere) biyofarmasötiklerin kendiliğinden ikamesini yasaklayan yasalar çıkarılmıştır.³⁶

Biyofarmasötiklerin kendiliğinden ikame edilmesine karşı çıkan en önemli argümanlardan birisi de, istenmeyen etkilerin doğru ürüne veya üreticiye bildirildiğini takip etmeyi zorlaştıracağıdır.⁷ Bazı biyobenzerler referans ürünleriyle aynı INN'yi içerdiğinden, reçeteyi yazan hekim marka adını da belirtirse izlenebilirlik daha da iyi olacaktır. Yine EMA şunu da açıkça ifade etmektedir “hastaya verilen spesifik tıbbi ürün net bir şekilde belirtilmelidir”; yani reçetede marka da yazmalıdır.

Farmakoekonomik Etki

Biyobenzer ilaçların varlığının maliyet tasarrufu sağlama ve tedavilere erişimi artırma potansiyeli vardır. Biyobenzerler, jenerik kimyasal ilaçlara kıyasla daha yüksek araştırma ve geliştirme masraflarına tabidir. Dolayısıyla, biyofarmasötiklerle biyobenzerler arasındaki fiyat farklılıkları, orijinal ve jenerik kimyasal ilaçlar arasındaki farklılıktan muhtemelen daha azdır.³⁷ Orijinal ve klasik jenerik ilaçlar arasında alım fiyatları açısından %80'e kadar farklılıklar gözlenmiş olmakla birlikte, orijinal biyofarmasötiklerle biyobenzerler arasındaki farklılıkların %15-30 aralığında olması daha olasıdır.³⁷⁻³⁹ Bununla birlikte, böyle bir fiyat farklılığı yine de önemli maliyet tasarrufu sağlamaktadır; bazı hesaplara göre 6 patent dışı biyofarmasötikte %20 fiyat azalması AB’de yıllık €1.6 milyarlık tasarruf sağlamaktadır. Bu potansiyel tasarruf, biyobenzerlerin varlığı dolayısıyla beklenen orijinal ürünlerdeki fiyat azalmalarından gelecek yararları kapsamamaktadır.

Günümüzde, nefroloji ortamında biyobenzer ESA'ların maliyet etkinliğine ilişkin kamu alanında çok az veri vardır. Ancak, Almanya'da IGES enstitüsünün elde ettiği veriler, biyobenzerlerin piyasa üzerinde olabilecek etkisini vurgulamaktadır.⁴¹ Almanya'daki biyobenzer ESA'ların varlığının piyasadaki ilk yıllarında €60 milyon tasarruf sağladığını hesap etmektedirler. Bu tasarruf, biyobenzerlerin düşük fiyatından ve ayrıca orijinal ürünlerdeki fiyat azalmalarından kaynaklanmaktadır. Aynı çalışmada, sadece Almanya'da şimdi ve 2020 yılları arasında potansiyel €8 milyar tasarruf elde edileceği tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise henüz bu konuya ilişkin yeterli veri mevcut değildir, ancak önümüzdeki yıllarda olacağı muhakkaktır.

Varılan Sonuçlar

Biyobenzer ESA'lar Avrupa'da neredeyse beş yıldır piyasadadır ve bu ürünleri daha fazla sayıda hasta aldıkça, bunlara ilişkin deneyim de artmaktadır. Bu ürünlere yönelik deneyim arttıkça, ilk endişelerin büyük çoğunluğu azalmakta ve nefrologların da bu ajanların orijinal ESA'lara benzer etkililik ve güvenilirlikte olduğuna dair güveni perçinlenmektedir. Artan maliyet yüklerinin olduğu bir dönemde, biyobenzer ilaçlar maliyeti azaltabilir ve hastaların ESA tedavisine erişimini artırabilir. Mevcut veriler ve artan gerçek hayat deneyimi ışığında, biyobenzer ESA'lar, KBH kaynaklı aneminin tedavi seçeneklerine ek bir yarar sağlamaktadır.⁴²

KAYNAKLAR

1. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al., Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease, *N Engl J Med*, 2006;355:2085–98.
2. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al., Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia, *N Engl J Med*, 2006;355:2071–84.
3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al., A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease, *N Engl J Med*, 2009;361:1–14.
4. Goldsmith D, 2009: a requiem for rHuEPOs – but should we nail down the coffin in 2010?, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5:929–35.
5. Roger SD, Biosimilars: current status and future directions, *Expert Opin Biol Ther*, 2010;10:1011–8.
6. Schellekens H, Biosimilar therapeutics – what do we need to consider?, *NDT Plus*, 2009;2(Suppl. 1):i27–i36.

7. Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G, et al., Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know – a position paper by the ERA-EDTA Council, *Nephrol Dial Transplant*, 2008;23:3731–7.
8. Roger SD, Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology*, 2006;11:341–6.
9. European Medicines Agency, Guideline on Similar Biological Medicinal Products, London: EMA, 2005. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (accessed 16 February 2012).
10. European Medicines Agency, Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues, London: EMA, 2006. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (accessed 16 February 2012).
11. European Medicines Agency, Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Non-clinical and Clinical Issues, London: EMA, 2006. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (accessed 16 February 2012).
12. European Medicines Agency, Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins, London: EMA, 2007. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf (accessed 16 February 2012).
13. European Medicines Agency, Guideline on Non-clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (Revision), London: EMA, 2010. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf (accessed 16 February 2012).
14. World Health Organization, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBP), Geneva: WHO, 2009.
15. Schiestl M, A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic proteins, *Biologicals*, 2011;39:297–9.

16. European Medicines Agency, Assessment report for epoetin alfa Binocrit, 2007. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000725/WC500053615.pdf (accessed 16 February 2012).
17. European Medicines Agency, Assessment report for Epoetin alfa Hexal, 2007. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000726/WC500028287.pdf (accessed 16 February 2012).
18. European Medicines Agency, Assessment report for epoetin alfa Abseamed, 2007. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf (accessed 16 February 2012).
19. Brockmeyer C, Seidl A, Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals, *EJHP Practice*, 2009; 15:34–40.
20. Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al., Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial, *BMC Clin Pharmacol*, 2009;9:10.
21. Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al., Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administrations. *Pharmacology*, 2009;83:122–30.
22. Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U; INJ-9 Study Group, Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis, *Clin Nephrol*, 2009;72:380–90.
23. Weigang-Köhler K, Vetter A, Thyroff-Friesinger U, HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumours, *Onkologie*, 2009;32:168–74.
24. European Medicines Agency, Assessment report for epoetin zeta Retacrit, 2007. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf (accessed 16 February 2012).
25. European Medicines Agency, Assessment report for epoetin zeta Silapo, 2007. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000760/WC500050914.pdf (accessed 16 February 2012).

26. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al., Biosimilars – why terminology matters, *Nat Biotechnol*, 2011;29:690–3.
27. Keithi-Reddy SR, Kandasamy S, Singh AK, Pure red cell aplasia due to follow-on epoetin, *Kidney Int*, 2008; 74:1617–22.
28. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, et al., Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies, *Kidney Int*, 2011; 80:88–92.
29. Schellekens H, Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm*, 2004;3:43-7.
30. Combe C, Tredree RL, Schellekens H, Biosimilar epoetins: an analysis based on recently implemented European Medicines Evaluation Agency guidelines on comparability of biopharmaceutical proteins, *Pharmacotherapy*, 2005;25:954–62.
31. Schellekens H, Moors E, Clinical comparability and European biosimilar regulations, *Nat Biotech*, 2010;28:28–31.
32. Roth K, Locatelli F, Hörl WH, Prospective multicentre study of HX575 (human recombinant epoetin alfa) treatment in patients with chronic kidney disease (CKD) applying a target hemoglobin of 10–12 g/dl, *J Am Soc Nephrol*, 2010;21:432A–3A.
33. Ode M, Roth K, Locatelli F, Hörl WH, Switch from a broad range of erythropoiesis stimulating agents to HX575 (biosimilar epoetin alfa): a 6-month prospective multicenter study, *NDT Plus*, 2011;4(Suppl. 2):DOI 10.1093/ndtplus/4.s2.32.
34. IMS data, September 2011.
35. European Medicines Agency, Questions and Answers on Biosimilar Medicines (Similar Biological Medicinal Products), London: EMA, 2008. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf (accessed 16 February 2012).
36. Jelkmann W, Biosimilar epoetins and other ‘follow-on’ biologics: update on the European experiences, *Am J Hematol*, 2010;85:771–80.
37. Simoens S, Biosimilar medicines and cost-effectiveness, *Clinicoecon Outcomes Res*, 2011;3:29–36.
38. Zuniga L, Calvo B, Biosimilars – the way forward, *Hosp Pharm Europe*, 2010;50:33–4.
39. Mellstedt H, The future of biosimilars, *Hosp Pharm Europe*, 2010;49:33–4.

40. European Generic Medicines Association, The Future of Pharmaceuticals: Generic Medicines Enhancing Pharmaceutical Competition and Ensuring Healthcare Sustainability, 2007. Available at: www.egagenerics.com/doc/ega_FuturePharmaceuticals.pdf (accessed 16 February 2012).
41. IGES Institute, The competitive role of biosimilars in the German SHI market for pharmaceuticals, 2010.
42. Goldsmith D, Gesualdo L, Biosimilar Epoetins in Nephrology – Where are we now? Touch Briefings 2012