

# Inhaltsverzeichnis

---

|          |  |           |          |   |           |
|----------|--|-----------|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Biopharmazeutika – rekombinant hergestellte Produkte</b>                        | <b>1</b>  | 3.4.1    | Zellen .....  | 30        |
|          | <i>Irene Krämer</i>  |           | 3.4.2    | Expressionsvektoren .....   | 31        |
| 1.1      | Aminosäuren .....  | 2         | 3.4.3    | DNA-Transfektion .....  | 31        |
| 1.2      | Peptid- und Proteinstruktur .....  | 3         | 3.4.4    | Zellkultursysteme .....   | 31        |
| 1.3      | Posttranskriptionale Modifikationen .....  | 5         | 3.5      | Prozessentwicklung und Herstellung von Biologika .....  | 32        |
| 1.4      | Herstellung in lebenden Zellen bedingt Heterogenität .....                         | 6         | 3.5.1    | Physiologie und Genetik der Wirtszellen .....   | 33        |
| 1.5      | Charakterisierung von Biopharmazeutika mit physikalisch-chemischen Methoden .....  | 6         | 3.5.2    | Unterschiedlichkeit der Expressionsvektoren .....   | 33        |
| 1.6      | Immunogenitätspotential .....  | 8         | 3.5.3    | Herstellung (Up- und Downstream) .....  | 33        |
| 1.7      | Herstellung von Biopharmazeutika nach Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.) .....      | 9         | 3.5.4    | Formulierung .....  | 34        |
|          | Basisliteratur .....   | 10        | 3.6      | Schlussbemerkungen .....  | 34        |
|          |  |           |          | Literatur .....   | 35        |
|          |  |           |          | Glossar .....   | 36        |
| <b>2</b> | <b>Entwicklung und Begriffe medizinischer Biotechnologie und Gentechnologien</b>   | <b>11</b> | <b>4</b> | <b>Das rekombinante humane Erythropoetin als Beispiel eines Biotechnologieprodukts</b>                          | <b>37</b> |
|          | <i>Wolfgang Jelkmann</i>   |           | 4.1      | Bedeutung der Erythropoetine in der Humanphysiologie .....  | 38        |
| 2.1      | Traditionelle biotechnologische Prozesse ..  | 12        | 4.2      | Entwicklung von rekombinanten EPO-Substanzen .....  | 39        |
| 2.2      | Grundlagen der Gentechnologie .....  | 13        | 4.3      | Beispiele von etablierten und potentiellen Anwendungsgebieten für rHuEPO .....                                  | 40        |
| 2.3      | Wirtszellen .....  | 15        | 4.3.1    | Renale Anämie .....   | 40        |
| 2.4      | Reinigung und Charakterisierung der rekombinanten Produkte .....                   | 17        | 4.4      | Schlussfolgerung .....  | 43        |
| 2.5      | Beispiele rekombinanter Biopharmazeutika .....                                     | 19        |          | Literatur .....   | 43        |
| 2.6      | Zusammenfassung .....  | 21        |          |   |           |
|          | Literatur .....  | 21        |          |   |           |
| <b>3</b> | <b>Rekombinante Proteine sind Biologika</b>  | <b>23</b> | <b>5</b> | <b>Einsatz von G-CSF</b>  | <b>45</b> |
|          | <i>Florian Wurm, David Hacker</i>  |           | 5.1      | Monika Engelhardt, Anke Spoo, Veronique Thierry, Peter Haas, Martina Kleber                                     |           |
| 3.1      | Motivation, Struktur und Rahmen dieses Artikels .....                              | 24        | 5.2      | Physiologie .....   | 46        |
| 3.2      | Einleitung .....   | 25        | 5.3      | Entwicklung rekombinanter G-CSF .....   | 47        |
| 3.3      | Stabile Proteinproduktion .....  | 25        | 5.3.1    | Einsatz von G-CSF in der Hämatologie/ Onkologie und Risikobemessung für Chemotherapie-induzierte Neutropenie .. | 48        |
| 3.3.1    | Zellen .....   | 25        | 5.3.2    | Chemotherapie-induzierte Neutropenie ..   | 48        |
| 3.3.2    | Expressionsvektoren .....  | 26        | 5.3.3    | Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie ..  | 48        |
| 3.3.3    | Nichtviraler Gentransfer .....   | 27        |          | Empfehlungen und Leitlinien der EORTC, ASCO, NCCN und DGHO zum Einsatz von G-CSF .....                          | 51        |
| 3.3.4    | Selektion von rekombinanten Zelllinien .....                                       | 27        |          |   |           |
| 3.3.5    | Zellkultursysteme .....  | 29        |          |   |           |
| 3.3.6    | Steigerung der spezifischen und volumetrischen Produktivität in Bioreaktoren ..... | 30        |          |   |           |
| 3.4      | Transiente Genexpression .....   | 30        |          |   |           |

|       |  |    |        |  |     |
|-------|--|----|--------|--|-----|
| 5.4   | Indikationen für einen G-CSF-Einsatz .....   | 51 | 8      | Immunogenität rekombinanter Therapeutika .....   | 89  |
| 5.4.1 | Primärprophylaxe .....   | 51 |        | Wolfgang Jelkmann  |     |
| 5.4.2 | Sekundärprophylaxe und palliative Therapien .....                                    | 51 | 8.1    | Grundlagen der adaptiven Immunität .....   | 90  |
| 5.4.3 | Ziele des G-CSF-Einsatzes neben antibiotischer Therapie und Dosisintensität .....    | 53 | 8.2    | Antigenität und Immunogenität .....  | 91  |
| 5.4.4 | Stammzelltransplantation .....   | 53 | 8.3    | Determinanten der Immunogenität von Proteinen .....  | 91  |
| 5.4.5 | Andere G-CSF-Indikationen .....  | 53 | 8.4    | Charakteristika von Antikörpern .....  | 91  |
| 5.4.6 | Unterschiede zwischen Filgrastim und Pegfilgrastim .....                             | 54 | 8.5    | B-Zellantworten auf Peptide und Kohlenhydrate .....  | 93  |
| 5.4.7 | Akute Nebenwirkungen und Langzeitfolgen .....  | 56 | 8.6    | Immuntoleranz .....  | 93  |
| 5.5   | Zukunftsperspektiven eines möglichen bzw. in Studien geprüften G-CSF-Einsatzes ..... | 56 | 8.7    | Faktoren, die die Antikörperbildung gegen parenteral verabreichte Proteine beeinflussen .....              | 95  |
|       | Literatur .....  | 56 | 8.8    | Antikörpernachweis .....   | 97  |
| 6     | <b>Insulin .....</b>   | 61 | 8.9    | Strukturelle Besonderheiten immunogener therapeutischer Proteine .....                                     | 98  |
|       | <i>Werner Menz</i>   |    | 8.10   | Schlussfolgerung .....   | 99  |
| 6.1   | Insulin-Historie .....   | 62 |        | Literatur .....  | 100 |
| 6.2   | Chemische Eigenschaften des Insulinmoleküls .....                                    | 62 | 9      | <b>Zulassung biotechnologischer Nachfolgeprodukte bis zur klinischen Anwendung – EMA-Richtlinien .....</b> | 101 |
| 6.3   | Biosynthese und Freisetzung von Insulin .....  | 64 |        | <i>Michael Hallek, Dietger Niederwieser</i>  |     |
| 6.4   | Insulinwirkungen .....   | 65 | 9.1    | Unterschiede zwischen Biosimilars und Generika .....   | 102 |
| 6.5   | Insulinpräparate .....   | 65 | 9.2    | Zulassung auf der Basis von Vergleichsstudien .....  | 103 |
| 6.5.1 | Einteilung der Insuline und Analoginsuline .....                                     | 66 | 9.3    | CHMP-Richtlinien .....   | 103 |
| 6.5.2 | Analoginsuline .....   | 67 | 9.3.1  | Qualitätsanforderungen an Biosimilars mit rekombinanten Proteinen .....                                    | 104 |
| 6.5.3 | Darreichungsformen und Aussehen .....  | 67 | 9.3.2  | Präklinische/klinische Anforderungen für die Zulassung von Biosimilars mit rekombinanten Proteinen .....   | 105 |
| 6.6   | Therapieregime .....   | 68 | 9.3.3  | Zulassung von Biosimilars mit rekombinanten Erythropoetinen oder G-CSF .....                               | 107 |
|       | Literatur .....  | 69 | 9.4    | Ausblick und Diskussion .....  | 109 |
| 7     | <b>Wachstumshormon (Somatotropin) .....</b>  | 73 | 10     | <b>Biosimilars .....</b>   | 111 |
|       | <i>Horst Pagel, Wolfgang Jelkmann</i>  |    |        | <i>Irene Krämer</i>  |     |
| 7.1   | Einführung .....   | 74 | 10.1   | Einleitung .....   | 112 |
| 7.2   | Physiologische Grundlagen .....  | 74 | 10.2   | Besonderheiten von Biopharmazeutika .....  | 113 |
| 7.3   | Pathophysiologie .....   | 77 | 10.2.1 | Hohes Molekulargewicht und komplexe dreidimensionale Struktur .....  | 113 |
| 7.4   | Herstellung und Verwendung von rhGH .....  | 80 | 10.2.2 | Herstellung in lebenden Zellen bedingt Heterogenität .....   | 114 |
| 7.5   | Somatotropin-Biosimilars .....   | 82 |        |  |     |
| 7.6   | Rekombinantes IGF-1 .....  | 84 |        |  |     |
| 7.7   | Doping mit hGH und analog wirkenden Stoffen .....                                    | 85 |        |  |     |
| 7.8   | Zusammenfassung und Ausblick .....   | 86 |        |  |     |
|       | Literatur .....  | 87 |        |  |     |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 10.2.3    | Problem der vollständigen Charakterisierung mit physikalisch-chemischen Methoden oder Bioassays | 114        |
| 10.2.4    | Immunogenitätspotential   | 115        |
| 10.3      | Zulassung von Biosimilars nach EMA-Guidelines   | 115        |
| 10.4      | Zulassung von G-CSF-Biosimilars nach EMA-Guidelines   | 116        |
| 10.5      | INN-Namensgebung  | 117        |
| 10.6      | Substitution von Biosimilars  | 119        |
| 10.7      | Gute Distributions- und Anwendungs-praxis   | 121        |
| 10.8      | Pharmakovigilanz  | 122        |
| 10.9      | Wirtschaftlichkeit  | 122        |
| 10.10     | Checkliste zur Bewertung von Biosimilars  | 125        |
|           | Literatur   | 125        |
| <b>11</b> | <b>Good handling practice:</b><br><b>Der fachgerechte Umgang mit Biopharmazeutika</b>           | <b>127</b> |
|           | <i>Irene Krämer</i>   |            |
| 11.1      | Stabilität von Biopharmazeutika   | 128        |
| 11.1.1    | Chemische Abbaureaktionen   | 128        |
| 11.1.2    | Physikalische Veränderungen   | 129        |
| 11.1.3    | Beeinflussung der Stabilität  | 130        |
| 11.1.4    | Einfluss der Fertigarzneimittel-Formulierung  | 130        |
| 11.1.5    | Temperatureinfluss  | 130        |
| 11.1.6    | Interaktion mit Grenzflächen oder anderen Stoffen   | 131        |
| 11.1.7    | Lichteinfluss   | 131        |
| 11.2      | Umgang mit Biopharmazeutika in Apotheke, Klinik und Arztpraxis                                  | 131        |
| 11.2.1    | Transport   | 131        |
| 11.2.2    | Lagerung  | 132        |
| 11.2.3    | Vorbereitung zur Anwendung  | 133        |
|           | Literatur   | 135        |
|           | <b>Stichwortverzeichnis</b>   | <b>137</b> |