

Z Rheumatol 2018 · 77:81–90  
<https://doi.org/10.1007/s00393-017-0407-0>  
Online publiziert: 30. Januar 2018  
© Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie  
e.V. Published by Springer Medizin Verlag  
GmbH. All rights reserved 2018

### Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
U. Lange, Bad Nauheim



CrossMark

J. Braun<sup>1</sup> · H. M. Lorenz<sup>2,3</sup> · U. Müller-Ladner<sup>4</sup> · M. Schneider<sup>5</sup> · H. Schulze-Koops<sup>5,6</sup> ·  
Ch. Specker<sup>7</sup> · A. Strangfeld<sup>8</sup> · U. Wagner<sup>9</sup> · T. Dörner<sup>10,11</sup>

<sup>1</sup> Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland; <sup>2</sup> Medizinische Universitätsklinik V: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; <sup>3</sup> ACURA Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland; <sup>4</sup> Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Justus-Liebig Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Deutschland; <sup>5</sup> Poliklinik und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>6</sup> Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; <sup>7</sup> Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, St. Josef Krankenhaus Essen-Werden, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; <sup>8</sup> Programmbereich Epidemiologie, Leibniz-Institut, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>9</sup> Sektion Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; <sup>10</sup> Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Klinik, Rheumatologie und klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>11</sup> Für: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Berlin, Deutschland

# Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars – Update 2017

## Einleitung

Die Behandlung von rheumatischen Erkrankungen mit Biologika hat für die betroffenen Patienten insgesamt zu erheblichen Fortschritten hinsichtlich relevanter Outcome-Parameter geführt [1]. Inzwischen stehen 13 Präparate für die Behandlung von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen zur Verfügung (■ Tab. 1). Diese Produkte sind hochpreisig – das hat den Einsatz in vielen Ländern begrenzt [2]. Die Originalpräparate genießen über viele Jahre – unterschiedlich in einzelnen Ländern und Regionen, aber meist für 15 Jahre – Patentschutz. Sobald dieser abgelaufen ist, können zugelassene Biosimilars (Definition s. unten, ■ Tab. 2) in Verkehr gebracht werden. Das gemeinsame Ziel der verantwortlichen Behörden ist es, vor der Zulassung eines Biosimilars größtmögliche Vergleichbarkeit hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit eines Biosimilars im Vergleich zum Original- bzw. Originator- oder Referenzprodukt zu sichern.

In der Europäischen Union (EU), den Vereinigten Staaten (USA), Japan und in anderen Ländern sind Biosimilars von Infliximab, Adalimumab, Etanercept und

Rituximab zugelassen worden. Für diese Referenzprodukte sind noch weitere Biosimilarprodukte für die Behandlung in der Rheumatologie in Entwicklung und werden somit nach Zulassung voraussichtlich verfügbar. Auf der einen Seite gibt es natürlich klare marktwirtschaftliche Gründe, warum so viele Firmen Biosimilars auf den Markt bringen. Aus gesellschaftlicher und ärztlicher Sicht eröffnet dies auf der anderen Seite aber auch die Möglichkeit – und dies ist in Deutschland auch bereits so eingetreten –, die Verfügbarkeit biopharmazeutischer Produkte für Patienten durch niedrigere Preise zu erhöhen. So haben die kassenärztlichen Vereinigungen Regulationsmechanismen durch die Einführung von Biosimilarquoten eingeführt, die letztlich zum Ziel haben, die Ausgaben der Solidargemeinschaft zu senken. Die resultierenden Preissenkungen können grundsätzlich aber selbstverständlich nicht nur die Biosimilars, sondern auch die Originalprodukte betreffen. In Norwegen wurden im Rahmen eines Tender-Verfahrens (national abgestimmter Einkauf bei einzelnen Pharmaka) sehr niedrige Preise für ein Infliximab-Biosimilar für das ganze Land vereinbart. Dies war ein Grund

für eine große kontrollierte Studie (NOR-SWITCH), in der Patienten mit verschiedenen entzündlichen Erkrankungen entweder auf das Biosimilar umgestellt oder weiter mit dem Originalpräparat behandelt wurden [3]. In Dänemark wurde flächendeckend per Anordnung durch das Gesundheitsministerium auf Biosimilars umgestellt [4]. Dabei wurden die Daten systematisch im nationalen Register (DANBIO) vor und nach Umstellung erfasst und verglichen. Beide Untersuchungen dienten der Überprüfung vorliegender Zulassungsdaten in der klinischen Praxis im Bereich der EMA.

## Behördliche Regulation durch die europäische European Medical Agency (EMA) und die amerikanische Food and Drug Administration (FDA)

Die regulatorischen Pfade für die Zulassung eines Biosimilars unterscheiden sich wenig zwischen der European Medical Agency (EMA) und der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Beide folgen einem stufenweisen Vergleichsprozess („comparative exercise“) und verlangen extensive ana-

**Tab. 1** In der Rheumatologie zugelassene Biologika und Biosimilars in Deutschland

Biologikum (Handelsname)	Biosimilar	Zielstruktur
Infliximab (Remicade®)	Remsima®, Inflectra®, Flixabi®	TNF
Etanercept (Enbrel®)	Benepali®, Erelzi®	TNF-R
Adalimumab (Humira®)	Amjevita® <sup>a</sup> , Solymbic® <sup>a</sup> , Cyltezo® <sup>a</sup>	TNF
Golimumab (Simponi®)	–	TNF
Certolizumab (Cimzia®)	–	TNF
Anakinra (Kineret®)	–	IL-1
Canakinumab (Ilaris®)	–	IL-1
Tocilizumab (RoActemra®)	–	IL-6-R
Sarilumab (Kevzara®)	–	IL-6-R
Abatacept (Orencia®)	–	CTLA-4; T-Zell-Aktivierung
Rituximab (MabThera®)	Truxima®, Rixathon®	CD20; B-Zelle
Belimumab (Benlysta®)	–	Blys; B-Zell-Reifung
Ustekinumab (Stelara®)	–	IL-12/IL-23
Secukinumab (Cosentyx®)	–	IL-17A

<sup>a</sup>Noch nicht verfügbar

Ixekizumab (Taltz®) ist bislang nur für Psoriasis zugelassen (IL-17A)

Anmerkung: Neben den Biologika haben die sog. „small molecules“ Apremilast\* (Otezla®), Tofacitinib\*\* (Xeljanz®), Baricitinib\*\* (Olumiant®) Zulassungen in rheumatologischen Indikationen. Diese Produkte sind keine Biologika, und daher sind die in diesem Artikel adressierten Prinzipien der „Biosimilars“ auf diese Produkte nicht anwendbar

(\*Phosphodiesterase-4-Inhibitor, \*\*Tyrosinkinase-Inhibitoren)

TNF Tumornekrosefaktor, TNF-R Tumornekrosefaktor-Rezeptor, IL Interleukin, IL-6-R IL-6-Rezeptor, CTLA-4 „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“

**Tab. 2** Definitionen für Biosimilars

WHO	„A biotherapeutic product similar to an already licensed reference biotherapeutic product in terms of quality, safety and efficacy“
EMA	„The essentially same biological substance with its reference medicine, though there may be minor differences that will have been shown not to affect safety or effectiveness“
FDA	„A product highly similar to the reference product without clinically meaningful differences in safety, purity and potency“

WHO World Health Organization, EMA European Medical Agency, FDA Food and Drug Administration

lytische Untersuchungen, gefolgt von klinischen Studien, in denen neben den essenziellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit des beantragten Biosimilars im Vergleich zum Originalpräparat geprüft werden [5]. Die beantragende Firma muss hierbei nachweisen, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Biopharmazeutika gibt. Das Prinzip dieser Vergleichsuntersuchungen basiert auf jahrelangen Erfahrungen der Zulassungsbehörden, die konsequent unterschiedliche Batches bzw. Chargen der Referenzprodukte ge-

prüft und deren Variabilität überwacht haben. Damit wurden in der letzten Dekade umfangreiche Kenntnisse über die klinische Bedeutung von solchen meist geringen molekularen Abweichungen („Similarity“) gewonnen.

Die großen Zulassungsbehörden EMA und FDA favorisieren, dass grundsätzlich die Gesamtheit der Daten (komplette vorliegende Evidenz/„totality of the evidence“), d.h. alle vorliegenden präklinischen Analysen und Ergebnisse klinischer Studien, betrachtet werden muss – ohne einzelne dabei zu priorisieren [6, 7]. In den letzten Jahren sind verschiedene Publikationen hinsicht-

lich der wissenschaftlichen, gesetzlichen und regulatorischen Aspekte der Entwicklung von Biosimilars erschienen, in denen die Verfahren im Detail erklärt und diskutiert wurden [8–11]. Grundsätzlich besteht in den wesentlichen Punkten Übereinstimmung zwischen Behörden und Ärzten – auch wenn potenzielle Streitpunkte wie Extrapolation (Ausweitung einer Zulassung auf andere Indikationen ohne direkte Studien) und Interchangeability (freie Austauschbarkeit) bzw. Switching (freier Präparatwechsel) durchaus unterschiedlich bewertet und diskutiert worden sind. Ein wichtiges Grundprinzip in der klinischen Entwicklung von Biosimilars gegenüber den Originalprodukten hat sich geändert: Der wesentliche Schwerpunkt wird auf die Einhaltung von prädefinierten biophysikalischen Eigenschaften der Biosimilarmoleküle gelegt, um die notwendige „Ähnlichkeit“ (Similarity) festzulegen. Diese Ähnlichkeit soll weitgehend voraussagen, dass auch die klinischen Eigenschaften vergleichbar sind. Klinische Studien sind daher weniger wichtig als bei den Originalprodukten, und Extrapolation von einer Indikation auf andere wird grundsätzlich möglich. Ein anderer Unterschied zu herkömmlichen klinischen Studien ist, dass ein Biosimilar keine Überlegenheit gegenüber einer Standardtherapie, d. h. in diesem Fall dem Referenzprodukt, belegen muss.

Schon seit vielen Jahren sind Erythropoetine, Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren (G-CSF), Somatotropin, Follitropin alpha, Insuline und Heparine als Biosimilars zugelassen und verfügbar [12, 13]. Seit der Zulassung der ersten Biosimilars vor über 10 Jahren wurden weder neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch diese Wirkstoffe gemeldet, noch musste einem Biosimilar aus Sicherheitsgründen die Marktzulassung wieder entzogen werden. Mit den in den letzten Jahren in rheumatologischen und anderen Indikationen neu zugelassenen monoklonalen Antikörpern und Rezeptor-/Antikörper-Fusionsproteinen wurden Biosimilar-Varianten mit deutlich größerem Molekulargewicht entwickelt, die das Spektrum der Biosimilars um eine neue

Z Rheumatol 2018 · 77:81–90 <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0407-0>  
 © Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH. All rights reserved 2018

J. Braun · H. M. Lorenz · U. Müller-Ladner · M. Schneider · H. Schulze-Koops · C. Specker · A. Strangfeld · U. Wagner · T. Dörner

## Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars – Update 2017

### Zusammenfassung

Die Behandlung von rheumatischen Erkrankungen mit Biologika hat die Prognose der Patienten deutlich verbessert. Heute stehen in Deutschland 13 Präparate für die Behandlung von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen zur Verfügung. Diese Originalpräparate genießen meist 15 Jahre Patentschutz, Unterschiede der einzelnen Länder außen vor gelassen. Sobald dieser abgelaufen ist, können behördlich zugelassene Nachahmerprodukte, sog. Biosimilars, in den Verkehr gebracht werden. Für die Zulassung eines Biosimilars verlangen Behörden wie die European Medical Agency oder die amerikanische Food and Drug Administration den Nachweis der größtmöglichen Vergleichbarkeit zum Original- oder Referenzprodukt hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. In der Europäischen Union, den USA, Japan und in anderen Ländern wurden seit 2015 Biosimilars von Infliximab, Adalimumab, Etanercept und Rituximab

zugelassen. Für diese Referenzprodukte sind weitere Biosimilars für die Behandlung rheumatologischer Erkrankungen in Entwicklung. Aus gesellschaftlicher und ärztlicher Sicht eröffnet dies Möglichkeiten, die Verfügbarkeit biopharmazeutischer Produkte für Patienten aufgrund niedrigerer Preise zu erhöhen. In Deutschland wird diese Möglichkeit bereits genutzt: Kassenärztliche Vereinigungen haben Quoten für Biosimilars eingeführt, um ihre und die Ausgaben im Gesundheitswesen zu senken. Das kann zu Preissenkungen der Originalprodukte führen, was in Deutschland bereits geschehen ist. Biosimilars können bei Neueinstellungen auf die Substanz eingesetzt werden oder als Wechsel vom Original zum Nachahmerpräparat. Beim Wechsel wird zwischen dem individuellen Wechsel („interchangeability“), der in individueller Absprache zwischen Arzt und Patient getroffen wird, und dem „nonmedical switching“ („substitution“) unterschieden.

Letzteres geschieht anhand systematischer Entscheidungen auf gesellschaftlicher oder staatlicher Ebene, die im Rahmen der Kostendämmung im Gesundheitswesen getroffen und dann z. B. auf Apothekerebene umgesetzt werden. Zur Substitution liegen inzwischen erste Daten aus Norwegen und Dänemark auf Basis von Ergebnissen großer Studien bzw. von Registern vor, in denen systematisch gewechselt wurde. Das bisherige Fazit ist, dass sich hieraus für die Patienten keine neuen Probleme ergeben. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie erkennt die Vorteile der Einführung von Biosimilars in Deutschland, empfiehlt deren Einsatz aber vor allem basierend auf einer gemeinsamen Entscheidung von behandelndem Arzt und Patienten.

### Schlüsselwörter

Rheumatische Erkrankungen · Biologika · Originalpräparat · Preise · Biosimilarquoten

## Revised version of the statement by the DGRh on biosimilars—update 2017

### Abstract

The treatment of rheumatic diseases with biologics has significantly improved the prognosis of patients. Currently, there are 13 preparations available in Germany for the treatment of patients with inflammatory rheumatic diseases. These original preparations generally have—depending on the individual country—15 years of patent protection. As soon as the patent has expired, approved biosimilars can be brought into use. For the approval of a biosimilar, authorities such as the European Medical Agency or the American Food and Drug Administration require proof of the best possible comparability with respect to efficacy and safety in comparison to the original or reference product. Since 2015, biosimilars of infliximab, adalimumab, etanercept and rituximab have been granted approval in the European Union, the USA, Japan and in other countries. Further biosimilar

products for these reference products are in development for treatment in rheumatology. From a societal and medical point of view, this opens up the possibility to increase the availability of biopharmaceutical products for patients through lower prices. In Germany, this possibility has already occurred—statutory health insurance physicians have introduced quotas for biosimilars, which will ultimately decrease spending and healthcare costs. This can lead to price reductions of the original products, which has already happened in Germany. Biosimilars can be prescribed for new patients or as a change from the original to the generic drug. When switching, a distinction is made between individual switching (interchangeability), which is made in individual consultation between the physician and the patient, and nonmedical switching (substitution) made at the societal

or governmental level, which is made in the context of health care cost containment, and then, for example, implemented at the pharmacy level. Preliminary data from Norway and Denmark are available for substitution on the basis of results from large studies or registries in which systematic changes were made. The previous conclusion was that this does not lead to new problems for the patients. The German Society for Rheumatology recognizes the advantages of introducing biosimilars in Germany, but recommends that their use be based primarily on a joint decision by the treating physician and patient.

### Keywords

Rheumatic diseases · Biologics · Original preparation · Costs · Biosimilar quotas

Produktklasse erweitert haben [10, 11]. Nach erfolgreicher Überprüfung der vorgelegten Laboruntersuchungen und positiver Bewertung der klinischen Studien garantiert die Zulassung der EMA, dass sich Biosimilars von monoklonalen Antikörpern und Fusionsproteinen in

der Klinik weitgehend analog zu den Referenzprodukten (auch Innovator oder Originator genannt) verhalten.

## Position des Paul-Ehrlich-Instituts

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist in Deutschland das für Biologika und somit auch Biosimilars zuständige Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische

### Infobox 1 Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars vom 08.12.2015

(Stichwörter: Interchangeability, Substitution)  
Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines biologischen Arzneimittels enthält, welches bereits in der EU zugelassen wurde, das sogenannte „Referenzarzneimittel“ (Originatorprodukt).

Der Ausschuss für Humanarzneimittel Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der EMA bewertet als Teil des Zulassungsverfahrens, bei dem Nutzen und Risiko eines Arzneimittels gegenübergestellt werden, primär die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und auch Sicherheit von Biosimilarkandidat und Originatormolekül im direkten Vergleich und nicht die Austauschbarkeit.

Nach derzeitigem Diskussionsstand im CHMP und seinen Arbeitsgruppen können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch. Dies beinhaltet implizit daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten, als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben. Das Paul-Ehrlich-Institut vertritt den Standpunkt, dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.

Inwieweit der Arzt in die Entscheidung, welches der Medikamente mit vergleichbarem therapeutischem Nutzen/Risiko-Verhältnis verabreicht wird (Originator oder Biosimilarprodukt), einbezogen wird (das heißt, ob automatisch eine Substitution erfolgen darf oder nicht), liegt nicht in der Zuständigkeit der nationalen oder europäischen Behörde, sondern ist eine Frage des nationalen Gesundheitssystems.

Arzneimittel. Als im Arzneimittelbereich tätige Bundesoberbehörde steht seine Arbeit im Dienst der öffentlichen Gesundheit (Public Health). Das PEI prüft und bewertet Nutzen und Risiko biomedizinischer Humanarzneimittel (einschließlich aller Blut- und Plasma-produkte) im Rahmen der klinischen Entwicklung, der Zulassung und nachfolgend hinsichtlich der notwendigen Pharmakovigilanz. Am 08.12.2015 hat es sich zum Thema Biosimilars positioniert (■ Infobox 1).

### Bedingungen des Wechsels auf Biosimilars

Während die potenziell problematischen Bereiche „Interchangeability und Substitution“ im Bereich der EMA grundsätzlich den nationalen Behörden überlassen werden, hat die FDA diesbezüglich eine andere Position eingenommen, die eine einfache Zulassung für Neueinstellungen von einer Zulassung zur systematischen Substitution unterscheidet [14]. Beide Begriffe sind zu differenzieren: Interchangeability bezieht sich darauf, dass ein Biosimilar mit einem Referenzprodukt ohne Wirkverlust und ohne Sicherheitsbedenken austauschbar ist – Substitution meint den Austausch eines bestimmten Biologikums (Referenzprodukt oder Biosimilar) durch den Apotheker und bezieht sich damit auf Regelungen in einem bestimmten Gesundheitssystem. Interchangeability kann im Rahmen einer klinischen Studie untersucht werden, wie dies auch von der FDA mit Mehrfachwechseln von einem Referenzprodukt auf ein entsprechendes Biosimilar und vice versa gefordert wird. Für eine systematische Substitution wäre zwar auch eine klinische Studie möglich, deren Umfang und Machbarkeit ist allerdings nicht trivial [14]. Zielführender sind umfassende Registerstudien. Nichtsdestoweniger gibt es bereits erste Ergebnisse aus Studien und Registern, die bei Patienten, die vom Originator auf ein Biosimilar wechselten, keine relevanten Unterschiede des klinischen Ansprechens im Verlauf gezeigt haben [3, 4, 15]. Diese Daten beruhen auf einem einmaligen Wechsel von Referenz- auf Biosimilarprodukte (Ausnahme GP2015 mit mehrfachen Wechseln bei Psoriasis vulgaris, siehe [16]) und umgekehrt und dokumentieren deren Austauschbarkeit/Interchangeability. Inwieweit dies für den Wechsel zwischen verschiedenen Biosimilars einschließlich der Referenzprodukte zutrifft, ist derzeit noch nicht beantwortet. Dies hat jedoch Bedeutung für eine Substitution durch den Apotheker und erfordert die verantwortungsvolle Kontrolle des verschreibenden Arztes (s. unten).

### Neue internationale Stellungnahme zu Biosimilars

Wie ■ Tab. 3 zeigt, stehen wir erst am Anfang der in der Rheumatologie ersten Biosimilargeneration, die Zulassung von weiteren und anderen Biosimilars ist in der nächsten Zeit zu erwarten. Da es vor Kurzem eine internationale Initiative zur Formulierung von Empfehlungen hinsichtlich des Gebrauchs von Biosimilars gab, erscheint es sinnvoll, die in Punkten überholte erste Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars [17] zu überarbeiten und an die internationale Publikation [18] anzulehnen, die somit die Sicht der DGRh mit den jüngeren wissenschaftlichen Erfahrungen und internationalen Entwicklungen adaptiert (■ Tab. 4).

### Übersetzung der zentralen internationalen Empfehlungen

Insgesamt wurden aktuell folgende wichtige Punkte bezüglich der Biosimilars und deren Anwendung identifiziert und hinsichtlich der vorliegenden Evidenz bewertet:

- klinische Studien,
- Immunogenität,
- Extrapolation von Indikationen,
- Switching zwischen Referenzprodukten und Biosimilars und zwischen Biosimilars (einschließlich Interchangeability und Substitution),
- Kosten.

### Diskussion

Die DGRh schließt sich diesen internationalen Empfehlungen [18] weitgehend an. Mit der hier vorliegenden Publikation werden sie zum Teil erläutert und weitgehend übernommen – ohne im Weiteren auf einige kritische Kommentare zu verzichten.

Das übergeordnete Prinzip B: „Die Besonderheiten und Auswirkungen des jeweiligen Gesundheitssystems sollten bei Behandlungsentscheidungen berücksichtigt werden“, überlässt jedem Land, wie es letztlich mit Biosimilars umgeht. Während die Indikation zum Einsatz von Biosimilars bei Neueinstellungen auch in Deutschland kaum noch kontrovers diskutiert wird, ist der Wech-

**Tab. 3** Biosimilars für rheumatische Erkrankungen, für die Daten in Peer-reviewed Zeitschriften publiziert bzw. die auf internationalen wissenschaftlichen Kongressen präsentiert wurden. (Adaptiert nach [13, 19])

Referenzprodukt	Biosimilar (generische Bezeichnung)
Adalimumab	ABP501 <sup>a,b</sup>
	BI 695501
	CHS-1420
	GP-2017
	M923
	SB5 <sup>a</sup>
	ZRC-3197
	FKB327
	LBAL
	MSB 11022
	ONS-3010
	PF-06410293
	Etanercept
GP2015 <sup>a,b</sup>	
HD203	
SB4 <sup>a</sup>	
ENIA11 (TuNEX(R))	
LBECO101	
OPRX-106	
BX2922	
Infliximab	BOW015
	CT-P13 <sup>b</sup>
	PF-06438179
	SB2 <sup>a,b</sup>
	ABP 710
	NI-071
Rituximab	STI-002
	CT-P10 <sup>a</sup>
	GP2013 <sup>a,b</sup>
	PF-05280586
	ABP 798
	HLX01
Abatacept	Mabion CD20
	JHL 1101
	BX2336
	M834

<sup>a</sup>Zugelassen durch die European Medicines Agency (EMA) und weitere regulatorische Behörden

<sup>b</sup>Zugelassen durch die Food and Drug Administration (FDA)

sel („interchangeability“) und v. a. der automatische Wechsel (Substitution) anhaltend Gegenstand von Diskussionen und Meinungsverschiedenheiten. Die DGRh bleibt dabei, dass die letztliche Entscheidung über die Behandlung mit Biologika bzw. Biosimilars beim behandelnden Arzt liegen soll. Die Therapieentscheidung des Arztes sollte immer auf der Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz beruhen. Wie das PEI geht die DGRh grundsätzlich davon aus, dass nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung Biosimilars so eingesetzt werden können wie Originalprodukte.

Die erste Empfehlung: „Die Verfügbarkeit von Biosimilars muss die Behandlungskosten von individuellen Patienten senken und den Zugang zu einer optimalen Therapie für alle Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ermöglichen“, beschreibt korrekt die angestrebte Zielrichtung. Hier kommt der Wunsch der Rheumatologen zum Ausdruck, möglichst alle Patienten optimal behandeln zu können, d. h. sie in Remission zu bringen. Dass dies nur im Kontext des jeweiligen Gesundheitssystems gesehen werden kann, macht das übergeordnete Prinzip 2 deutlich, in dem darauf aufmerksam gemacht wird, dass die verschiedenen Gesundheitssysteme unterschiedlich funktionieren – was zum größeren Teil an begrenzten Mitteln, aber auch unterschiedlichen Regulierungen der Arzneimittelbereitstellung/-versorgung in einigen Ländern liegt. In Deutschland ist zwar grundsätzlich nicht von begrenzten Ressourcen auszugehen, bedingt durch die individuellen Budgets der niedergelassenen rheumatologischen Fachärzte, die Quotenvorgaben der kassenärztlichen Vereinigung (prozentualer Anteil von Biosimilars) und die relative Undurchschaubarkeit der Rabattverträge, werden niedrigere Preise für Biosimilars und in Folge auch Biologika auch zu einem verstärkten Einsatz solcher Substanzen führen. Zum Vergleich liegt die Quote von mit Biologika behandelten RA(rheumatoide Arthritis)-Patienten in anderen Ländern wie den USA deutlich höher als in Deutschland. Diese Feststellung sagt allerdings nichts über die

Notwendigkeit einer solchen Therapie aus.

Die DGRh sieht auch keine Notwendigkeit für die Bestimmung von „anti-drug-antibodies“ (ADA; Empfehlung 3). Für alle Biosimilars muss gelten, dass vor der Frage der klinischen Wirksamkeit die weitgehende Ähnlichkeit bis Gleichheit von Biosimilar und Referenzprodukt in intensiven präklinischen Vergleichsstudien festgestellt wird. Diese bilden überhaupt erst die Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Studien! Dass die immundominanten Epitope von Biosimilars und Referenzprodukten identisch sind [20, 21], könnte die Erklärung für das Fehlen von klinischen Unterschieden nach systematischem Switching [3, 4] sein – zumindest so weit, wie die Wirksamkeit durch die ADA beeinträchtigt wird.

Zielführender für die Beurteilung eines klinisch beobachteten Wirkverlustes als die Bestimmung von ADA [22] ist wahrscheinlich die Bestimmung von Serummedikamentenspiegeln (sog. „trough levels“; [23, 24]). In der Gastroenterologie ist dies vielerorts Routine – was auch durch die deutlich geringere Verfügbarkeit anderer alternativ einzusetzender Biopharmazeutika begründet ist. Im gastroenterologischen Bereich wird durchaus auch die Hoffnung geäußert, dass die geringeren Kosten der Biosimilars dazu führen könnten, dass diese konsequenter, d. h. auch mit potenzieller Dosisanpassung und früher eingesetzt werden. Die Messung von Serumspiegeln kann für die Rheumatologie bisher nicht empfohlen werden, da es zum einen keine guten Standards und „cut off levels“ gibt und da zum anderen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Falle von fehlender Wirkung oder Wirkverlust Alternativen verfügbar sind und somit eine Therapieumstellung meist problemlos erfolgen kann.

Hinsichtlich der vierten Empfehlung ist es für die Beurteilung der Qualität des Zulassungsmodus von Biosimilars entscheidend, sich mit der Vorgehensweise von EMA und FDA zu beschäftigen. Dies ist die Grundlage für das Vertrauen, mit dem Rheumatologen wie andere Fachrichtungen Biosimilars einsetzen. Zunächst muss nachgewiesen werden,

**Tab. 4** Übergeordnete Prinzipien (A–E) und Konsensusempfehlungen (1–8) für Biosimilars einer internationalen Task Force [18]

		Grad der Empfehlung
A	Die Behandlung von rheumatischen Erkrankungen beruht auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Patienten und den behandelnden Rheumatologen	D
B	Die Besonderheiten und Auswirkungen des jeweiligen Gesundheitssystems sollten bei Behandlungsentscheidungen berücksichtigt werden	D
C	Ein Biosimilar, welches von Behörden in sehr gut regulierten Gebieten zugelassen wurde, ist weder besser noch schlechter in der Wirksamkeit und nicht unterlegen in der Sicherheit im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzprodukt	D
D	Patienten und im Gesundheitswesen professionell tätige Menschen sollten über Biosimilars adäquat informiert werden – dies schließt deren Zulassungsprozess, ihre Wirksamkeit und Sicherheit ein	D
E	Es sollten standardisierte und harmonisierte Methoden etabliert werden, um verlässliche Pharmakovigilanzdaten generieren zu können – dies schließt die genaue Verfolgbarkeit und Differenzierung der Biopharmazeutika ein	D
1	Die Verfügbarkeit von Biosimilars muss die Behandlungskosten von individuellen Patienten senken und den Zugang zu einer optimalen Therapie für alle Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ermöglichen	D
2	Zugelassene Biosimilars können in gleicher Weise für die Behandlung von geeigneten Patienten genutzt werden wie die Innovator/Originatorprodukte	A
3	Da keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Immunogenität zwischen Biosimilars und ihren Referenzprodukten festgestellt werden konnten, ist es im klinischen Alltag nicht nötig, gegen die Medikamente gebildete Antikörper im Serum zu messen	B
4	Grundsätzlich sollten relevante präklinische und Phase-I-Daten von Biosimilars vorliegen, bevor Phase-III-Daten publiziert werden	D
5	Da Biosimilars und Innovator/Originatorprodukte in ihren physikochemischen, funktionalen und pharmakokinetischen Eigenschaften äquivalent sind, ist die Bestätigung ihrer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit in einer einzigen Indikation für die Extrapolation auf andere Erkrankungen, für die das Originatorprodukt zugelassen ist, ausreichend	D
6	Die aktuell verfügbare Evidenz zeigt an, dass ein Wechsel („switch“) vom Innovator/Originatorprodukt zu seinem Biosimilar sicher und wirksam ist. Es gibt keine wissenschaftliche Rationale, die begründen könnte, warum ein Wechsel zwischen Biosimilars, die sich auf das gleiche Original beziehen, zu anderen klinischen Outcomes führen sollte. Hierbei ist aber auch die Patientenperspektive zu berücksichtigen	A
7	Multiple Wechsel zwischen Biosimilars und anderen Biosimilars bzw. den Originatorprodukten sollten in Registern dokumentiert werden	D
8	Ein Wechsel zu oder zwischen Biosimilars sollte nicht ohne eine Benachrichtigung des Patienten und des behandelnden Rheumatologen erfolgen	D

dass das Biosimilar die gleiche primäre Aminosäuresequenz wie das Originalpräparat hat. Wenn multiple Chargen des Biosimilars mit vielen Chargen/Batches des Originals über die Zeit verglichen werden, dürfen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Isoformen, der Glykosylierung, anderer posttranslationaler Modifikationen, In-vitro-Effekte oder Verunreinigungen feststellbar sein. Kleine nichtrelevante Unterschiede sind in einem vorgegebenen Rahmen möglich, dürfen aber grundsätzlich nicht Funktion, Qualität und Immunogenität des Biosimilars über ein vorher definiertes Maß hinaus beeinträchtigen. Da die Herstellungsprozesse für Biopharmazeutika in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte verzeichnen konnten – was auch hochsensitive Methoden der Qualitätskontrolle einschließt –, sind größere Unterschiede zwischen den Chargen und zwischen Biosimilars und Originatorprodukten

nalen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit [25] unwahrscheinlich.

Zu den essenziellen funktionalen Eigenschaften von therapeutischen monoklonalen Antikörpern und vielen Rezeptorkonstrukten gehören die Hemmung des Zielmoleküls (z. B. TNF), die Bindung an den Fc-Rezeptor, die Komplement-abhängige und die Antikörper-abhängige Zytotoxizität, auf welcher der Wirkmechanismus beruhen kann. Die dann folgenden klinischen Studien müssen äquivalente PK- und PD-Werte<sup>1</sup> in mindestens einer Indikation nachweisen,

<sup>1</sup> Während die Pharmakodynamik (PD) die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus und auf den Körper beschreibt, behandelt die Pharmakokinetik (PK) die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt. Dazu gehören die Aufnahme des Arzneistoffes (Resorption), die Verteilung im Körper (Distribution), der biochemische Um- und Abbau (Metabolisierung) sowie die Ausscheidung (Exkretion).

für die das Referenzprodukt zugelassen ist. Die PK- und PD-Daten gelten als sehr empfindlich, um die Eigenschaften eines Biosimilars mit dem Referenzprodukt zu vergleichen bzw. Unterschiede aufzudecken. Dies trifft in gleicher Weise auf Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Biosimilars zu. Die PK-Untersuchungen werden üblicherweise durch den Vergleich von einzelnen Dosen eines Biosimilars mit dem dazugehörigen Referenzprodukt bei gesunden Probanden untersucht, da hier geringere Abweichungen als bei Patienten gesehen werden und evtl. Varianzen so besser zu erfassen sind. Multiple Dosierungen werden dann in Patientenkohorten mit Zulassung des Referenzproduktes getestet. Die Zulassungsbehörden erwarten in der Regel, dass die PK-Äquivalenz eines Biosimilars zum Original im Bereich der 90 %-Konfidenzintervalle für das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte des Bereichs unter der Dosis/Zeitkurve („area

under the curve“ [AUC]) und der maximalen Konzentration ( $C_{max}$ ) zwischen Biosimilar und Original und im Logarithmus-transformierten Bereich („reference margin“) von 80–125 % ( $\pm 20$  %) liegt. In den bislang publizierten PK-Studien von später zugelassenen biosimilaren TNF-Inhibitoren waren die Serumkonzentration-Zeit-Profile von Biosimilars und Original eng überlappend, und die Variabilität des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte von PK-Parametern wick deutlich geringer ab als behördlich vorgegeben [26–30].

Die fünfte Empfehlung: „Da Biosimilars und Originale in ihren physikochemischen, funktionellen und pharmakokinetischen Eigenschaften äquivalent sind, ist die Bestätigung ihrer gleichwertigen Wirksamkeit und Sicherheit in einer einzigen Indikation für die Extrapolation auf andere Erkrankungen, für die das Originalpräparat zugelassen ist, ausreichend“, wirft die Frage auf, wie „funktionell“ zu verstehen ist. Jede noch so kleine Strukturveränderung wird letztlich daran gemessen, ob damit potenziell assoziierte in vitro gemessene Funktionsunterschiede klinische Relevanz haben. Dafür liegt mittlerweile für eine Vielzahl verschiedener Biosimilars als auch seit Jahren durch Vergleichsuntersuchungen der unterschiedlichen Batches bzw. Chargen der Originatormoleküle eine große Erfahrung vor. Damit im Zusammenhang stehend, ergibt sich die Frage, inwieweit Aussagen für andere Fachgebiete getroffen werden können, in denen keine klinische Prüfung erfolgt ist. Hier hat es interessante Entwicklungen mit Einführung der Biosimilars gegeben, und bis heute ist nicht zu erkennen, dass die Extrapolation auf Basis der „totality of evidence“ ein Problem darstellt. Das einzige Gegenbeispiel ist bisher, dass die kanadischen Behörden dem Infliximab-Biosimilar CT-P13 zunächst die Extrapolationszulassung für den Morbus Crohn verweigerten [31]. Mittlerweile wurden aber Daten bezüglich der Fc-Funktionen von CT-P13 nachgereicht, und die Zulassung wurde auch in Kanada erteilt. Unabhängig davon war und ist der praktische Einsatz von CT-P13 im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vergleichsweise um-

fangreicher als in der Rheumatologie, ein Beleg der Extrapolation per klinischer Anwendung. In Phase-3-Studien können evtl. verbleibende Fragen zu Wirkung, Sicherheit, Immunogenität und ggf. Interchangeability in randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) geprüft werden. Diesbezüglich wird empfohlen, eine Erkrankung auszuwählen, die am besten in der Lage ist, Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzprodukt nachzuweisen („sensitive patient population“). Das muss nicht zwangsläufig die Erkrankung sein, bei der auch am ehesten Unterschiede in Sicherheitsaspekten einschließlich der Immunogenität zu entdecken sind. RCTs sollten eine ausreichende Dauer aufweisen, um Nachhaltigkeit und Robustheit der Wirksamkeit und Sicherheit nachzuweisen. Die hierfür erforderlichen Endpunkte müssen sensitiv genug sein, um potenzielle Unterschiede zwischen Biosimilar und Original aufdecken zu können. Hier werden insbesondere in der frühen Behandlungsphase Messungen empfohlen, da hier evtl. Unterschiede in der Wirksamkeitskurve zwischen 2 Produkten empfindlicher erfasst werden können [10].

Da diese Phase-3-Studien als RCTs durchgeführt werden, um Äquivalenz zu demonstrieren und die Nullhypothese zu bestätigen, sollte die Primäranalyse mit der Per-Protokoll-Studienpopulation vorgenommen werden [32]. Obwohl die Intention-to-treat-Analyse die Ergebnisse in Richtung der Nullhypothese begünstigen würde – was zu der Aussage führen würde, dass die untersuchten Medikamente äquivalent sind –, sollten sekundäre Analysen auch auf Intention-to-treat-Basis durchgeführt werden, um Effekte unterschiedlicher Dropout-Raten in den Behandlungsrmen aufzudecken. Das statistische Vertrauensintervall für die Wirkäquivalenz der RCTs stammt dabei aus Metaanalysen oder einer ausgewählten Referenzstudie der placebokontrollierten Zulassungsstudien des Originals – kalkuliert als die Risikodifferenz zwischen untersuchtem Medikament und Placebo im Endpunkt von Interesse. Um dem therapeutischen Effekt des Originals gerecht zu werden, wird das Vertrauensintervall in der Vergleichsstudie mit der Hälfte oder

weniger der mittleren absoluten in der Metaanalyse festgestellten Differenz gewählt [29]. Der Äquivalenzrandbereich sollte prinzipiell für jedes Referenzprodukt gleich festgelegt werden [33]. Die EMA definiert eine zweiseitige therapeutische Äquivalenz für RCTs, in denen Biosimilars mit Originalen verglichen werden, mit einem 95 %-Konfidenzintervall (CI) für die mittlere absolute Differenz im primären Endpunkt, während die FDA mit 90 %-CI hierfür ein engeres Konfidenzintervall verlangt. Die Erfordernisse für Äquivalenz sind in bisher allen publizierten Studien erfüllt worden [34–39].

Unverändert besteht auch für Biosimilars die behördliche Verpflichtung für die Erfassung von sog. Post-Marketing-Daten (Pharmakovigilanz). Daher ist die Verfolgbarkeit („traceability“) der verordneten Substanzen von zentraler Bedeutung, und das trifft nicht nur für Biosimilars zu. Als internationaler Freiname (INN, Abkürzung von englisch „international nonproprietary name“) wird der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vergebene gemeinfreie Name für ein Arzneimittel bezeichnet. Das bedeutet, dass der Name eines Biosimilars vom Original unterscheidbar sein muss. Die WHO hat schon 2012 vorgeschlagen, dass ein 4-buchstabiger sog. „biological qualifier code“ als Suffix zum Kernnamen etabliert werden sollte [40]. Die FDA ist dem gefolgt, der Suffix ist dabei inhaltlich ohne Bedeutung [41]. Die 4 in den USA zugelassenen Biosimilars werden dementsprechend als z. B. infliximab-dyyb, infliximab-abda, etanercept-szsz, und adalimumab-atto chiffriert. Im Bereich der EMA wird die Pharmakovigilanz grundsätzlich auf nationaler Ebene organisiert; die Mitglieder der Europäischen Union (EU) und der European Economic Area (EEA) haben sich zunächst darauf geeinigt die Handelsnamen für diesen Zweck zu verwenden. Das trifft somit auch für Deutschland zu. Mögliche Nebenwirkungen werden dementsprechend an die EudraVigilance Database übermittelt.

Die letzte Empfehlung: „Ein Wechsel zu oder zwischen Biosimilars sollte nicht ohne eine Benachrichtigung des Patienten und des behandelnden Rheu-

matologen erfolgen“, ist zwar aus Patientensicht prinzipiell nachzuvollziehen, erscheint aber hinsichtlich der systematischen Verpflichtung und Praktikabilität im Alltag problematisch. Als die ersten Generika vor vielen Jahren auf den Markt kamen, war die Diskussion ähnlich, heute ist das Prinzip „aut idem“ allgemein akzeptiert. Zudem wurde eine vergleichbare Diskussion nicht bei einem Wechsel der Chargen der Originalprodukte geführt, weil es dem verschreibenden Rheumatologen gar nicht dezidiert bekannt war. Darüber hinaus ist die Gefahr eines Noceboeffekts groß. Insgesamt muss bei geprüfter biologischer Ähnlichkeit auch von klinischer Ähnlichkeit und praktischer Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Letztlich wurde der Wechsel von Originalprodukten zu Biosimilars und retour in klinischen Studien untersucht und in Registern erfasst – bis dato ohne Hinweise auf einen Wirkverlust oder Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen.

Der Konsens möchte jedoch auf Besonderheiten hinweisen, zu denen uns bisher hinreichende Daten fehlen: der Wechsel zwischen einzelnen bzw. verschiedenen Biosimilars. Dies kann klinische Realität werden, wenn die in **Tab. 3** aufgeführten Produkte wie auch weitere Produkte die klinische Praxis erreichen. Hier könnte die empfohlene Erfassung im RABBIT-Register des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) mehr Aufschluss zu diesen komplexen Situationen bringen. Die Empfehlung impliziert aber auch die aktive Einbindung der in Klinik und Praxis tätigen rheumatologischen Fachärzte, sich bei Verfügbarkeit vieler Biosimilars den dabei relevanten Besonderheiten hinsichtlich der Pharmakovigilanz verantwortungsvoll zu stellen, da nicht zu erwarten ist, dass diesbezüglich umfangreiche klinische Studien für multiple Wechsel durchgeführt werden. Wichtig ist, dass die Einbindung des informierten Patienten in eine „shared decision“ – wie in den übergreifenden Prinzipien erwähnt – auch die konkrete Information über das erhaltene Produkt enthalten und auch so die Pharmakovigilanz unterstützen sollte. Darüber hinaus empfiehlt die DGRh den Anbietern der Biosimilars

nachdrücklich, erwünschte und unerwünschte Wirkungen ihrer Produkte zentral wie z. B. im Rabbit-Register zu dokumentieren.

Die in der Empfehlung der DGRh von 2014 [17] zum Ausdruck gebrachte Position, dass eine Entscheidung über den Wechsel von einem Originalprodukt zu einem Biosimilar grundsätzlich nur vom behandelnden Arzt getroffen werden kann, wird im Prinzip aufrechterhalten, weil es für die individuelle Patientenführung wünschenswert ist und weil der internistisch rheumatologische Facharzt die letztliche Entscheidungshoheit haben sollte, welches Präparat der Patient bekommt – dies betrifft v. a. die klinische Situation, wenn ein Patient schon jahrelang erfolgreich mit einem (Original-)Präparat behandelt wird. Inwieweit sich das bei der zunehmenden Anzahl von Biosimilars in der täglichen Praxis auch zukünftig realisieren lässt, bleibt abzuwarten.

Zusammengefasst sind Biosimilars in der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität vergleichbar zu den Originatorprodukten, d. h. es gibt trotz des aufwendigen molekularen Herstellungsprozesses und der komplexen Proteinstruktur keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen den beiden pharmakologischen Substanzen. Nichtsdestoweniger haben die Behörden bekannt gemacht [11], dass seit Zulassung der Innovatoren nach Umstellungen im Herstellungsprozess verschiedene Chargen eines Referenzbiologikums strukturell nicht völlig identische Proteine – d. h. Biosimilars – enthielten, zum Teil waren das im Lauf der Zeit mehr als 30 Änderungen [11]. Methodisch scheint es unmöglich zu sein, ein von Charge zu Charge vollkommen identisches Biopharmazeutikum zu produzieren. Das Gleiche trifft für Biosimilars zu. Wichtig ist, dass solche minimalen Veränderungen keine funktionellen bzw. klinischen Auswirkungen haben. Dies wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens und auch im Weiteren von der EMA sorgfältig geprüft. Nur wenn die entsprechende Genehmigung erteilt wurde, kann das Originatorprodukt bzw. das Biosimilar in Deutschland in Verkehr gebracht werden. Im Gegensatz dazu sind „Biomimics“, wie sie z. B. in Asien produziert und nicht hinreichend geprüft

werden, nicht Gegenstand für eine europäische Zulassung.

Der wesentliche Vorteil der Biosimilars liegt also in den reduzierten Kosten für die Behandlung, wobei dieser auch wirklich bei den Patienten ankommen sollte [42]. Für verbleibende Fragen, z. B. wie wirksam und sicher ein (auch mehrfacher) Wechsel zwischen verschiedenen Biosimilars und auch Originalprodukten ist, bleibt eine gute Pharmakovigilanz einschließlich der Erfassung von unerwünschten Wirkungen in Registern von hoher Bedeutung. Der behandelnde Facharzt behält die Verantwortung für die letztliche Therapieentscheidung, die unter Berücksichtigung der verfügbaren Datenlage erfolgt [43, 44]. Mittelbis langfristig ist zu erwarten, dass bei anhaltend sicherer Datenlage hinsichtlich des Wechsels auf Biosimilars (und untereinander) die ökonomische Argumentation in der Therapieentscheidung zunehmende Bedeutung gewinnt.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. J. Braun**

Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum

Claudiusstr. 45, 44649 Herne, Deutschland

j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** H.-M. Lorenz erhielt Honorare für Beratung und/oder Vorträge und/oder Reisekostenunterstützungen zu wissenschaftlichen Tagungen von Abbvie, MSD, BMS, Pfizer, Celgene, Medac, GSK, Roche, Chugai, Novartis, UCB, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Lilly. Zusätzlich wurde er unterstützt in wissenschaftlichen Projekten und/oder der Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen und/oder klinischer Studien von Abbvie, MSD, BMS, Pfizer, Celgene, Medac, GSK, Roche, Chugai, Novartis, UCB, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Lilly, Baxter, SOBI, Biogen, Actelion, Bayer Vital, Shire, Octapharm, Sanofi, Hexal, Mundipharma, Thermo Fisher.

J. Braun hat Honorare für Vorträge und/oder Beratungen sowie Reisekostenunterstützungen der Firmen Abbvie (Abbott), Amgen, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Celltrion, Centocor, Chugai, EBWE Pharma, Epirus, Hikma, Hospira, Janssen, Medac, MSD (Schering-Plough), Mundipharma, Novartis, Pfizer (Wyeth), Roche, Sanofi-Aventis und UCB erhalten. Die Firmen Abbvie (Abbott), Amgen, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Celltrion, Centocor, Chugai, Hospira, Janssen, Medac, MSD (Schering-Plough), Mundipharma, Novartis, Pfizer (Wyeth), Roche, Sanofi-Aventis und UCB haben Forschungsprojekte, Fortbildungstagungen



und die Durchführung von klinischen Studien von Prof. Braun unterstützt.

M. Schneider hat Honorare für Beratung, Vorträge: Abbvie, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB erhalten. Die Firmen AbbVie, GSK und UCB haben Forschungsprojekte von Prof. Schneider unterstützt.

C. Specker hat Honorare für Vorträge und/oder Beratungen sowie Reisekostenunterstützungen der Firmen AbbVie, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB erhalten. Die Firmen Boehringer Ingelheim, Chugai, GSK, Roche haben Forschungsprojekte, Fortbildungstagungen und die Durchführung von klinischen Studien von Prof. Specker unterstützt.

H. Schulze-Koops hat Honorare für Vorträge und/oder Beratungen sowie Reisekostenunterstützungen der Firmen AbbVie, Actelion, AstraZeneca, Biogen International, Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, Celltrion, Chugai, Cinfa Biotech, GSK, Hospira, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Medac, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Hexal Sandoz, Sanofi, Roche und UCB erhalten. Die Firmen AbbVie, AstraZeneca, Baxter, Biotest, BMS, Celgene, CSL Behring, GSK, Hospira, Janssen Cilag, MSD, Lilly, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Octapharma, Medac, Hexal Sandoz, Roche und UCB haben Forschungsprojekte, Fortbildungstagungen und die Durchführung von klinischen Studien von Prof. Schulze-Koops unterstützt.

U. Wagner hat Honoraria für Beratung, Vorträge, Unterstützung wissenschaftlicher Projekte oder Tagungen und/oder Reiseunterstützung zu wissenschaftlichen Tagungen von Abbvie, MSD, BMS, Novartis, Pfizer (Wyeth), Roche

U. Müller-Ladner hat Honorare für Beratertätigkeit und Vorträge von Biogen, Celltrion, Hospira, Mundipharma, MSD und Pfizer erhalten

T. Dörner hat Honorare für Beratung und/oder Vorträge von Pfizer/Hospira, Roche, Chugai, Amgen, Biogen, Samsung/Bioepis, Janssen, Eli Lilly, Celgene, BMS, GSK, AbbVie erhalten. Die Firmen Janssen, UCB, Sanofi, Chugai, Celgene, CRO der Charite und Roche haben Forschungsprojekte, Fortbildungstagungen bzw. die Durchführung von klinischen Studien unterstützt.

A. Strangfeld hat Vortragshonorare von AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB erhalten. Drittmittel (RABBIT Register) durch gemeinschaftliche Förderung (unconditional grant) der Firmen: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer/Hospira, Roche, Samsung Bioepis und UCB. Teilnahme an der internationalen Taskforce zu Biosimilars (finanzielle Unterstützung der TF durch Amgen).

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A (2010) Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 69(10):1803–1808

- Putrik P, Ramiro S, Kvien TK et al (2014) Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis* 73:2010–2021
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al (2017) Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared to maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week randomised double-blind non-inferiority trial. *Lancet* 389(10086):2304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)
- Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, Hansen IMJ, Jensen DV, Manilo N, Espesen J, Klarlund M, Grydehøj J, Dieperink SS, Kristensen S, Olsen JS, Nordin H, Chrysidis S, Dalsgaard Pedersen S, Sørensen MV, Andersen LS, Grøn KL, Krogh NS, Pedersen L, Hetland ML, Departments of rheumatology in Denmark (2017) A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 76(8):1426–1431
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2014) Guideline on similar biological medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Zugriffen: 17. Apr. 2017
- US Food & Drug Administration (2015) Guidance for industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. <http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. Zugriffen: 17. Apr. 2017
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2014) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf). Zugriffen: 17. Apr. 2017
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al (2012) Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120:5111–5117
- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK (2014) Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 124(22):3191–3196
- Scheinberg MA, Kay J (2012) The advent of biosimilar therapies in rheumatology – “O brave new world”. *Nat Rev Rheumatol* 8:430–436
- Schneider CK (2013) Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 72(3):315–318
- Kay J, Smolen JS (2013) Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis* 72:1589–1593
- Dörner T, Strand V, Cornes P et al (2016) The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 75:974–982
- US Food & Drug Administration (2017) Guidance for industry: considerations in demonstrating interchangeability with a reference product, draft guidance. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery). Zugriffen: 17. Apr. 2017
- Razanskaite V, Bettey M, Downey L et al (2017) Biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease: outcomes of a managed switching programme. *J Crohns Colitis* 11(6):690. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw216>
- US Food & Drug Administration (2016) GP2015 Biosimilar (Etanercept). <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM513088.pdf>. Zugriffen: 7. Dez. 2017
- Lorenz HM, Braun J, Krüger K, Schneider M (2014) Implementation and use of biosimilars in the therapy of inflammatory rheumatic diseases: statement of the German society of rheumatology. *Z Rheumatol* 73(9):784–786
- Kay J, Schoels M, Dörner T, Emery P, Kvien T, Smolen J, Breedveld F (2017) Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatologic diseases. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211937>
- Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, Scheinberg M, Marshall L (2017) Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* 19:37
- Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I et al (2016) Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut* 65:1132–1138
- Ruiz-Arguello MB, Maguregui A, Ruiz Del Agua A et al (2016) Antibodies to infliximab in remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis* 75:1693–1696
- van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ (2013) Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 9:164–172
- Jani M, Chinoy H, Warren RB et al (2015) Clinical utility of random anti-tumour necrosis factor drug testing and measurement of anti-drug antibodies on long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Lancet* 385(Suppl 1):S48
- Chen DY, Chen YM, Tsai WC et al (2015) Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 74(3):e16
- Braun J, Kay J (2017) The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 10:1–14
- Yi S, Kim SE, Park MK et al (2012) Comparative pharmacokinetics of HD203, a biosimilar of etanercept, with marketed etanercept (Enbrel(R)): a double-blind, single-dose, crossover study in healthy volunteers. *BioDrugs* 26:177–184
- Kaur P, Chow V, Zhang N et al (2017) A randomised, single-blind, single-dose, three-arm, parallel-group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab. *Ann Rheum Dis* 76:526–533
- Park W, Yoo DH, Jaworski J et al (2016) Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 18:25
- Park W, Hrycaj P, Jeka S et al (2013) A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 72:1605–1612
- Yoo DH, Suh CH, Shim SC et al (2017) A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-

- P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:566–570
31. Canadian Drug Expert Committee (2014) CDEC final recommendation: Infliximab (Inflixtra – Hospira Healthcare Corporation). Common Drug Review. [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SE0384\\_inflixtra\\_Dec-23-14.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SE0384_inflixtra_Dec-23-14.pdf). Zugriffen: 17. Apr. 2017
  32. Rutherford AI, Galloway JB (2016) Biosimilars in rheumatology: out of the laboratory and into practice. *Expert Rev Clin Immunol* 12:697–699
  33. Kay J, Isaacs JD (2017) Clinical trials of biosimilars should become more similar. *Ann Rheum Dis* 76:4–6
  34. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al (2013) A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 72:1613–1620
  35. Park W, Yoo DH, Miranda P et al (2017) Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 76:346–354
  36. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J et al (2017) Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 76:355–363
  37. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al (2015) A phase III randomised study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 18:82
  38. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J et al (2017) A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 76:58–64
  39. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A et al (2017) A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 76:51–57
  40. World Health Organization Programme on International Nonproprietary Names (INN) (2014) Biological qualifier: an INN proposal. [http://www.who.int/medicines/services/inn/bq\\_innproposal201407.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf). Zugriffen: 27. Jan. 2017
  41. US Food & Drug Administration (2017) Guidance for industry: nonproprietary naming of biological products. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM459987.pdf>. Zugriffen: 27. Jan. 2017
  42. IMS Health (2016) The impact of biosimilar competition. IMS Health, London, S1–30
  43. Schulze-Koops H (2017) Addressing unmet clinical needs: the potential of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatology* 56:iv1–iv3
  44. Schulze-Koops H, Skapenko A (2017) Biosimilars in rheumatology: a review of the evidence and their place in the treatment algorithm. *Rheumatology* 56:iv30–iv48

## Der Schlüssel zur Kontrolle von Immunreaktionen

**Das Immunsystem spielt eine entscheidende Rolle für die Gesundheit. Eine zu hohe Immunaktivität kann dem Körper jedoch schaden, wie etwa bei Allergien oder Autoimmunerkrankungen. Prof. Dr. Edgar Serfling von der Universität Würzburg hat mit seiner Arbeitsgruppe das Protein NFATc1 als Schlüssel zur schonenden Kontrolle von Immunreaktionen entlarvt.**

Das aus norwegischen Schlauchpilzen isolierte Arzneimittel Cyclosporin A wird seit Jahrzehnten zur Hemmung des Immunsystems nach Organtransplantationen eingesetzt und rettete bereits Tausenden von Patienten das Leben. Allerdings zeigte sich, dass die langjährige Einnahme von Cyclosporin A eine Reihe von Nebenwirkungen verursacht, darunter auch gravierende wie etwa Nierenversagen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Cyclosporin A verschiedene Abläufe im Körper hemmt – auch solche, die nichts mit der angestrebten Kontrolle des Immunsystems zu tun haben.

### Kontrolle des Immunsystems ohne Nebenwirkungen

Seit den 80er Jahren ist bekannt, dass der Arzneistoff Cyclosporin A die Aktivierung der NFAT-Faktoren und somit auch das Immunsystem hemmt. Prof. Serfling und seine Arbeitsgruppe konnten nun durch ihre Forschung zeigen, dass lediglich ein bestimmter NFAT-Faktor den Stoffwechsel von Lymphozyten und dadurch die Immunreaktion kontrolliert: der sogenannte NFATc1. Dieser Faktor spielt eine wesentliche Rolle bei der Versorgung der Lymphozyten mit Glukose (Traubenzucker), die von den Lymphozyten zur Ankerbelung ihres Stoffwechsels benötigt wird.<sup>1</sup>

In verschiedenen Maus-Modellen der Arbeitsgruppe führte die Zerstörung des NFATc1-Gens in Lymphozyten zu einer deutlichen Abnahme Schuppenflechte-ähnlicher Hautentzündungen<sup>2</sup>, zur Unterdrückung von Gehirnentzündungen von Mäusen, die der menschlichen Multiplen Sklerose ähneln<sup>3,4</sup>, zur Unterdrückung der Abstoßung transplanter Herzen (J. Baur et al., in Vorb.) und allergischer Reaktionen.

In einem weiteren Schritt konnten die Forscher noch spezifischere Ergebnisse liefern, indem sie zeigten, dass vor allem NFATc1/αA, eine kurze, induzierte Form von NFATc1, für die Lymphozyten-Aktivierung verantwortlich ist.

### Transplantationen, Autoimmun- und Krebserkrankungen als Einsatzgebiete

„Würde es gelingen, die Synthese von NFATc1/αA bei Autoimmunerkrankungen oder bei Transplantations-Patienten zu dämpfen beziehungsweise bei Krebserkrankungen zu steigern, könnten darauf aufbauend Therapien entwickelt werden, die es ermöglichen, die Immunreaktion ohne Nebenwirkungen zu kontrollieren“, so Prof. Serfling, der seine Forschungsarbeit fortführen und sich auf die Suche nach einem Hemmer für NFATc1/αA machen will. Eine Möglichkeit sieht er im Einsatz der sogenannten „Antisense-Technik“, durch die die Bildung von Proteinen beeinflusst werden kann. Jüngste Erfolge bei der Therapie der Krankheit SMA („Spinal Muscular Atrophy“) zeigen, dass dies prinzipiell möglich ist.<sup>5</sup>

#### Referenzen:

- <sup>1</sup> Klein-Hessling, S. et al., NFAT controls the cytotoxicity of CD8+ T cells. *Nature Comm.* (2017), in press.
- <sup>2</sup> Alrefai, H. et al. NFATc1 supports imiquimod-induced skin inflammation by suppressing IL-10 synthesis in B cells. *Nat Commun* 7, 11724, doi:10.1038/ncomms11724 ncomms11724 [pii] (2016).
- <sup>3</sup> Bhattacharyya, S. et al. NFATc1 affects mouse splenic B cell function by controlling the calcineurin–NFAT signaling network. *J Exp Med* 208, 823–839, doi:10.1084/jem.20100945 jem.20100945 [pii] (2011).
- <sup>4</sup> Dietz, L. et al. NFAT1 deficit and NFAT2 deficit attenuate EAE via different mechanisms. *Eur J Immunol*, doi:10.1002/eji.201444638 (2015).
- <sup>5</sup> Wan, L. and G. Dreyfuss, Splicing-Correcting Therapy for SMA. *Cell* 170, 5 (2017). (und A.R. Krainer, 17.05.17, Seminar in Würzburg).

#### Kontakt:

Prof. Dr. Edgar Serfling, Universität Würzburg, serfling.e@mail.uni-wuerzburg.de

**Bernhard Knappe,  
Wilhelm Sander-Stiftung**