



Positionierung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. zur Einführung von Biosimilars in Deutschland

Die Deutsche Rheuma-Liga sieht es als erstrebenswert an, dass sichere und effektive Therapien möglichst vielen Menschen mit rheumatischen Erkrankungen zur Verfügung stehen. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, für die zur Kontrolle ihrer Erkrankung die Therapie mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln eine Lösung darstellt, müssen die Möglichkeiten haben, diese zu erhalten. Die Deutsche Rheuma-Liga ist der Auffassung, dass Therapien für den/die Einzelne/n und das Gesundheitssystem finanzierbar sein müssen, jedoch ist dabei die gute Qualität der Versorgung von enorm hoher Bedeutung.

Deshalb muss für Zulassungsbehörden, politische Entscheidungsträger und Leistungsbringer im Gesundheitssystem auch bei allen Entscheidungen über die Markteinführung von Biosimilars das Wohl und die Sicherheit der Patienten an erster Stelle stehen und immer den Vorrang vor preispolitischen Überlegungen haben.

In Deutschland sind für die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mittlerweile sechzehn¹ biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika, biologische DMARDs, bDMARDs) zugelassen.

Die ersten Patente für diese Wirkstoffe liefen 2015 in Deutschland aus und gaben anderen Herstellern die Möglichkeit, Nachahmerprodukte auf den Markt zu bringen. Im Fall von Biologika spricht man bei den Nachahmerprodukten nicht von Generika sondern von Biosimilars. Anfang 2018 sind 16 Biosimilars für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zugelassen und zahlreiche weitere sind in der Entwicklung.

In der Vergangenheit zeigte sich, dass Generika im Vergleich zum Originalprodukt oft um 30-50% im Preis reduziert sind. Allerdings nehmen Biosimilars durch ihren speziellen Herstellungsprozess eine Sonderrolle ein und können deshalb weder in Produktion noch in ihrer Testung oder in ihrer Austauschbarkeit und höchstwahrscheinlich auch nicht in ihrer Preisreduktion gegenüber dem Original mit Generika verglichen werden. Im Dezember 2017 waren die Infliximab Biosimilars zwischen rund 10 – 25% günstiger als das Originalprodukt.

Biosimilars sind dem Originalprodukt ähnlich aber nicht gleich.

Definition von Biosimilars

Unter **Biosimilars** verstehen wir, gemäß der Definition von EMA und WHO, ein Biologikum, das eine ähnliche Kopie eines bereits autorisierten, biotechnologisch hergestellten Arzneimittels darstellt. Ein Biosimilar hat in prä-klinischen und klinischen Studien Ähnlichkeit mit dem Originalprodukt (oft auch als Referenzprodukt oder Originalbiologikum bezeichnet-) in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt. Mit der Ähnlichkeit sollten dabei, wenn überhaupt, nur sehr kleine

¹ Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Belimumab, Canakinumab, Certolizumab pegol, Denosumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Secukinumab, Teriparatid, Tocilizumab, Ustekinumab (Stand November 2017). Eine aktuelle Liste der Biologika (inkl. Biosimilars) findet sich unter: <https://www.rheuma-liga.de/hilfe-bei-rheuma/therapie/medikamentenfuehrer/basismedikamente/einteilung/biologika/>.

Abweichungen zwischen Biosimilar und Originalprodukt verbunden sein, die keine klinische Relevanz haben (EMA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev. 1; WHO 2009; Weise 2011, S. 691).

Patientensicherheit muss bei der Einführung von Biosimilars immer an erster Stelle stehen.

Für die Produktion von Biologika (Originale und Biosimilars) werden lebende Zellen oder Organismen benötigt, aber nicht alle Biologika sind in ihrer Komplexität gleich. Biologische Wirkstoffe reichen von kleineren und einfacher strukturierten Molekülen wie Wachstumshormonen bis hin zu großen und komplexen Proteinmolekülen wie Antikörper (mAbs) und rekombinante Rezeptorproteinen (Cepts). Zu den mAbs und Cepts gehören auch die meisten Biologika, die momentan für rheumatische Erkrankungen zugelassen sind. Bei den Biologika ist es nicht nur wichtig, welche Moleküle in welcher Zusammensetzung das Protein gestalten, sondern auch die dreidimensionale Faltung der Struktur und die Zusammenlagerung mehrerer Moleküle sind für die Wirkweise relevant. Außerdem sind die Prozesse, die nach dem Ablesen der Baumatrize der Proteine von der DNA (Transkription) und dem Zusammenbau des Moleküls anhand dieser Matrize (Translation) ablaufen, entscheidend für mögliche Abweichungen vom Originalprodukt. Diese sogenannten post-translationalen Modifikationen wie Glykosylierung, Methylierung, usw. können die Eigenschaften des Biologikums entscheidend verändern und unterscheiden sich je nach Zelltyp/Organismus, der die Moleküle herstellt (Dörner 2013). Immunogenität, das heißt, die Fähigkeit eines Stoffes, im menschlichen Körper eine Immunreaktion auszulösen, ist prinzipiell bei allen Biologika gegeben, da es sich um organische Verbindungen handelt, die grundsätzlich vom Immunsystem erkannt werden könnten. Allerdings kann die Immunogenität beispielsweise durch fehlerhafte Faltung oder Deglykosylierung eines Proteins gesteigert werden (Krämer 2011).

Die Entwickler von Biosimilars haben normalerweise keinen Zugang zu den Entwicklungsdaten der Originalhersteller. Die Basis, auf der die Biosimilars produziert werden, muss von den neuen Herstellern selber entwickelt werden. Das kann dazu führen, dass für die Herstellung eines Biosimilars andere Zelltypen oder Organismen verwendet werden oder die Abtrennungs- und Aufreinigungsprozesse anders gestaltet sind. Biosimilars können deshalb gar nicht identisch mit dem Originalprodukt sein (Weise 2011).

Auch wenn gezeigt wurde, dass der Wirkmechanismus gleich ist, bedeutet dies nicht, dass auch die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil des Biosimilars mit dem Originalprodukt übereinstimmen. Studien müssen die Sicherheit für die Patienten vor der Marktzulassung ausreichend belegen.

Verkürzte Zulassungswege - Übertragbarkeit von Studiendaten auf andere Indikationen

Die Marktzulassung für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ist in der Europäischen Union (EU) verpflichtend zentral durch das European Medicine Agency (EMA) geregelt (Regulation (EC) No 726/2004).

Die Hersteller müssen in direkt-vergleichenden Studien nachweisen, dass ihr Biosimilarprodukt mit dem Originalprodukt gleichwertig („similar“) bezüglich der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit ist. Dazu sind umfangreiche vergleichende Tests und Studien durchzuführen. In den Regularien der EMA ist festgehalten, dass bei der

Entscheidung über den Umfang der Studien abgewogen werden muss zwischen unnötigen und ausreichenden Studien, und dass dies bei jedem biotechnologisch hergestellten Produkt im Einzelfall entschieden werden muss (EMA/CHMP/BWP/247713/2012).

Übertragbarkeit von Studiendaten auf andere Indikationen

Bei der zentralen Zulassung von Biosimilars kann das Konzept der **Extrapolation** greifen. Das bedeutet in diesem Fall, die Vergleichbarkeit kann bei ähnlichen Krankheits- und Wirkmechanismen von einer auf andere Indikationen übertragen werden, ohne dass zusätzliche klinische Studien in der weiteren Indikation durchgeführt werden. Da Biosimilars im Vergleich zum Originalprodukt auch Abweichungen in der Molekülstruktur aufweisen können, gab und gibt es Bedenken, ob sich diese Änderungen bei bestimmten Indikationen nicht bei Wirksamkeits- oder Sicherheitsaspekten niederschlagen, die durch Extrapolation nicht vorhersagbar sind. Besonders kritisch wird die Extrapolation gesehen, wenn das Biosimilar nur in einer rheumatologisch fachfremden Indikation klinisch getestet wurde (Stellungnahme der DGRh 2014, Lee 2014). Um den Bedenken von Extrapolation generell auch auf anderen Gebieten entgegenzutreten, hat die EMA Kriterien erarbeitet (EMA/129698/2012, EMA/184035/2013).

Bisher gibt es erst wenige Erfahrungen mit Biosimilars in extrapolierten Indikationen (Jorgensen et al. 2017, Glinborg et al. 2017, Danese et al. 2017, Dapavo et al 2016). Deshalb ist die Deutsche Rheuma-Liga vorsichtig, was die Verwendung von Biosimilars in extrapolierten Indikationen angeht, da Krankheitsprozesse von rheumatischen Erkrankungen sehr komplex und teilweise noch nicht völlig verstanden sind. Aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga muss bei der Zulassung eines jeden Biosimilars sehr gut begründet und gerechtfertigt werden, warum bei der in Frage stehenden Indikation auf Extrapolation zurückgegriffen wird anstatt jeweils eine vergleichende Studie durchzuführen.

Die wenigen, bisherigen Erfahrungen bestätigen aber, dass die Extrapolation ein Verfahren ist, das angewendet werden kann und nicht zu Lasten der Patientensicherheit (bezogen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars) geht (Braun and Kay 2017). Eine internationale Arbeitsgruppe aus 25 Mitgliedern (inklusive Patientenvertreter) kommt zu demselben Ergebnis (Kay et al. 2017). Es sind aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga jedoch weitere doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien mit ausreichender Teilnehmerzahl notwendig, um das Verfahren der Extrapolation, insbesondere bei Extrapolation von einer rheumatologisch fachfremden Indikation, fest zu untermauern.

Eine Kennzeichnung der Indikationen, die im Rahmen der Zulassung eines Biosimilars nicht geprüft wurden, sondern durch Extrapolation eine Zulassung erhalten haben in der Gebrauchsinformation, ist auf jeden Fall erforderlich.

Namensgebung bei Biosimilars.

Die Deutsche Rheuma-Liga fordert, dass Biosimilars einen eindeutig vom Originalprodukt und von konkurrierenden Biosimilars unterscheidbaren Namen haben, damit für Patienten, Ärzte und Apotheker deutlich wird, welches Produkt der Patient bekommt.

Bisher haben die Hersteller des Biosimilars die Möglichkeit, bei der WHO einen neuen internationalen Freinamen (INN, International Nonproprietary Name), also den

Wirkstoffnamen, zu beantragen oder den Wirkstoffnamen des Originalproduktes zu übernehmen (EMA/940451/2011). Wird derselbe Wirkstoffnamen verwendet, ist es ggf. unmöglich, Biosimilar und Originalprodukt zu unterscheiden.

Die namentliche Zuordnung muss so eindeutig sein, dass der Behandler unmissverständlich an den Apotheker kommunizieren kann, welches Produkt er verschrieben hat. Nur so können Verwechslungen vermieden werden. Der eindeutige Wirkstoffname ist außerdem von besonderer Wichtigkeit im Fall von auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen, um das entsprechende Produkt eindeutig identifizieren zu können. Aus diesen Gründen werden in den USA bereits Biosimilars vom Originalprodukt durch einen vier Buchstaben Code, der an den Wirkstoffnamen angehängt wird, unterschieden. Weitergehende Überlegungen der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (Food and Drug Administration; FDA) gehen dahin, auch für die Originalprodukte einen eindeutigen vier Buchstaben Code anzuhängen. Dies soll für neue Biologika gelten, aber auch für bereits zugelassene Biologika, deren bisheriger Wirkstoffname ergänzt werden soll (FDA Docket No. FDA–2013–D–1543). Die Deutsche Rheuma-Liga befürwortet ebenfalls eine derartige Kennzeichnung.

Die Namen der Biosimilars müssen eindeutig zuordenbar sein.

Überwachung der Wirkungen und besonders der Nebenwirkungen nach der Marktzulassung

Die Deutsche Rheuma-Liga begrüßt die Aufnahme der Biosimilars in Register wie RABBIT (**R**heumatoide **A**rthritis – **B**eobachtung der **B**iologika **T**herapie). Seit Mai 2017 können auch Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) oder Psoriasis-Arthritis (PsA) in das Krankheitsregister RABBIT-SpA eingeschlossen werden (RABBIT Homepage).

Weiterhin ist zu begrüßen, dass die Aufnahme der Biosimilars unter ihren Handelsnamen stattfindet (RABBIT Newsletter Februar 2013). Dadurch können unerwünscht auftretende Nebenwirkungen direkt zu einem Produkt zurückverfolgt werden, da sich die Wirkstoffbezeichnung (INN) bei den Produkten nicht unterscheiden muss und damit keine klare Abgrenzung zwischen einerseits Originalprodukt und Biosimilar und andererseits den verschiedenen Biosimilars untereinander zulässt.

Allerdings gibt es noch nicht für alle Diagnosen Register. Die engmaschige Überwachung nach der Marktzulassung unter Angabe des Wirkstoffnamens, des Produktnamens und der Chargennummer muss für alle Biosimilars (und Originalprodukte) in allen Indikationen verpflichtend sein, um unerwünschte Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Besonders für Indikationen, für die das Biosimilar durch Extrapolation zugelassen wurde, muss eine sehr engmaschige Überwachung nach der Marktzulassung erfolgen, um auftretende Nebenwirkungen sofort zu erkennen. Um seltene Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen einer Langzeittherapie erfassen zu können, sind internationale Vernetzungen unabhängiger Register sinnvoll.

Eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und besonders der Nebenwirkungen muss auch nach der Marktzulassung gewährleistet werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars

Die Deutsche Rheuma-Liga begrüßt, dass für Betroffene, die eine Biologika-Therapie neu beginnen, mit den Biosimilars eine kostengünstigere Verordnungsmöglichkeit besteht.

Die bisherigen Studien zeigen, dass Biosimilars und Originalprodukte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit miteinander vergleichbar sind (Braun and Kay 2017).

Therapiebeginn mit einem biologischen DMARD (Originalprodukt / Biosimilar)

Bei Neueinstellungen von Patienten auf ein biotechnologisch hergestelltes Präparat können unter Beachtung individueller Besonderheiten des Patienten die preisgünstigeren Biosimilars verwendet werden, sofern der Patient aufgeklärt wurde und zugestimmt hat. Dabei muss die aktuelle Studienlage im Hinblick auf die Wirksamkeit und Patientensicherheit berücksichtigt werden.

Die Deutsche Rheuma-Liga beobachtet weiterhin kritisch die Verschreibung von Biosimilars, wenn für eine spezielle Indikation das Biosimilar nicht klinisch getestet wurde, sondern die Zulassung durch Extrapolation erfolgte. Die bisherigen Ergebnisse legen zwar die Unbedenklichkeit des Prinzips der Extrapolation nahe, aber die routinemäßige Anwendung von Biosimilars in solchen Indikationen sollte, wenn möglich, erst erfolgen, wenn Studien gezeigt haben, dass sich das Wirkungs- und Sicherheitsprofil für diese spezielle Indikation nicht vom Originalprodukt unterscheiden. Bis dahin sollte die Verschreibung in extrapolierten Indikationen nur bei engmaschiger Überwachung durch den Arzt und im Einverständnis mit dem Patienten erfolgen.

Einmaliger Therapiewechsel von einem Originalprodukt auf ein Biosimilar

In knapp 30 Studien verschiedener Indikationen ist der einmalige Therapiewechsel (auch als „Switch“ oder Transition bezeichnet) vom jeweiligen Originalprodukt auf sein Biosimilar (Flixabi®, Inflectra® / Remsima®, Benepali®) bisher untersucht worden. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass der einmalige Therapiewechsel keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit hat.

Der einmalige Therapiewechsel kann medizinisch notwendig sein. Der Arzt kann aber auch im Sinne einer Schonung der Ressourcen des Gesundheitssystems den Therapiewechsel aus Kostengründen in Erwägung ziehen. Ärzte werden bei der Verschreibung von Biosimilars angehalten, eine bestimmte Quote einzuhalten (Mobil 6, 2017). Wenn Patienten sich bereits in Behandlung mit einem Biologikum befinden und ein Therapiewechsel von einem Originalprodukt auf ein Biosimilar aus einem der beiden Gründe erwogen wird, muss bei der Entscheidung für oder gegen den Therapiewechsel jeweils die aktuelle Studienlage im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikamentenwechsels berücksichtigt werden. Außerdem muss die individuelle Situation des Patienten bei der Auswahl beachtet werden und die Sicherheit des Patienten muss erste Priorität bei der Entscheidung behalten. Im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung muss der Patient aufgeklärt werden und dem Wechsel zugestimmt haben.

Kein Patient darf gegen seinen Willen aus Kostengründen von einem Originalprodukt auf ein Biosimilar umgestellt werden.

Die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen eines Biosimilars können sich vom Originalprodukt unterscheiden. Vor einem Therapiewechsel muss der Patient mit einer eventuell abweichenden Darreichungsform vertraut gemacht werden, um Medikationsfehler zu vermeiden. Eine Änderung in der Darreichungsform (z.B. von einer Injektion zur Infusion) kann außerdem einen Verlust an Selbstständigkeit bedeuten und logistische Probleme für die Betroffenen auslösen. Daher muss der Patient sowohl dem Präparat als auch der Darreichungsform zustimmen.

Einmaliger Therapiewechsel zwischen Biosimilars („Cross-Switching“)

Jedes Biosimilar stellt ein eigenes Arzneimittel dar, dessen Ähnlichkeit im Zulassungsprozess nur im Vergleich zum Originalprodukt gezeigt worden ist. Es gibt bisher keine Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit eines Therapiewechsels von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar untersuchen („Cross-Switching“). Darüber hinaus sind Ergebnisse aus Studien zum Therapiewechsel vom Originalprodukt auf sein Biosimilar nicht übertragbar auf andere Biologika und nicht auf andere Biosimilars desselben Originalprodukts. Solange keine Studien zu dieser Frage existieren, empfiehlt die Deutsche Rheuma-Liga, nicht zwischen verschiedenen Biosimilars zu wechseln.

Mehrfache Therapiewechsel zwischen Originalprodukt und Biosimilars („repetitive switch“, „reverse switch“, „multiple switching“)

Aufgrund ihrer Beschaffenheit und Größe haben Biologika ein großes immunogenes Potenzial. Therapiewechsel können die Bildung von Antikörpern gegen das Biologikum auslösen, die sowohl gegen das Originalprodukt als auch sein Biosimilars wirksam sind. Jeder Therapiewechsel stellt dabei theoretisch ein neues Risiko zur Antikörperbildung dar, insbesondere auch durch andere Begleitstoffe und andere Rückstände aus dem Herstellungsprozess. Somit kann die Immunogenität die Sicherheit und wahrscheinlich auch die Wirksamkeit der Biologika beeinträchtigen.

Bisher gibt es keine Studien, die den mehrfachen Therapiewechsel von einem Originalprodukt auf seine Biosimilars (und wieder zurück) untersucht haben. Zur Klärung dieser Frage sind eine systematische Erfassung der verschriebenen Biologika in Registern und Langzeitanalysen dieser Register notwendig. Wegen der Bedenken hinsichtlich der Immunogenität der Biologika, sollten mehrfache, medizinisch nicht-notwendige Therapiewechsel nicht durchgeführt werden, so lange keine Studiendaten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Austauschbarkeit im Rahmen von Rabattverträgen in Apotheken ist in Deutschland nicht möglich.

Die Rheuma-Liga begrüßt, dass Originalprodukte und Biosimilars untereinander im Rahmen des § 129 SGB V in Apotheken nicht austauschbar sind. Denn in der Praxis zeigt sich bei anderen Arzneimitteln und Generika, dass oft weder der Betroffene noch der Behandler über diesen Austausch informiert sind. Damit würden die Transparenz und die engmaschige Überwachung von Biosimilars unmöglich werden.

Während die Marktzulassung von Biosimilars zentral über die EMA auf EU-Ebene geregelt ist, werden Entscheidungen darüber, ob Biosimilars und Originalprodukte ausgetauscht oder substituiert werden können, auf Länderebene geregelt (EMA/940451/2011).

In Deutschland ist die Ersetzung von Arzneimitteln in Apotheken in §129 SGB V „Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung“ Absatz 1 Satz 1 geregelt:

„Abgabe eines preisgünstigen Arzneimittels in den Fällen, in denen der verordnende Arzt ... b) die **Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel** nicht ausgeschlossen hat.“

Da es sich bei Biosimilars per definitionem nicht um wirkstoffgleiche sondern um wirkstoffähnliche Arzneimittel handelt, sind diese „ ... grundsätzlich nicht austauschfähig mit dem Erst-Anmelderprodukt, da die Arzneimittel nicht wirkstoffgleich sind“ (Deutscher Bundestag, Drucksache 17/9115, 2012, Seite 5).

Auch für Biosimilars, die aus unterschiedlichen Entwicklungs- und Produktionslinien stammen, sollte diese Regelung greifen, da auch für sie nur eine Ähnlichkeit und keine Gleichheit angenommen werden kann.

Als unproblematisch gilt der Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, wenn sie die gleichen Ausgangsstoffe und denselben Herstellungsprozess aufweisen (sog. Bioidenticals; siehe Seite 8).

Es darf kein Austausch von Biologika (inkl. Biosimilars) ohne Wissen des behandelnden Arztes und des Patienten erfolgen.

Stand: 05.02.2018

Begriffserklärungen

Bioidenticals: Darunter werden biotechnologisch hergestellte Arzneimittel aus einem unter identischen Bedingungen ablaufenden Herstellungsprozess verstanden. Bioidenticals werden allerdings von verschiedenen Zulassungsinhabern unter verschiedenen Handelsnamen auf den Markt gebracht. Im September 2013 hat die EMA zwei identische Biosimilars (Bioidenticals) für den Wirkstoff Infliximab zugelassen: Remsima® und Inflectra®. Der Hersteller stellt in diesem Fall ein Biosimilar her und hat die Vertriebsrechte an zwei unterschiedliche Firmen vergeben (Müller-Berghaus 2013). Remsima® und Inflectra® sind in der Apotheke gegeneinander austauschbar (https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user_upload/download/arbeitshilfen/dap_arbeitshilfe_42.pdf; abgerufen am 1.12.2017).

DMARD: DMARD steht für „disease-modifying anti-rheumatic drug“. Im Deutschen werden auch die Begriffe „Basistherapie“, „Basismedikamente“, „langwirksame Antirheumatika“ (LWAR) und „krankheitsmodifizierende Medikamente“ verwendet. Innerhalb der DMARDs werden die konventionellen, synthetischen oder auch klassischen DMARDs (csDMARD; z.B. Methotrexat), die Biologika (bdDMARD; z.B. Adalimumab) und die zielgerichteten, synthetischen DMARD (tsDMARD; z.B. die JAK-Inhibitoren) unterschieden.

Intended Copies: Bei „Intended Copies“ (oder „**Biomimics**“) handelt es sich um Kopien von bereits lizenzierten Biologika, die nicht den Zulassungsprozess für Biosimilars durchlaufen haben, der den Regularien der EMA entspricht. Diese „Intended Copies“ werden teilweise auch als Biosimilars bezeichnet und sind beispielsweise für rheumatoide Arthritis in Ländern Südamerikas und China zugelassen und entsprechen den dortigen Regularien der Behörden. Den Standards der EMA genügen sie nicht (Dörner 2013).

JAK-Inhibitoren (Januskinase-Hemmer): JAK-Inhibitoren sind keine Biologika. Sie gehören zur Gruppe der sogenannten tsDMARDs. Es handelt sich um chemisch synthetisierte Moleküle, die (im Gegensatz zu den Biologika) ihre Wirkung innerhalb der Körperzellen entfalten.

Me-too-Biologika (Non-innovator biological): Darunter versteht man Biologika, die einen eigenen Entwicklungsprozess durchlaufen haben und nicht direkt in Laboranalysen mit einem anderen Biologikum (mit gleichem Wirkmechanismus) verglichen wurden. Möglicherweise wurden sie in klinischen Studien direkt gegen ein anderes Biologikum getestet (Vergleichsstudie oder „Head-to-Head“-Studie), dies muss aber nicht der Fall sein (Weise 2011). Hierzu zählen beispielsweise die verschiedenen TNF-alpha-Blocker.

Second-Generation-Biologika (oder Biobetters oder auch Biosuperiors): Dies sind Nachbauten anderer Biologika, die strukturell und/oder funktional verändert wurden, mit dem Ziel, die klinische Wirksamkeit zu verbessern oder Nebenwirkungen zu reduzieren. Diese Biologika durchlaufen normalerweise die gesamten Entwicklungs- und Zulassungszyklen (Weise 2011).

Literatur:

Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Mar;16(3):289-302.

Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, Lakatos PL, Mantzaris G, van der Woude J, Panes J, Peyrin-Biroulet L. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):26-34.

Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quaglino P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):736-739.

Deutscher Bundestag (26.03.2012). Drucksache 17/9115, Kleine Anfrage Wettbewerb und Rabattverträge, 26.03.2012, <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/091/1709115.pdf> (Zugriff 16.05.2014)

Dörner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G et al. (2013). The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 72, 322-328
EMA/129698/2012 (Juni 2012). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129285.pdf (Zugriff 21.05.2014)

EMA/184035/2013 (März 2013) Overview of comments received on “Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development”, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142359.pdf (Zugriff 21.05.2014)

EMA/940451/2011 (März 2013). Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004018.pdf (Zugriff 16.05.2014)

EMA/CHMP/403543/2010 (Mai 2012). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf (Zugriff 16.05.2014).

EMA/CHMP/BWP/247713/2012 (April 2012). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (Zugriff 16.05.2014)

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1 (May 2013) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: non-clinical and clinical issues,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (Zugriff 16.05.2014)

FDA Docket No. FDA–2013–D–1543 (<https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2013-D-1543-0187>; abgerufen am 1.12.2018).

Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf>; abgerufen am 1.12.2017)

Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, Hansen IMJ, Jensen DV, Manilo N, Espesen J, Klarlund M, Grydehoj J, Dieperink SS, Kristensen S, Olsen JS, Nordin H, Chrysidis S, Dalsgaard Pedersen D, Sorensen MV, Andersen LS, Gron KL, Krogh NS, Pedersen L, Hetland ML; all departments of rheumatology in Denmark. 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.* 2017 Aug;76(8):1426-1431.

Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mork C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316.

Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep 2. pii: annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print]

Krämer I, Jlekman W (Hrsg.) (2011). *Rekombinante Arzneimittel: medizinischer Fortschritt durch Biotechnologie*. 2. Auflage. Berlin: Springer, 144

Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J.* 2014 Jan;16(1):22-6.

Mobil 6 (2017), S. 14 – 15: Prof. Dr. K. Krüger: „Gute Kommunikation ist das A und O!“. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.

Müller-Berghaus J, Keller-Stanislawski b (2013). Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und Pei*. Ausgabe 4. Dezember 2013, 7-12

RABBIT – Newsletter Februar 2013, http://www.biologika-register.de/fileadmin/user_upload/ArchivNewsletter/16_2013_Februar.pdf (Zugriff 16.05.2014).

RABBIT Homepage (<http://www.biologika-register.de/home/>); abgerufen am 29.11.2017) und RABBIT – Newsletter Juli 2017 (http://www.biologika-register.de/fileadmin/user_upload/Newsletter/23_2017_Juli.pdf)

Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 Laying Down Community Procedures for the Authorisation and Supervision of

Medicinal Products for Human and Veterinary use and Establishing a European Medicines Agency, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF> (Zugriff 20.05.2014).

Stellungnahme der DGRh: Biosimilars. Pressemitteilung Nr. 9 / 2014. <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Pressemitteilungen/Pressemitteilungen/2014/Pressemitteilung-Nr.-9-2014.html> (zuletzt abgerufen 1.12.2017).

Weise M, Bielsky M-C, DeSmet K et al. (2011). Biosimilars – why terminology matters. Nature Biotechnology. 29 (8), 690-693

WHO (2009) Expert Committee on Biological Standardization – Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (Zugriff 16.05.2014)