Schattauer

Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie bezüglich der Verwendung von Biosimilars

Statement of the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on biosimilars

Autoren

Andreas C. Urban[1], Thomas Keller[2], Johannes-Peter Haas[3] und der Qualitätszirkel bayerischer Kinderrheumatologen

Institute

1 Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum St. Marien Amberg
2 Fachbereich Kinder- und Jugendmedizin, Josefinum KJF Klinik, Augsburg
3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Schlüsselwörter

Kinderrheumatologie, Biosimilars, Einsatz, Stellungnahme, GKJR

Keywords

Pediatric rheumatology, biosimilar, recommendation, GKJR

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0895-9005
arthritis + rheuma 2020; 40: 40–43
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0176-5167

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Urban
Klinikum St. Marien Amberg,
Klinik für Kinder und Jugendliche
Mariahilfbergweg 7, 92224 Amberg
urban.andreas@klinikum-amberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die rheumatologische Erkrankungssituation von Kindern und Jugendlichen ließ sich früher über die konventionellen Therapieverfahren zwar sehr positiv verbessern, jedoch erweiterte die Zulassung der Biologika für den pädiatrischen Rheumabereich die Möglichkeit zur Krankheitskontrolle und Verbesserung der Lebensqualität erheblich. Mit Ablauf des Patentschutzes der ursprünglich zugelassenen Biologika (Originatoren) ist es nun möglich, fast identische Medikamente mit gleichem Wirkprinzip zuzulassen (Biosimilars). Da Biosimilars ein deutliches monetäres Einsparpotenzial mit sich bringen, wird diskutiert, vorrangig Biosimilars an Stelle von Originatoren einzusetzen. Die aktuelle Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie soll eine Hilfestellung für die kindlichen und jugendlichen Patienten/innen wie auch für die Ärzte/innen im Umgang mit den Biosimilars sein. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass mit der Einführung von Biosimilars kein Wirkverlust gegenüber den Originatoren verbunden ist.

ABSTRACT

Although the rheumatologic disease of children and adolescents was improved very positively in the past through conventional therapy, the approval of the biologics for the pediatric rheumatism improved the disease control and the quality of life significantly. With the expiration of the patent protection of the originally approved biologics (orIginators), it is now possible to approve almost identical drugs with the same active principle (biosimilar). Since biosimilars bring a significant monetary saving, biosimilars are under discussion to be used instead of originators. The current statement of the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology should be a guide for the child and adolescent patients as well as for the doctors in dealing with the biosimilars. The experience to date shows that the introduction of biosimilars is not associated with any loss of activity towards the originators.

Neben den klassischen nichtsteroidalen Antiphlogistika und den Disease-Modifying-Drugs (DMARDs) hat die Einführung der Biologika die Möglichkeiten zur Therapie und auch das Outcome der Kinder und Jugendlichen mit Rheuma wesentlich verbessert [1]. Seit der Zulassung des 1. Biologikums sind zwischenzeitlich auch 9 Biologika für den Einsatz in der Kinder- und Jugendrheumatologie zugelassen (▶ **Tab. 1**). Die Originalpräparate genießen in Deutschland einen Patentschutz von 15 Jahren, nach Ablauf dürfen Biosimilars zugelassen werden. Auch bei den Referenzprodukten handelt es sich nicht um ein 100 % identisches Produkt. Durch Änderungen in der Herstellung, sei es durch Änderung des Zellmediums, der Filter, der Produktionsanlage, durch Wechsel der Zellen oder Zelllinien entstehen Modifikationen oder auch eine Variabilität zum ursprünglichen Produkt. Hierbei ergeben sich unterschiedlich viele kleine oder auch größere molekulare Änderungen, potenziell auch der Immunogenität [2].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Konventionelle und biologische DMARD in der Kinderrheumatologie.

Medikament	Mechanismus der Wirkung	Verabreichung	Kinderzulassung*	Biosimilar
csDMARD – conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug				
Apremilast	PDE4	oral	nein	nein
Leflunomid	Pyrimidinsynthese-Inhibition	oral	nein	Generikum
Methotrexat	Dihydrofolatreductase-Inhibition; hemmt u. a. DNA-Synthese	oral, s. c.	ja	Generikum
Sulfasalazin	unbekannt	oral	ja	Generikum
tsDMARD – target synthetic disease modifying antirheumatic drug				
Baricitinib	JAK1, JAK2	oral	nein	nein
Tofacitinib	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	oral	nein	nein
Biologika (bDMARD – biological DMARD; boDMARD – biological original DMARD; bsDMARD – biosimilar DMARD)				
Abatacept	bindet an CD80/CD86 und hemmt T-Zell-Kostimulationssignal	IV, s. c.	ja	nein
Adalimumab	TNF-Inhibitor	s. c.	ja	ja
Anakinra	IL-1-Inhibitor	s. c.	ja	nein
Canakinumab	IL-1-Inhibitor	s. c.	ja	nein
Certolizumab	TNF-Inhibitor	s. c.	nein	nein
Etanercept	TNF-Inhibitor	s. c.	ja	ja
Golimumab	TNF-Inhibitor	s. c.	ja	nein
Infliximab	TNF-Inhibitor	IV	ja	ja
Ixekizumab	IL-17-Inhibitor	s. c.	nein	nein
Rilonacept	IL-1 -Inhibitor	IV	nein	nein
Rituximab	Bindet an CD20 auf B-Zellen	IV	nein	ja
Sarilumab	IL-6 -Inhibitor	s. c.	nein	nein
Secukinumab	IL-17-Inhibitor	s. c.	nein	nein
Tociluzimab	IL-6 -Inhibitor	IV, s. c.	ja	nein
Ustekinumab	IL-12/IL-23-Blockade	s. c.	ja	nein

*Die Altersbeschränkungen und unterschiedlichen Indikationszulassungen müssen berücksichtigt werden.

Das Ziel ist auch, dass die Variabilität eines Biologikums gering gehalten wird und sich damit nicht die Kernpunkte von Verfügbarkeit, Wirkung oder auch Verträglichkeit verändern. Mit Ablauf des Patentschutzes können Biosimilars zugelassen werden. Biosimilars sind Biologika mit hoher Ähnlichkeit zum Referenzprodukt (Originator) (▶ **Tab. 2** erläutert die Begrifflichkeiten). Die Ähnlichkeit beruht auf Prüfung von Struktur, Funktion, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, vergleichbarer klinischer Wirksamkeit und Sicherheit, gleicher Applikationsweise und Dosis. Dies hat den Vorteil, dass das Zulassungsverfahren verkürzt werden kann. Folglich entfällt für Biosimilars die Phase-2-Prüfung und für die Indikationsprüfung muss das Biosimilar nur in einer „sensiblen" Indikation geprüft werden. Dies spart insgesamt Kosten und Zeit, sodass üblicherweise Biosimilars günstiger als die Originatoren angeboten werden.

In Phase-3-Studien können eventuell verbleibende Fragen zu Wirkung, Sicherheit, Immunogenität und gegebenenfalls 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 [3]. Die Zulassung auf andere Indikationsgebiete erfolgt durch Extrapolation. Die Frage, ob die Extrapolation immer für das Fachgebiet Kinder- und Jugendheilkunde geeignet ist, wird vielfach diskutiert, ist nicht durch Studien abschließend belegt, wird jedoch im Allgemeinen akzeptiert [4].

Auf der anderen Seite besitzt die Kinder- und Jugendrheumatologie eine hohe Diversität und im Vergleich zur Erwachsenenrheumatologie nur geringere Fallzahlen: Extrapolation oder Neuzulassung würde für jede Indikation und Altersstufe erneut einen sehr hohen Aufwand, Zeitverlust und Kosten bedeuten

Mit Zulassung der 1. Biosimilars in der Kinder- und Jugendrheumatologie ergeben sich nun neue Fragen. Die Kollegen der Erwachsenenrheumatologie haben sich zuletzt eindeutig in der „Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars – Update 2017" positioniert [3]. Sie ersetzt eine Stellungnahme von 2014 [5]. Zugrundeliegend ist ein gemeinsames internationales Positionspapier von 2017 [6]. In Ihrer Stellungnahme äußern sich die Kollegen der Erwachsenenrheumatologie eindeutig pro Biosimilars für zugelassene Präparate. Dies ist kongruent zu anderen deutschen Fachgesellschaften oder auch der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [7].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Begrifflichkeiten.

Begriff	Erläuterung
Biobetter	Biologikum, welches eine bessere Wirkung oder Verträglichkeit oder Verfügbarkeit zeigt als das Referenzbiologikum. Darf nicht als Biosimilar geführt werden.
Biologikum	Dies sind alle Medikamente, welche aus biologischen Quellen hergestellt, semisynthetisiert oder extrahiert werden. Hierzu gehören ebenfalls z. B. Impfstoffe, Blut und Blutkomponenten, Allergene, Gewebe, rekombinante therapeutische Proteine.
Biomimic	Nachahmerpräparate zum Referenzprodukt mit unklarer oder abweichender Homologie zum Referenzprodukt; solange die Homologie zum Referenzprodukt nicht nach den Vorgaben der Zulassungsbehörden nachgewiesen ist, handelt es sich um ein eigenständiges Biologikum, welches für eine geplante Zulassung alle Zulassungsverfahren absolvieren muss. Für ein Biosimilar entfällt Phase 2 des Zulassungsverfahrens.
Biosimilar	im Wesentlichen das gleiche biologische Produkt wie das Referenzbiologikum mit geringer natürlicher Variabilität
Extrapolation	Ausweitung einer Zulassung auf andere Indikationen ohne direkte Studien
Interchangeability	freie Auswechselbarkeit der Biosimilarpräparate oder zum Originator
Originator	Orginalbiologikum, Referenzbiologikum
Switching	freier Präparatewechsel durch Apotheker

Obwohl Biologika seit 1982 und Biosimilars seit 2006 verfügbar sind und damit langjährige Informationen zu ihrer Zulassung und Überwachung vorliegen, bestehen bezüglich Extrapolation und Sicherheit des Wechsels von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars weiterhin Zweifel. Daraus resultiert eine Verunsicherung, die zu einer Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz von Biosimilars führt. Da auch bei Kindern Biosimilars regelmäßig verwendet werden, z. B. Wachstumshormone oder Infliximab zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (siehe „Use of Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN“, [8]), will die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, um Zurückhaltung abzubauen und auch Sicherheit zu geben, eine eigene Stellungnahme und Empfehlung herausgeben. Die Stellungnahme wurde am 6. Februar 2019 im Rahmen des Qualitätszirkels Kinderrheumatologie, von Haunersche Kinderklinik, München, vorbereitet.

Am 3. Juli 2019 fand eine Konsensusfindung in der Haunersche Kinderklinik, München, unter Moderation von Haas, Johannes-Peter, Prof. Dr. med.; Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, unter Beteiligung von folgenden bayerischen Kinder- und Jugendrheumatologen statt:

- Berendes, Rainer, Dr. med; Kinderklinik Landshut
- Danhauser, Katharina, Dr. med.; Dr. v. Haunersche Kinderklinik, München
- Grote, Veit, Dr. med.; Klinikum Universität München
- Heinemann, Anna Margarete, Dr. med.; Kinderarztpraxis München
- Hügle, Boris, Dr. med.; Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen
- Jansson, Annette Friederike, Priv.-Doz. Dr. med.; Abteilung für Rheumatologie & Immunologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München
- Keller, Thomas; Josefinum Augsburg
- Reutter-Simon, Gert, Dr. med.; Kinderarztpraxis Nürnberg
- Rieber, Nikolaus, Priv.-Doz. Dr. med.; Kinderklinik Schwabing
- Schalm, Susanne Bettina, Dr. med.; Klinikum der Universität München
- Schoof, P.; Kinderarztpraxis München
- Urban, Andreas, Dr. med.; Kinderklink Amberg
- Vlcek, Christine, Dr. med.; Kinderarztpraxis Gauting

Das Statement wurde sowohl mit der Pharmakotherapiekommissionssitzung als auch mit dem Vorstand der GKJR abgestimmt.

Im Allgemeinen ist zu beachten, dass es bislang keine Hinweise gibt, dass die Behandlung mit „ähnlichen“ Versionen des gleichen Wirkstoffs – also unterschiedlichen Chargen des Originators oder einem Biosimilar – zur Zunahme immunologisch bedingter Nebenwirkungen führt.

Biosimilars enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffes eines bereits in Europa zugelassenen biologischen Referenzarzneimittels. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wird darauf geachtet, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit entspricht.

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme wie z. B. schwere Nebenwirkungen aufgetreten. In zahlreichen Switch-Studien [9, 10] zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.

Für Kinder und Jugendliche steht seit 2015 mit Infliximab ein bereits hauptsächlich gastroenterologisch eingesetztes Biosimilar zur Verfügung. Dennoch war damit die Erfahrung für Kinder- und Jugendrheumatologen mit Biosimilars gering. Der Einsatz von Infliximab kommt in der Kinder- und Jugendrheumatologie vor allem zur Behandlung einer therapierefraktären Uveitis anterior in Betracht. Obwohl Infliximab in der aktuellen Uveitis-Leitlinie [11] als Therapiemöglichkeit aufgeführt ist, handelt es sich hierbei um eine „Off-label-Therapie“. Für Infliximab-Biosimilars gibt es bereits erste publizierte Erfahrungen bei Kindern [12]. Da jedoch hauptsächlich in der Gruppe der Medikamente mit TNF-α-Inhibition Etanercept und Adalimumab in der Kinder- und Jugendrheumatologie zum Einsatz kommen, hat Infliximab oder das Biosimilar für Infliximab für Kinder- und Jugendrheumatologen eine nachgeordnete Bedeutung.

Mit Zulassung des Etanercept-Biosimilar 2017 und Adalimumab-Biosimilar 2018 gibt es nur wenige Veröffentlichungen für Kinder [13]. Das Ziel sollte es dennoch sein, neben den allgemeinen und theoretischen Überlegungen auch konkrete Erfahrungen für Kinder und Jugendliche in Bezug auf Etanercept-Biosimilars und Adalimumab-Biosimilars zu bekommen.

Mit der Postmarketingüberwachung zu Biologika in der Kinderrheumatologie in Deutschland über BIKER (BIKER-Register: Biologika in

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

KONSENSUSEMPFEHLUNGEN

1. Für Kinder und Jugendliche zugelassene Biosimilars können von Kinder- und Jugendrheumatologen bei gleicher Indikationsstellung wie der entsprechende Originator verordnet werden. Die Indikationsstellung zur Einstellung für kinder- und jugendrheumatologische Erkrankungen sollte durch einen Kinderrheumatologen erfolgen. (Zustimmung 13/13)
2. Die „Interchangeability" zwischen dem Originator und seinem Biosimilar sollte Verfügbarkeit, altersgerechte Darreichungsform, individuelle medizinische Belange und (Langzeit-)Erfahrungen berücksichtigen. (Zustimmung 13/13)
3. Die Therapie mit einem Originator bzw. Biosimilar sollte möglichst langfristig und ohne zwischenzeitlichen Austausch erfolgen. (Zustimmung 13/13)
4. Ohne Information und Zustimmung des behandelnden Arztes und Patienten darf von Seiten der abgebenden Apotheke kein Austausch eines Originators vs. eines Biosimilars bzw. eines Biosimilars vs. anderen Biosimilars erfolgen. (Zustimmung 13/13)
5. Sicherheit und Wirksamkeit der Biosimilars sind durch bisherige Studien, Erfahrungen und Extrapolation auch für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen anzunehmen. (Zustimmung 13/13)
6. Eine feste prozentuale Vorgabe für die Verschreibungshäufigkeit bestimmter Präparate halten wir im Sinne der in der Stellungnahme aufgeführten Punkte und der Besonderheiten der Kinder- und Jugendmedizin medizinisch für nicht sinnvoll. (Zustimmung 11/13)
7. Die Kinder- und Jugendrheumatologen halten es im Sinne der Verordnungs- und Patientensicherheit für notwendig, prospektiv Daten zur Pharmakovigilanz für Kinder- und Jugendliche in einem industrieunabhängigen Postmarketingregister auch für Biosimilars zu erheben. (Zustimmung 13/13)

der Kinderrheumatologie) konnten viele Erkenntnisse gewonnen werden. An der Finanzierung beteiligen sich bislang die Hersteller von für Kinder und Jugendliche zugelassenen Originalbiologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis: Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab), RoACTEMRA® (Tocilizumab), Orencia® (Abatacept), Ilaris® (Canakinumab), Simponi® (Golimumab). Für Erwachsene gibt es ein vergleichbares Register mit RABBIT (deutsche Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase [JAK]-Inhibitoren bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis). Einige Biosimilar-Hersteller beteiligen sich an der Finanzierung des RABBIT-Registers, so geht auch an die Biosimilar-Hersteller die Aufforderung, sich speziell am vorhandenen BIKER-Register für Kinder äquivalent den Originator-Herstellern zu beteiligen.

Von den Kassenärztlichen Vereinigungen wird derzeit auch von den Kinder- und Jugendrheumatologen eine Biosimilarquote gefordert. Nicht für alle Dosierungen oder Verabreichungsarten stehen für die Behandlung bei Kindern auch entsprechende Biosimilars zur Verfügung, sodass im Einzelfall die Erfüllung einer Quote derzeit nicht für jeden behandelnden Kinderarzt oder auch Kinderrheumatologen möglich sein wird. Ein entsprechender Kompromiss und Entgegenkommen von beiden Seiten ist hier unumgänglich.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Current Allergy and Asthma Reports 2013; 13 (4): 337–346

[2] Vezér B, Buzás E, Sebeszta M et al. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. Curr Med Res Opin 2016; 32 (5): 829–834

[3] Braun J, Lorenz HM, Müller-Ladner U et al. Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars – Update 2017. Z Rheumatol 2018; 77: 81–90

[4] Wharf C. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics, Oct 2018. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf; Stand 24.01.2020

[5] Lorenz HM, Braun J, Krüger K et al. Implementation and use of biosimilars in the therapy of inflammatory rheumatic diseases: statementof the German society of rheumatology. Z Rheumatol 2014; 73 (9): 784–786

[6] Kay J, Schoels MM, Dörner T et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Annals of the Rheumatic Diseases 2018; 77: 165–174

[7] Arzneimittelkommission. Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars, 2017. Im Internet: https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf; Stand 01.03.2019

[8] Ridder L, Assa A, Bronsky J et al. Use of Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. JPGN 2019; 68: 144–153

[9] Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG et al. 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. Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76: 1426–1431

[10] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. 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. The Lancet 2017; 389 (10086): 2304–2316

[11] Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al. Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. 1 1 2018. Im Internet: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/045-012.html; Stand: 01.03.2019]

[12] van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I et al. Efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity is not affected by switching from infliximab originator to a biosimilar in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Therapeutic Drug Monitoring 2019; 41 (3): 317–324

[13] De Cock D, Kearsley-Fleet L, Davies R et al. Biosimilar use in patients with juvenile idiopathic arthritis in a real-world setting in the united kingdom. Annals of the Rheumatic Diseases 2018; 77: 485

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.