



## Neue Antirheumatika

### Fortschritte durch Antirheumatika für Patienten und Gesellschaft

Chronische Erkrankungen stellen eine erhebliche Belastung dar: für den einzelnen Betroffenen und seine Angehörigen ebenso wie für die Gesellschaft im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit des Landes und seiner sozialen Sicherungssysteme – denn diese müssen den resultierenden Arbeitsausfall, die Frühverrentungen, den Pflegeaufwand etc. auffangen. Sind Kinder und Jugendliche betroffen, beeinträchtigen chronische Erkrankungen auch deren Möglichkeiten zur Schul- und Berufsausbildung. Das alles gilt in vollem Umfang auch für entzündlich rheumatische Erkrankungen, an denen hierzulande 1,5 Mio. Menschen leiden [1]. Deshalb sind die erheblichen Therapiefortschritte, die seit etwa dem Jahr 2000 für diese Rheumapatienten erreicht wurden, auch von großer gesellschaftlicher Bedeutung.

Diese Fortschritte wurden nicht über Nacht erzielt, sondern zeichneten sich erst ganz allmählich ab; und die neuen Medikamente und Therapiekombinationen brauchten in Deutschland auch länger als in einigen anderen EU-Ländern, um die Patienten zu erreichen.

Im Folgenden wird sich dieser Beitrag aus Platzgründen auf die entzündlich rheumatischen Erkrankungen rheumatoide Arthritis (RA), ankylosierende Spondylitis (AS), Psoriasisarthritis (PsA), juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und den systemischen Lupus erythematodes (SLE) konzentrieren.

#### Entwicklung der Antirheumatika

Im Bereich entzündlich rheumatische Krankheiten hat es viele Medikamen-

teninnovationen gegeben: Auf Aspirin im späten 19. Jahrhundert folgten im 20. Jahrhundert etliche weitere nichtsteroidale Antirheumatika (COX[Cyclooxygenase]1/2-Inhibitoren) wie auch das Kortison und die niedermolekularen „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs). Die Pharmaforscher, die sie entwickelten, hatten bis in die 1970er-Jahre kaum nähere Kenntnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie. Umso erstaunlicher ist es, wie gut diese Medikamente bei vielen Patienten wirksam sind – bei akzeptabler Verträglichkeit.

Ende des 20. Jahrhunderts war aber auch offensichtlich, dass bei einer Reihe von Patienten mit den „konventionellen“ DMARDs keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden konnten. Es bestand Bedarf für neue Klassen von Medikamenten. Die Chance dazu bot sich den Pharmaforschern, als die Grundlagenforschung die Autoimmunnatur der meisten rheumatischen Erkrankungen herausarbeitete und aufklärte, über welche Signalwege die verschiedenen Zellen des Immunsystems kommunizieren. Daran waren unter anderem die Wissenschaftler Anthony Cerami und David Wallach beteiligt, die für ihre Arbeiten zum Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2018 erhielten [2]. Dieser von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft verliehene, mit 120.000 € dotierte Preis wird durch Spenden des Bundesgesundheitsministeriums, des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) und zahlreicher Pharmaunternehmen ermöglicht.

Damit aber aus diesen Erkenntnissen auch Medikamente resultieren konnten, musste noch etwas Zweites hinzukommen: die Etablierung geeigneter gentechnischer Herstellungsmethoden. Denn die Unterbrechung der Kommunikation zwischen Immunzellen durch Abfangen von Botenstoffen oder das Stilllegen ihrer Rezeptoren erfordert in der Regel glykosylierte Proteine, die nicht aus natürlichen Quellen gewonnen werden können, sondern nur mit gentechnisch modifizierten Säugerzellen herstellbar sind. Diese Herstellungsmethode wurde erstmals 1987 für ein Medikament, das Thrombolytikum Alteplase, in Europa zugelassen.

Die ersten biologischen DMARDs (bDMARDs) waren die beiden TNF- $\alpha$ -Hemmer Infliximab und Etanercept (ein monoklonaler Antikörper und ein Fusionsprotein; [3]). Sie erreichten die Patienten in Deutschland 1999 bzw. 2000. In den Folgejahren machten es weitere Biologika möglich, zur Behandlung auch in andere Signalwege einzugreifen und so für immer mehr Patienten wirksame Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen. Dazu zählen Interleukin(IL)-1- und IL-6-Rezeptorantagonisten, IL-17- und IL-12/23-Antagonisten, T-Zell-Aktivierungshemmer und B-Zell-vermindernde Mittel. In der Therapie werden häufig biologische und konventionelle DMARDs kombiniert.

» Häufig werden biologische und konventionelle DMARDs kombiniert

Neben dem Ziel, durch Vielfalt der Therapieansätze möglichst jedem Patienten

Hier steht eine Anzeige.



ein wirksames Mittel anbieten zu können, griffen Pharmaforscher noch weitere Anliegen von Patienten und Ärzten auf. So wurde Arbeit in die Entwicklung von Pens gesteckt, die auch von Patienten mit bereits deformierten Händen für die Selbstinjektion genutzt werden können; und es wurde an der Reduktion des Injektionsvolumens gearbeitet, um Schmerzen beim Spritzen zu minimieren.

Schließlich gelang es auch, dem Wunsch nach oral einnehmbaren DMARDs mit einer den biologischen DMARDs vergleichbaren Wirkung nachzukommen – in Gestalt der zielgerichteten Januskinase-Inhibitoren. Sie wurden als erste Klasse der „targeted synthetic DMARDs“ (tsDMARDs) geführt.

Einen Überblick über die derzeit in Deutschland verfügbaren bDMARDs und tsDMARDs bietet **Tab. 1**.

Anhand der bDMARDs lässt sich gut auf eine im deutschen Gesundheitswesen viel diskutierte Frage antworten: Welchen therapeutischen Nutzen hat es, wenn mehr als ein Medikament der gleichen Klasse auf den Markt gebracht wird? So zeigte sich, dass Patienten, die auf einen bestimmten TNF- $\alpha$ -Hemmer nicht ansprechen, dies durchaus auf einen anderen TNF- $\alpha$ -Hemmer tun [4]. Auch ist einer der zugelassenen TNF- $\alpha$ -Hemmer – der erst als vierter den Markt erreichte – nicht plazentagängig und könnte künftig Mittel der Wahl für die Weiterbehandlung von schwanger gewordenen Patientinnen werden [5]. Ferner stellen ergonomisch geformte Pens, ein reduziertes Injektionsvolumen oder orale statt subkutane oder intravenöse Anwendung Merkmale dar, mit denen sich Medikamente in patientenrelevanter Weise von anderen absetzen können. Allerdings tut sich das System der frühen Nutzenbewertung in Deutschland schwer damit, solche Aspekte bei der Ermittlung des Zusatznutzens mit zu berücksichtigen.

Neben bDMARDs und tsDMARDs wurden in den letzten 15 Jahren auch Second-line-Regimes entwickelt, in denen konventionelle DMARDs kombiniert werden. Auch damit konnten bei vielen Patienten wesentliche Therapieverbesserungen erzielt werden [6].

Z Rheumatol 2018 · 77:290–296 <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0453-2>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

S. Throm · R. Hömke

## Neue Antirheumatika. Fortschritte durch Antirheumatika für Patienten und Gesellschaft

### Zusammenfassung

Das heutige Repertoire von konventionellen, biologischen und zielgerichteten synthetischen „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) bietet weitreichende Möglichkeiten, Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten zu helfen. Dies führt zu einer besseren Lebensqualität der Betroffenen wie auch zu positiven Wirkungen auf gesellschaftlicher Ebene. Dazu zählen beispielsweise die Verminderung von Arbeitsunfähigkeitstagen und Frühverrentungen und, im Fall von minderjährigen Patienten, die Möglichkeit zu einem weitgehend normalen Schulalltag einschließlich Schulsport. Die Entwicklung bedarfsgerechter Darreichungsformen hat den Patienten auch die Durchführung der meist nötigen Dauertherapie erleichtert. Voraussichtlich wird das therapeutische Sortiment in den kommenden Jahren um etliche Medikamente erweitert werden, darunter weitere oral einnehmbare, zielgerichtete,

synthetische DMARDs. Auch für seltenere entzündlich-rheumatische Erkrankungen dürfte bald ein ganzes Therapiesortiment verfügbar werden, was die Chancen auch dieser Patienten auf ein wesentlich weniger eingeschränktes Leben verbessern wird. Da deutsche Studienzentren im internationalen Vergleich an besonders vielen klinischen Arzneimittelprüfungen zu entzündlich-rheumatischen Erkrankungen beteiligt sind, besteht oft die Möglichkeit, Patienten in klinische Prüfungen zu vermitteln, wenn die bislang verfügbaren Behandlungsoptionen bei ihnen nicht zufriedenstellend wirksam sind.

### Schlüsselwörter

Entzündlich rheumatische Erkrankungen · Disease modifying antirheumatic drugs · Biosimilars · Originalprodukte · Therapiefortschritte

## New antirheumatics. Advances for patients and society

### Abstract

The current repertoire of conventional, biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) presents wide-ranging options to help patients with inflammatory rheumatic diseases. These therapeutic possibilities have improved quality of life for many patients and also had a positive impact at the societal level. Among these positive effects are a reduction in short-term inability to work and early retirement; for paediatric patients they represent an opportunity for an almost normal school life including physical education. The development of formulations adapted to patients' needs has greatly facilitated the long-term treatment of these chronic diseases. Further additions to

the therapeutic spectrum can be expected in the years to come, including new oral synthetic DMARDs. Even for rare inflammatory rheumatic diseases, various therapeutic options should be available soon, thus increasing these patients' chances of a life with significantly fewer impairments. As German trial sites are participating in many clinical trials on inflammatory rheumatic diseases, there are many opportunities to mediate patients to a trial if the approved treatment options do not prove satisfactory.

### Keywords

Inflammatory rheumatic diseases · Disease modifying antirheumatic drugs · Biosimilars · Original products · Treatment advances

Frühzeitig wurde begonnen, zur Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen mit bDMARDs (später auch für die tsDMARDs und Methotrexat-Monotherapie) Register aufzubauen, v. a. um Langzeitdaten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit zu gewinnen. Pharmaunternehmen haben die Bedeutung

dieser Register verstanden und fördern deshalb die deutschen Register RABBIT, BIKER und JuMBO [7–9] finanziell. Das Langzeitmonitoring half beispielsweise, die Auswirkungen der bDMARDs auf die Infektanfälligkeit einzuschätzen, aber auch, die Sorge vor vermehrten Tumorerkrankungen zu entkräften.

**Tab. 1** Biologische „disease modifying antirheumatic drugs“ (bDMARDs) und „targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs“ (tsDMARDs) gegen entzündliche rheumatische Erkrankungen (zugelassen, in Zulassung oder in Phase III)<sup>a</sup>[23–26]

Klasse	Wirkstoff (INN)	Präparat	Gegenanzeigen <sup>b</sup>	Rheumatisch entzündliche Indikationen (in Klammer: Indikationen in Entwicklung, Entwicklungsphase)
TNF- $\alpha$ -Hemmer	Infliximab	Remicade <sup>®</sup>	Tuberkulose, andere schwere Infektionen wie Sepsis, Abszesse, opportunistische Infektionen, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV	RA, PsA, AS, ( <i>axSpa, Phase III</i> )
		Flixabi <sup>®</sup>		
		Inflextra <sup>®</sup> /Remsima <sup>®</sup>		
		5 weitere Biosimilars in Phase III oder Zulassungsverfahren		
	Etanercept	Enbrel <sup>®</sup>	Sepsis, Risiko einer Sepsis, aktive Infektionen einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen	RA, PsA, axSpa, JIA
		Erelzi <sup>®</sup>		
Benepali <sup>®</sup>				
Adalimumab	Humira <sup>®</sup>	Aktive Tuberkulose, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV	RA, PsA, axSpa, JIA	
	9 Biosimilars in Phase III oder Zulassungsverfahren oder vor der Markteinführung; darunter Amgevita <sup>®</sup> /Solymbic <sup>®</sup> , Imraldi <sup>®</sup> und Cyltezo <sup>®</sup>			
Certolizumab pegol	Cimzia <sup>®</sup>	Aktive Tuberkulose, andere schwere Infektionen, wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV	RA, PsA, axSpa, ( <i>JIA, Phase III</i> )	
Golimumab	Simponi <sup>®</sup>	Aktive Tuberkulose, andere schwere Infektionen wie Sepsis oder opportunistische Infektionen	RA, PsA, axSpa, JIA	
IL-1-Rezeptor-antagonisten	Anakinra	Kineret <sup>®</sup>	Schwere Nierenfunktionsstörung, Neutropenie	RA, CAPS
	Canakinumab	Ilaris <sup>®</sup>	Aktive schwere Infektionen	CAPS und andere periodische Fiebersyndrome
IL-6-Rezeptor-antagonisten	Tocilizumab	RoActemra <sup>®</sup>	Aktive schwere Infektionen	RA, JIA, Riesenzellarteriitis, ( <i>AS, Phase III</i> ), ( <i>Sklerodermie, Phase III</i> )
	Sarilumab	Kevzara <sup>®</sup>	Aktive schwere Infektionen	RA
IL-6-Inhibitor	Olokizumab	–	Noch nicht festgelegt	( <i>RA, Phase III</i> )
IL-12/IL-23-Antagonisten	Ustekinumab	Stelara <sup>®</sup>	Klinisch relevante, aktive Infektionen	PsA
IL-23-Antagonisten	Guselkumab	Tremfya <sup>®</sup>	Klinisch relevante, aktive Infektionen	( <i>PsA, Phase III</i> ) <sup>c</sup>
IL-17A-Inhibitor	Secukinumab	Cosentyx <sup>®</sup>	Klinisch relevante aktive Infektionen	PsA, AS, ( <i>axSpa, Phase III</i> )
	Ixekizumab	Taltz <sup>®</sup>	Klinisch relevante aktive Infektionen	( <i>axSpa, Phase III</i> ) <sup>c</sup>
IL-17-Rezeptor-A-Antagonist	Brodalumab	Kyntheum <sup>®</sup>	Aktiver Morbus Crohn, klinische bedeutende aktive Infektionen	( <i>axSpa, Phase III</i> ) <sup>c</sup>
Typ-I-Interferon-rezeptorantagonisten	Anifrolumab	–	Noch nicht festgelegt	( <i>SLE, Phase III</i> )
T-Zell-Aktivierungshemmer	Abatacept	Orencia <sup>®</sup>	Schwere und unkontrollierte Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen	RA, PsA, JIA, ( <i>SLE, Phase III</i> ), ( <i>Sjögren-Syndrom, Phase III</i> )

Tab. 1 (Fortsetzung)

Klasse	Wirkstoff (INN)	Präparat	Gegenanzeigen <sup>b</sup>	Rheumatisch entzündliche Indikationen (in Klammer: Indikationen in Entwicklung, Entwicklungsphase)
B-Zell-vermindernde Mittel	Rituximab	MabThera®	Aktive schwere Infektionen, geschwächte Immunabwehr, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV, schwere unkontrollierte Herzerkrankungen	RA, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis, (Vaskulitis, Phase III)
		Truxima®		
		Rixathon®		
		5 weitere Biosimilars in Phase III, Zulassungsverfahren oder vor der Markteinführung		
	Belimumab	Benlysta®	–	SLE, (Vaskulitis, Phase III)
Ofatumumab	Arzerra®	–	(RA, Phase III) <sup>c</sup>	
	RCT-18 (BLYS/APRIL-Fusionsprotein)	–	Noch nicht festgelegt	(RA, Phase III)
Januskinase-1/2-Inhibitoren	Baricitinib	Olumiant®	Aktive Tuberkulose	RA
Januskinase-1/3-Inhibitoren	Tofacitinib	Xeljanz®	Aktive Tuberkulose, schwere Infektionen, wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen, schwere Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft und Stillzeit	RA, (PsA, Zulassungsverfahren)
Januskinase-1-Inhibitoren (selektiv)	Upadacitinib	–	Noch nicht festgelegt	(RA, Phase III), (PsA, Phase III)
	Filgotinib	–	Noch nicht festgelegt	(RA, Phase III)
Januskinase-3-Inhibitoren (selektiv)	Peficitinib	–	Noch nicht festgelegt	(RA, Phase III)
C5a-Rezeptor-Inhibitoren	Avacopan	–	noch nicht festgelegt	(Vasculitis, Zul.-Verfahren)
CD4-T-Zell-Modulatoren	Rigerimod	–	noch nicht festgelegt	(SLE, Phase III)

*TNF-α* Tumornekrosefaktor-α, *RA* rheumatoide Arthritis, *PsA* Psoriasisarthritis, *AS* ankylosierende Spondylitis, *axSpa* axiale Spondyloarthritis, *JIA* juvenile idiopathische Arthritis, *SLE* systemischer Lupus erythematoses, *CAPS* Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, *INN* „international nonproprietary name“, *IL* Interleukin, *NYHA* New York Heart Association

<sup>a</sup>Stand Februar 2018

<sup>b</sup>Zusätzlich zu einer Überempfindlichkeit gegen Arzneimittelbestandteile

<sup>c</sup>Für eine Indikation außerhalb der entzündlich rheumatischen Krankheiten schon zugelassen

## Medikamente für Minderjährige mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten

Es ist ein gesellschaftlicher Auftrag, auch Kinder und Jugendliche am medizinischen Fortschritt teilhaben zu lassen. Als erstes bDMARD wurde Etanercept 2000 für Kinder ab 4 Jahren (seit 2011: ab 2 Jahren) mit JIA zugelassen – lange bevor 2007 die Durchführung pädiatrischer Entwicklungsprogramme in der Europäischen Union (EU) Pflicht wurden [10]. Auch Adalimumab, Golimumab, Canakinumab, Tocilizumab und Abatacept sind für Kinder zugelassen (■ Tab. 1; [11]).

Andere bDMARDs sind für die JIA-Therapie noch nicht zugelassen, und die

vorhandenen Zulassungen decken nicht alle Formen von juvenilem Rheuma ab; das wurde wiederholt von therapierenden Ärzten moniert [12, 13]. Die Hersteller der Medikamente folgen jedoch den Vorgaben des mit dem Paediatric Committee der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgestimmten Paediatric Investigation Plans (PIPs). Aufgrund der darin enthaltenen Zeitvorgaben und der laufenden Studien ist damit zu rechnen, dass im Verlauf der kommenden 6 Jahre die meisten bDMARDs wie auch mehrere Januskinase-Inhibitoren für die pädiatrische Anwendung verfügbar werden [14].

Trotz wachsender Bedeutung der bDMARDs in der JIA-Therapie werden hier

weiterhin v. a. Methotrexat und nichtsteroidale Antirheumatika eingesetzt [15].

## Positive Auswirkungen der Therapiefortschritte bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Die Therapiefortschritte bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen haben sich in vielfacher Weise in Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten übersetzt: beispielsweise durch Linderung von Schmerzen, Verminderung der Morgensteifigkeit, Erhalt der Gelenkfunktion und damit auch Vermeidung von Gelenkendoprothesen. Zugleich gab es positive Effekte auf gesellschaftlich wesentliche Parameter im Bereich der

Erwerbstätigkeit [16]. So wurde bei einer Auswertung der Daten von Mitgliedern der Krankenkasse AOK festgestellt, dass von 2002 auf 2012 die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei RA-Patienten um 27 % (Frauen) bzw. 7 % (Männer) sank. Bei Patienten mit SLE waren es 18 % (Frauen) bzw. 14 % (Männer). Gestützt auf die Kerndokumentationen der Rheumazentren ließ sich errechnen, dass sich die Arbeitsunfähigkeitstage zwischen 1997 und 2011 bei den Beschäftigten mit RA um 32 % verringert haben. Die Häufigkeit, mit der inzidente Erwerbsminderungsrenten bezogen werden mussten, nahm zwischen 2001 und 2011 bei RA-Patienten um 36 % (Frauen) bzw. 30 % (Männer) ab (Daten der Deutschen Rentenversicherung). Bei AS betrug die Abnahme sogar 44 %/53 % (Frauen/Männer), bei SLE 26 %/48 % (Frauen/Männer).

Der direkte gesellschaftliche Nutzen in Form eingesparter Sozialleistungen ist offensichtlich. Dazu kommt noch der Nutzen durch den Erhalt der Kompetenz der Patienten für die Betriebe, in denen sie tätig sind, und auch für die Familienfunktion.

Bei den Minderjährigen haben die Fortschritte bei der Therapie entzündlich rheumatischer Krankheiten ebenfalls viel Positives bewirkt. Viele Kinder können ein weitgehend normales Leben führen, dauerhafte Gelenkschäden (wie auch Augenschäden durch die assoziierte Uveitis) können vermieden werden. Beispielhaft ist, wie auch Sport für die Kinder und Jugendlichen zugänglich gemacht werden konnte: Beim 41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wurde berichtet, dass die Befreiungsrate von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen vom Schulsport zwischen 2000 und 2011 von 46 auf 11 % gesunken ist. Das sei auch deshalb sehr erfreulich, weil der frühere Rat für minderjährige JIA-Patienten, Sport (und damit auch Vereinssport) zu meiden, oft zu sozialem Rückzug und Übergewicht geführt habe. Zwischen 2003 und 2012 ließ sich aber eine wesentliche Senkung des Anteils übergewichtiger JIA-Patienten feststellen [17]. Im Jahr 2016 wurde berichtet, dass mittlerweile schon 7 von 10 jugendli-

chen Rheumatikern ab 13 Jahre sportlich aktiv sind [18].

## Ausgabendiskussionen um die Biologika

Keines der neueren DMARDs für die Therapie rheumatischer Erkrankungen ist für die First-line-Therapie zugelassen. Sie alle sollen erst eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit konventionellen DMARDs keine zufriedenstellenden Ergebnisse brachte. Trotzdem erreichen einige von ihnen schon seit Jahren hohe Umsätze in Deutschland (und weltweit), was zwischenzeitlich zur Forderung nach Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der Krankenkassen führte, die aber aus rechtlichen und gesetzgeberischen Gründen zurückgewiesen wurde [19]. Jedoch haben Krankenkassen Rheumaverträge ausgehandelt, die als sog. Open-House-Verträge von den Herstellern für die Listung bestimmte Rabatte voraussetzen [20].

Zudem kam eine Untersuchung zum Ergebnis, dass mit Adalimumab-Kombinationstherapie bei Patienten, für die es angezeigt ist, im Laufe des Lebens im Schnitt 9,92 statt lediglich 7,07 „quality adjusted life years“ (QALYs) mit konventioneller DMARD-Therapie gewonnen werden können, bei inkrementellen Kosten von 7335 € pro QALY (Preise von 2012) [21].

Mittlerweile sind von den Biologika Infliximab, Etanercept und Rituximab auch mehrere Biosimilars auf dem Markt. Diese haben bereits für eine Reduktion bei den Therapiekosten gesorgt, was sich noch fortsetzen dürfte. Zum häufig eingesetzten, derzeit noch patentgeschützten Adalimumab sind bereits 3 Biosimilars zugelassen, aber noch nicht auf dem Markt (■ Tab. 1). Weitere Biosimilars befinden sich im Zulassungsverfahren oder in Entwicklung.

Der Wettbewerb biopharmazeutischer Therapieoptionen ist ein essentielles Element zur Verbesserung der Versorgung von Patienten. Dabei kann der Einsatz von Biosimilars dem Gesundheitssystem finanzielle Freiräume eröffnen, die ihrerseits wiederum für Innovationen genutzt werden können.

## Rolle des Standorts Deutschland

Mediziner und Wissenschaftler in Deutschland haben viele wichtige Beiträge zur modernen Rheumatherapie geleistet. So wurden Etanercept und Adalimumab unter Mitwirkung der Ludwigshafener Knoll AG (heute AbbVie) entwickelt, Leflunomid stammt aus der Forschung der früheren Hoechst AG in Frankfurt a. M.

Bei industriefinanzierten klinischen Prüfungen von Arzneimitteln gegen entzündliche rheumatische Krankheiten gehören deutsche Studienzentren seit Jahren zu den führenden weltweit. So waren beispielsweise an 20 im Jahr 2016 begonnenen Prüfungen mit RA-Patienten auch deutsche Studienzentren beteiligt; dazu kamen 7 Prüfungen zu PsA, 5 zu Spondylarthritis, 2 zu AS, 1 zu JIA und 4 zum Sjögren-Syndrom. Damit waren deutsche Studienzentren an 39 Studien zu entzündlich rheumatischen Erkrankungen beteiligt, spanische Studienzentren hingegen nur an 32, britische an 30, französische an 19 Prüfungen [22]. Auch in früheren Jahren zeichnete sich Deutschland gegenüber anderen europäischen Staaten durch eine vergleichsweise hohe Zahl solcher Studien aus. Der Grund dafür ist, dass hierzulande die Studien zuverlässig mit hoher Qualität durchgeführt werden, was deren Akzeptanz bei den Zulassungsbehörden sichert.

## » Patienten können von der Teilnahme an Studien profitieren

Für Patienten in Deutschland bedeutet die hohe Zahl von Studien die Möglichkeit einer Behandlung mit noch umfassenderer Betreuung, als das in der Routineversorgung möglich ist. Zudem können die Patienten der Verumgruppe auch schon lange vor der Zulassung eine mögliche Therapie der Zukunft erhalten. An Studien beteiligte Ärzte wirken aktiv an den neuesten Entwicklungen in ihrem Feld mit. All dies sind Vorteile der hiesigen intensiven Studienaktivität, die der Bevölkerung in Deutschland zugutekommen.

## Innovationen in den kommenden Jahren

Für die kommenden Jahre ist mit weiteren Neuzulassungen und Zulassungserweiterungen bei Medikamenten zu rechnen, die die Behandlungsmöglichkeiten bei entzündlichen rheumatischen Krankheiten erweitern; ebenso dürften weitere Biosimilars den Markt erreichen [25–27]: 21 indikationsbezogene Entwicklungsprogramme haben die Phase III der klinischen Erprobung oder das Zulassungsverfahren der EU erreicht (■ Tab. 1); darunter finden sich auch Programme zur Behandlung der Sklerodermie, des Sjögren-Syndroms und der Vaskulitis. Rund 60 weitere Entwicklungsprogramme für Medikamente und Medikamentenanwendungen befinden sich gerade in früheren Stadien der klinischen Prüfung [27].

Wie schon früher wird die Therapie entzündlicher rheumatischer Krankheiten auch von Medikamenten profitieren, die ursprünglich für die Onkologie entwickelt wurden.

## Fazit für die Praxis

- Das in Jahrzehnten durch Industrieforschung verfügbar gemachte, breite Repertoire von konventionellen, biologischen und zielgerichteten synthetischen DMARDs bietet weitreichende Möglichkeiten, Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten zu helfen. Das führt zu besserer Lebensqualität der Betroffenen wie auch positiven Wirkungen auf gesellschaftlicher Ebene.
- Wo Biosimilars und Originale nebeneinander verfügbar sind, lohnt es sich für Ärzte abzuwägen, welches Präparat davon für den Patienten nach medizinischen Kriterien und im Sinne wirtschaftlichen Verordnens am besten geeignet ist.
- Da deutsche Studienzentren an vielen klinischen Arzneimittelprüfungen zu entzündlich rheumatischen Erkrankungen beteiligt sind, besteht oft die Möglichkeit, Patienten, die mit den jetzigen Optionen nicht zufriedenstellend behandelbar sind, in klinische Prüfungen zu vermitteln.

- Der erreichte Therapiestand wird absehbar noch um etliche Medikamente erweitert werden. Letztendlich wird damit eine immer besser auf den jeweiligen Patienten abgestimmte Therapie möglich.

## Korrespondenzadresse

### Dr. R. Hömke

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)  
Hausvogteiplatz 13, 10117 Berlin, Deutschland  
r.hoemke@vfa.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Throm und R. Hömke geben an, dass sie Mitarbeiter des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) sind, in dem ebenfalls viele Hersteller der genannten Medikamente Mitglied sind.

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

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg) (2018) Rheuma in Zahlen. <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>. Zugegriffen: 21. Jan. 2018
2. Goethe Universität Frankfurt a.M. (2018) Anthony Cerami und David Wallach erhalten den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2018. Pressemitteilung vom 23.01.2018. <https://idw-online.de/de/news687894>. Zugegriffen: 21. Feb. 2018
3. Feldmann M (2002) Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2:364–371
4. Kvien TK, Uhlig T (2016) EXXELERATE: a negative trial with importance for clinical practice. *Lancet* 388:2781–2719
5. Mariette X, Förger F, Abraham B et al (2018) Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 77:228–233
6. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R (2007) Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:450–458
7. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) (2018) RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. <http://www.biologika-register.de/home/>. Zugegriffen: 21. Jan. 2018
8. Horneff G (2018) BIKER Register. <http://biker-register.de/>. Zugegriffen: 21. Jan. 2018
9. Minden K, Klotsche J, Niwerth M et al (2013) Biologikaregister JuMBO. *Z Rheumatol* 72:339–346
10. European Medicines Agency (2014) EPAR summary for the public – Enbrel. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000262/WC500027364.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf). Zugegriffen: 21. Jan. 2018
11. vfa (2018) Arzneimittelzulassungen für Kinder. <http://www.vfa.de/kinder>. Zugegriffen: 21. Febr. 2018
12. Ärzte Zeitung Online, Eigenbericht (2011) Vielen Biologika fehlt die Zulassung für Kinder mit Rheuma. *Ärzte Zeitung Online* 30. Aug. 2011
13. Dörhöfer P (2016) Warten auf die Zulassung. *Frankfurter Rundschau Online*. 04.09.2016. <http://www.fr.de/wissen/gesundheit/rheuma-warten-auf-die-zulassung-a-314160>. Zugegriffen: 21. Jan. 2018
14. European Medicines Agency (2018) Opinions and decisions on paediatric investigation plans. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129). Zugegriffen: 21. Feb. 2018
15. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (Hrsg) (2018) Kerndokumentation – Ergebnisse 2014. <https://gkjr.de/forschungsprojekte/kerndokumentation/ergebnisse-2014/>. Zugegriffen: 23. Jan. 2018
16. Mau W, Thiele K, Lamprecht J (2014) Trends der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken. *Z Rheumatol* 73:11–19
17. Schenck S, Niewerth M, Sengler C et al (2015) Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 44:288–295
18. Milatz f, Niewerth M, Geisemeyer N et al (2016) Körperliche und sportliche Aktivität bei juveniler idiopathischer Arthritis – Ergebnisse aus dem Sportmodul im Rahmen der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher (Meeting Abstract KR.20). <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgrh2016/16dgrh276.shtml>. Zugegriffen: 21. Feb. 2018
19. <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/bestandsmarkt-nutzen-etablierter-medikamente-doch-nicht-neu-geprueft-a-943188.html>. Zugegriffen: 21. Jan. 2018
20. Klein L (2016) TK: Rabattprämie für Rheumatologen. *apotheker-adhoc.de*, 12.03.2016. [https://www.apotheker-adhoc.de/nachrichten/detail/politik/tk-rabattvertrag-acht-kassen-fuer-humira/?tx\\_aponews\\_newsdetail%5B%40widget\\_4%5D%5BcurrentPage%5D=3&tx\\_aponews\\_newsdetail%5B%40widget\\_4%5D%5BItemsPerPage%5D=1&cHash=52080fe7de06db664df0edcc732aa771](https://www.apotheker-adhoc.de/nachrichten/detail/politik/tk-rabattvertrag-acht-kassen-fuer-humira/?tx_aponews_newsdetail%5B%40widget_4%5D%5BcurrentPage%5D=3&tx_aponews_newsdetail%5B%40widget_4%5D%5BItemsPerPage%5D=1&cHash=52080fe7de06db664df0edcc732aa771). Zugegriffen: 21. Jan. 2018
21. Gissel C, Götz G, Repp H (2016) Cost-effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in Germany. *Z Rheumatol* 75:1006–1015
22. U.S. National Library of Medicine Clinicaltrials.gov (2017) <http://www.clinicaltrials.gov>. Zugegriffen: 21. Jan. 2018
23. <http://www.fachinfo.de>. Zugegriffen: 02. März 2018
24. <http://www.gelbe-liste.de>. Zugegriffen: 02. März 2018
25. <http://www.vfa.de/biosimilars>. Zugegriffen: 02. März 2018
26. <http://www.clinicaltrials.gov>. Zugegriffen: 02. März 2018
27. Informa Pharmaprojects. <http://www.citeline.gov>. Zugegriffen: 2. März 2018