

State of the Art

Biosimilars in den deutschen Biologika-Registern RABBIT und RABBIT-SpA

Anja Strangfeld, Anne Regierer, Angela Zink

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin

RABBIT¹ ist das deutsche Register zur Beobachtung der Wirksamkeit und-Sicherheit von neuen Therapien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis (RA). Für Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) oder Psoriasisarthritis (PsA) wurde parallel das **RABBIT-SpA²**-Register aufgelegt. Beide Kohortenstudien beobachten langfristig die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien (Originalbiologika [boDMARDs], Biosimilars [bsDMARDs], Januskinase[JAK]-Inhibitoren) im Vergleich zur konventionellen Therapie. **RABBIT** hat in den vergangenen 20 Jahren belastbare Sicherheitsdaten zu den Originalbiologika geliefert; für einen Vergleich mit den Biosimilars reicht die Datengrundlage derzeit leider noch nicht aus.

In **RABBIT** werden neben 14 Originalprodukten inzwischen auch 14 Biosimilars beobachtet. Von den 20 147 Patienten, die bis Januar 2021 in das Register aufgenommen wurden, hatten bei ihrem Einschluss 29,7 % konventionelle Therapien, 58,6 %

Originalbiologika, 7,4 % Biosimilars und 4,3 % JAK-Inhibitoren erhalten.

Für die Biosimilars liegen Daten von rund 1500 neu eingeschlossenen Patienten und gut 4000 Patientenjahre Beobachtung vor. Die Patientencharakteristika haben sich für die Originalbiologika im Zeitverlauf verändert (in jüngerer Zeit eher geringere Krankheitsdauer, höheres Alter und geringere Krankheitsaktivität bei Erstverordnung), während die Unterschiede zwischen Originalprodukten und Biosimilars eher gering sind.

In etwa der Hälfte der Fälle ist das Biosimilar die erste Biologikatherapie. Am Beispiel von Etanercept werden Gründe für das Absetzen der Therapie innerhalb eines Jahres für Patienten dargestellt, die zu Beginn entweder vom Original auf das Biosimilar umgestellt wurden oder auf der Originaltherapie verblieben waren. Hinsichtlich der Therapiekontinuität gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach 6 Monaten waren noch 90 %, nach 1 Jahr 80 % der Patienten unter der initialen Therapie.

Das **RABBIT-SpA²**-Register wurde erst 2017 und damit wesentlich später als **RABBIT** begonnen. Von den bisher ins Register aufgenommenen 2214 Patienten wurden 15 % mit einer Biosimilartherapie eingeschlossen. Die Patienten, die auf ein Biosimilar eingestellt werden, unterscheiden sich in demografischen Parametern kaum von denjenigen, die auf das Originalprodukt eingestellt werden. Die Krankheitsaktivität ist in den boDMARD-Gruppen etwas höher und die Funktionsfähigkeit etwas schlechter als in den bsDMARD-Gruppen.

Merke

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Biosimilars bei Patienten, die in den Registern **RABBIT** und **RABBIT-SpA** beobachtet werden, in zunehmendem Maße eingesetzt werden.

Es bestehen nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich der demografischen und klinischen Merkmale der Patienten, die auf Originalprodukte oder Biosimilars eingestellt oder gewechselt werden. Analysen zu den Sicherheitsprofilen werden in absehbarer

Zeit bei ausreichender Datengrundlage folgen.

Seit 2001 verfügt die Rheumatologie in Deutschland über indikationsspezifische klinisch-epidemiologische Kohortenstudien (Register) zur Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien: Für das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis das RABBIT-Register, für axiale Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis das RABBIT-SpA-Register und für die juvenile idiopathische Arthritis das BIKER³- und das JUMBO⁴-Register. Im Folgenden stellen wir die beiden im Erwachsenenalter geführten Register RABBIT und RABBIT-SpA vor und berichten über die bisherigen Erfahrungen mit Biosimilars.

- 1 Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologikatherapie
- 2 Rheumatoide Arthritis - Beobachtung der Biologikatherapie: Patienten mit axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis
- 3 Biologika in der Kinderreumatologie
- 4 Juvenile Arthritis-Methotrexate-Biologics longterm Observation

Das Biologikaregister RABBIT Hintergrund von RABBIT

Motivation für die Einrichtung des RABBIT-Registers im Jahr 2001 war die Zulassung der ersten beiden Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), Enbrel® (Etanercept) und Remicade® (Infliximab). Zwar lagen hinreichend klinische Daten aus den Zulassungsstudien vor, jedoch naturgemäß keine Erfahrungen in der Langzeitanwendung oder mit dem Einsatz bei Patientengruppen mit spezifischen Risikofaktoren oder Komorbiditäten.

In Gemeinschaftsförderung durch die Hersteller von Enbrel® und Remicade® hat das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) zusammen mit der wissenschaftlichen Fachgesellschaft und dem Berufsverband der Rheumatologen eine Langzeitstudie ins Leben gerufen, die eine unabhängige Beobachtung dieser neuen Medikamente unter Alltagsbedingungen sicherstellen sollte. Das Prinzip hat sich bis

heute bewährt: Mit jedem neu zugelassenen Biologikum (boDMARD), Biosimilar (bsDMARD) oder Januskinase(JAK)-Inhibitor (JAKi) – alle gemeinsam im Folgenden Indexpräparat genannt – wurde der Kreis der fördernden Firmen erweitert und das betreffende Medikament in die Langzeitbeobachtung aufgenommen.

Aktuell sind 15 Firmen, teilweise mit mehreren Präparaten, an RABBIT beteiligt. Die Studienleitung am DRFZ verfügt über die volle akademische Freiheit, d. h. die Förderer haben keinen Einfluss auf die Durchführung der Untersuchung, die Analyse der Daten oder die Publikation der Ergebnisse. Sie haben sich zu einer langfristigen Finanzierung verpflichtet. Im Gegenzug erhalten sie halbjährliche Berichte zu unerwünschten Ereignissen, die unter ihren eigenen Präparaten und zum Vergleich in der Kontrollgruppe unter csDMARDs aufgetreten sind. Die meisten Hersteller verwenden diese Berichte für das periodische Berichten zur Arzneimittelsicherheit gegenüber der Europäischen Arzneimittelbehörde (Euro-



Vertrautes wieder erfahren alles für diesen Moment.

Damit Ihr Patient wieder erfährt, was er liebt.

- **Neu zugelassenes** Etanercept-Präparat¹
- **Nepexto® – einfach im Einsatz**
 - **Einfacher 2-Schritt-Pen^{2,3}, millionenfach bewährtes Pen-Design⁴**
 - **Nachgewiesene Äquivalenz im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil gegenüber dem Etanercept-Referenzprodukt^{1,5}**



1. Nepexto® Fachinformation, Stand: Oktober 2020. 2. Nepexto® Gebrauchsinformation, Stand: März 2020. 3. Yoshida T et al. YLB113 Pre-filled Pen for Convenient Self-Injection by Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Usability Study and Compliance Survey. Abstract presented at 10th International Conference on Applied Human Factors and Ergonomics 2019, Washington, DC, USA. 4. Internal calculations by Mylan of IQVIA Midas via Benepall, PENs, MAT 03 2020. <https://www.shl.group/products-and-services/molly-ms-auto-injector/>. 5. Yamanaka H, Kamatani N, Tanaka Y, et al. A Comparative Study to Assess the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of YLB113 and the Etanercept Reference Product for the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):149–163.

Nepexto 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Nepexto 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Nepexto 50 mg Injektionslösung im Fertigen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Wirkst: Etanercept. **Zusammens:** Jede Fertigspritze enthält 25/50 mg Etanercept. Jeder Fertigen enthält 50 mg Etanercept, hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus d. Eierstockszelllinie d. Chinesischen Hamsters. **Sonst. Bestandt.:** Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Glycerin, Saccharose, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Rheumatoide Arthritis (RA): In Kombination mit Methotrexat bei mittelschwerer bis schwerer RA, wenn das Ansprechen auf Basistherapie unzureichend ist. In Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit od. wenn eine Fortsetzung d. Behandl. m. Methotrexat nicht möglich ist. **Behandl. d. schweren, aktiven u. progressiven RA b. Erwachsenen, d. zuvor nicht m. Methotrexat behandelt wurden. Juvenile idiopathische Arthritis (JIA):** Behandl. v. Polyarthritiden u. erweiterter Oligoarthritiden b. Kind. u. Jugendl. ab 2 J., wenn Methotrexat unzureichende Wirkung zeigte od. nicht vertragen wurde. Behandl. v. Psoriasis-Arthritis b. Jugendl. ab 12 J., wenn Methotrexat unzureichende Wirkung zeigte od. v. vorhergeh. Basistherapie unzureichend ist. **Axiale Spondyloarthritis (AS):** Morbus Bechterew b. Erwachs., wenn d. Ansprechen auf e. vorhergeh. Basistherapie unzureichend war. **Erwachs. mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes CRP u./od. MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureich. auf e. Behandl. m. NSAIDs angesprochen haben. Plaque-Psoriasis (PP):** Erwachs. m. mittelschw. bis schwerer PP d. auf e. and. systemische Therapie (Ciclosporin, Methotrexat, PUVA) nicht angesprochen haben od. b. denen diese kontraindiziert sind. **Kind. u. Jugendl. ab 6 J. m. chron. schwerer PP d. unzureich. auf and. syst. Therapie angesprochen haben od. sie nicht vertragen. Gegenanz:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt., Sepsis od. Risiko e. Sepsis. **Behandl. nicht beginnen b. Pat. mit aktiven Infektionen, incl. chron. od. lokalisierter Infektionen. Nebenw.:** Aus klinischen Studien: **Sehr häufig:** Infektion (inkl. Inf. d. ob. Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfekt), Reakt. an d. Injektionsstelle. **Häufig:** Allerg. Reakt., Bildung v. Autoantikörpern, Pruritus, Hautausschlag, Pyrexie. **Gelegentl.:** Schwere Infektionen (inkl. Pneumonie, Entzünd. d. Unterhautgewebes, bakterielle Arthritis, Sepsis u. parasit. Infektion), nicht-melanozytärer Hautkrebs, Thrombozytopenie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Vaskulitis, Uveitis, Skleritis, Verschlechterung e. kongestiven Herzversf., entzündl. Darmerkrankungen, erhöhte Leberenzyme, Angioödem, Psoriasis, Urtikaria, psoriasisartriger Hautausschlag. **Selten:** Tuberkulose, opportunistische Infektion (inkl. invas. Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien- und Virusinfektion sowie Legionellose), malignes Melanom, Lymphom, Leukämie, Panzytopenie, schwere allerg./anaphylakt. Reakt., Sarkoidose, entmyelinisierende Prozesse des ZNS m. V. a. MS od. lokalisierte entmyelinis. Zustände wie Neuritis nervi optici u. Querschnittsmyelitis, periph. demyelinis. Ereignisse inkl. Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündl. demyelinis. Polyneuropathie, demyelinis. Polyneuropathie u. multifokale motorische Neuropathie, Anfälle, Erstmanifestation e. kongest. Herzversf., interstitielle Lungenerkr., Autoimmunhepatitis, Steven-Johnson-Syndrom, kutane Vaskulitis, Erythema multiforme, lichenoides Reakt., kutaner/subakuter Lupus erythematodes, Lupus-ähnli. Syndrom. **Sehr selten:** Aplast. Anämie, toxisch epidermale Nekrolyse. **Häufigk. nicht dek.:** Hepatitis B Virus-Reaktivierung, Listeriose, Merkelzellkarzinom, Kaposi-Sarkom, Histiozytose hämophagozytisch, Verschlecht. d. Sympt. e. Dermatomyositis. Bei Kindern u. Jugendl. waren die Unerwünschten Ereignisse in Art u. Häufigkeit denen bei erwachs. Patienten ähnlich. Häufiger festgestellt wurden b. Pat. mit JIA Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Stand: Oktober 2020.

Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoye Industrial Estate, Dublin 13, Irland

Kontaktadresse in Deutschland: Mylan Healthcare GmbH (A Viatrix Company), Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf. © 2020



VIATRIS

geordnet nach Therapiegruppe

Biologika (boDMARD)

Cimzia® (Certolizumab pegol)
 Enbrel® (Etanercept)
 Kevzara® (Sarilumab)
 Orencia® (Abatacept) i. v. oder s. c.
 Simponi® (Golimumab)

Biosimilars (bsDMARD)

Amgevita® (Adalimumab)
 Benepali® (Etanercept)
 Erelzi® (Etanercept)
 Flixabi® (Infliximab)
 Hulio® (Adalimumab)
 Hyrimoz® (Adalimumab)
 Idacio® (Adalimumab)
 Imraldi® (Adalimumab)
 Nepexto® (Etanercept)
 Remsima® (Infliximab) i. v. oder s. c.
 Rixathon® (Rituximab)
 Ruxience® (Rituximab)
 Zessly® (Infliximab)

Kinase-/JAK-Inhibitoren (tsDMARD)

Jyseleca® (Filgotinib)
 Olumiant® (Baricitinib)
 Rinvoq® (Upadacitinib)
 Xeljanz® (Tofacitinib)

csDMARD

alle handelsüblichen
 Präparate

► **Abb. 1** Aktuelle Einschlusstherapien in RABBIT (Stand: 1. Januar 2021).

DMARD: disease modifying antirheumatic drugs; bo: Originalbiologika; bs: Biosimilars; cs: conventional synthetic; ts: targeted synthetic

nur noch bei Wechsel sowie Nachbeobachtung

Biologika (boDMARDs)	Humira® (Adalimumab)
	MabThera® (Rituximab)
	Remicade® (Infliximab)
	RoActemra® (Tocilizumab) i. v. oder s. c.
	Kineret® (Anakinra)
Biosimilars (bsDMARDs)	Inflextra® (Infliximab)

► **Abb. 2** Ehemalige Einschlusstherapien in RABBIT (Stand: 1. Januar 2021).

pean Medicines Agency; EMA) und, um die bei der Zulassung der jeweiligen Substanz im Risk Management Plan gegenüber der EMA eingegangenen Pharmakovigilanzverpflichtungen zu erfüllen.

Merke

RABBIT ist zum Modell für eine wissenschaftlich unabhängige, langfristige Arzneimittelbeobachtung geworden, die durch ein Konsortium von Arzneimittelherstellern getragen wird.

Es ist sehr erfreulich, dass sich alle Hersteller von bsDMARDs jeweils bei Zulassung ihrer Präparate durch die EMA entschlossen haben, RABBIT beizutreten.

Auf der Basis der bisher gewonnenen Daten können das Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen für die vor 2015 zugelassenen boDMARDs gut beurteilt werden. Um die später zugelassenen Substanzen sowie die bsDMARDs bewerten zu können und um dem veränder-

ten Patientenspektrum der etablierten Substanzen Rechnung zu tragen, werden in allen Therapiegruppen weiterhin neue Patienten aufgenommen.

Ausgewählte Ergebnisse aus RABBIT

Mithilfe der Daten aus RABBIT konnten viele Fragen beantwortet werden, die zum Zeitpunkt der Zulassung der boDMARDs offen geblieben waren. Hierzu gehören z. B. das Infektionsrisiko, das Risiko für bösartige Neubildungen, das kardiovaskuläre Risiko, das allgemeine Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für seltene, zuvor nicht erkannte unerwünschte Ereignisse.

Eine besonders patientenrelevante Frage ist, ob unter einer bestimmten Therapie vermehrt mit schwerwiegenden Infektionen gerechnet werden muss. Dieses Risiko wird aber nicht nur von der erhaltenen Therapie beeinflusst, sondern auch von weiteren individuellen Patientencharakteristika. Durch die gleichzeitige Berücksichtigung von Risiken, die sich typischerweise im Zeitverlauf ändern, wie z. B. die Glukokortikoiddosis oder der Funktionszustand, und wenig veränderlichen Risiken einzelner Patienten, wie Alter oder Komorbiditäten, konnte der relative Beitrag der Biologikatherapie zum Infektionsgeschehen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Therapieverlauf erfasst werden.

Merke

Der „RABBIT-Risiko-Score für schwerwiegende Infektionen“ steht im Internet frei zugänglich zur Verfügung (www.biologika-register.de) und erlaubt dem behandelnden Arzt, die Risiken einzelner Therapiekombinationen in Abhängigkeit von Patientencharakteristika zu berechnen.

Als Ergebnis gibt der Rechner die Wahrscheinlichkeit aus, unter der angegebenen Risikokonstellation und Therapiekombination in den nächsten 12 Monaten eine schwerwiegende Infektion zu erleiden. Dieser Score wird weltweit verwendet und wurde bereits in mehreren Evaluierungsstudien in den verschiedensten Kohorten, zuletzt in Argentinien, bestätigt [1, 2].

Für neu auftretende oder rezidivierende Krebserkrankungen haben weder RABBIT noch

► **Tab. 1** Patientencharakteristika nach Einschlusszeitraum und im Vergleich Original-TNF-Inhibitoren und Biosimilars.

	Einschluss 2001–2006			Einschluss 2007–2014			Einschluss ab 2015					
	ETA-bo	ADA-bo	INF-bo	ETA-bo	ADA-bo	INF-bo	ETA-bo	ADA-bo	INF-bo	ETA-bs	ADA-bs	INF-bs
n	1287	1447	610	1171	1110	145	407	346	7	1041	326	37
Frauen (%)	78,0	80,3	73,9	73,1	75,4	73,1	73,2	72,3	71,4	69,9	72,1	62,2
Alter (MW)	53,9	54,2	52,8	57,7	55,3	55,6	58,1	55,7	61,9	59,9	57,2	54,6
Krankheitsdauer (MW)	11,8	12,2	10,7	9,9	9,6	9,1	9,1	8,2	9,3	8,6	8,8	10,2
≤ 2 Jahre	12,3	11,2	12,3	17,4	18,8	22,1	26,0	29,5	14,3	25,9	29,1	18,9
DAS28 (MW)	5,8	5,7	5,9	5,0	5,0	5,1	5,0	4,9	4,3	4,7	4,4	4,5
DAS28 (Median)	5,9	5,7	5,9	5,0	5,0	5,1	5,1	5,0	4,2	4,8	4,5	5,0
FFbH (MW)	56,0	58,5	55,4	64,5	66,0	64,3	64,2	66,0	60,2	68,1	71,7	68,8
Anzahl csDMARD-Versagen (MW)	3,4	3,2	3,5	2,5	2,4	2,7	2,1	2,0	2,0	1,8	1,8	2,0
Anzahl b/tsDMARD-Versagen (MW)	-	-	-	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	1,0	0,2	0,3	0,9
Anzahl Komorbiditäten (MW)	1,7	1,5	1,5	1,8	1,5	1,4	2,0	1,9	3,9	2,0	1,7	1,0

ADA: Adalimumab; bo: Originalbiologika; bs: Biosimilar; b/tsDMARD: biologic/targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug; csDMARD: conventional synthetic disease modifying drug; ETA: Etanercept; FFbH: Funktionsfragebogen Hannover; INF: Infliximab; MW: Mittelwert;

andere europäische Register eine Risikoerhöhung durch Biologika beobachtet. Wegen der großen Bedeutung des Malignomrisikos wurden die RABBIT-Daten mit denen aus bis zu 11 anderen europäischen Registern zusammengeführt und ausgewertet. Weder für das maligne Melanom noch für Lymphome wurde eine Risikoerhöhung durch TNF-Inhibitoren (TNFi) oder Rituximab gefunden [3, 4]. Allerdings zeigen die Daten aus den verschiedensten Registern auch, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis generell mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko gerechnet werden muss.

RABBIT konnte zudem zeigen, dass eine hohe Entzündungsaktivität ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines Herzinfarktes oder eines Schlaganfalls ist [5]. Mit jedem Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit um 5 mm/h stieg das Risiko für einen Herzinfarkt um 20 %. Für die Entwicklung eines Schlaganfalls war der aus verschiedenen Komponenten (geschwollene und schmerzhafte Gelenke, Akute-Phase-Proteine, Patientenurteil) zusammengesetzte DAS28-Score aussagekräftiger als die einzelnen Parameter (DAS: Disease Activity Score). Jede Erhöhung des DAS28 um eine Einheit erhöhte das Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls um 60 % [6].

Beide Untersuchungen belegen die große Bedeutung der effektiven Senkung der Krankheitsaktivität durch wirksame Therapien für die Vermeidung von Folgeerkrankungen.

Neben den traditionellen Risikofaktoren ist eine dauerhaft erhöhte Krankheitsaktivität mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [7]. Patienten mit einer dauerhaft hohen Krankheitsaktivität hatten im Vergleich zu denjenigen mit einer gut kontrollierten Erkrankung eine um rund 10 Jahre verkürzte Lebenserwartung. Zusätzlich erhöhten Glukokortikoide in einer Dosierung von mehr als 15 mg/Tag das Mortalitätsrisiko um den Faktor 3,6.

Patienten, die mit TNF α -Inhibitoren oder Rituximab behandelt wurden, hatten ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko als Patienten, die mit der Standardtherapie Methotrexat behandelt wurden. Dieser Unterschied bestand selbst dann, wenn man die höhere Wirksamkeit von Biologika bezüglich der Senkung der Krankheitsaktivität mit einrechnete, wenn man also Patienten verglich, die durch die Therapie mit synthetischen oder biologischen DMARDs dasselbe Niveau der Krankheitsaktivität erreicht hatten.

Merke

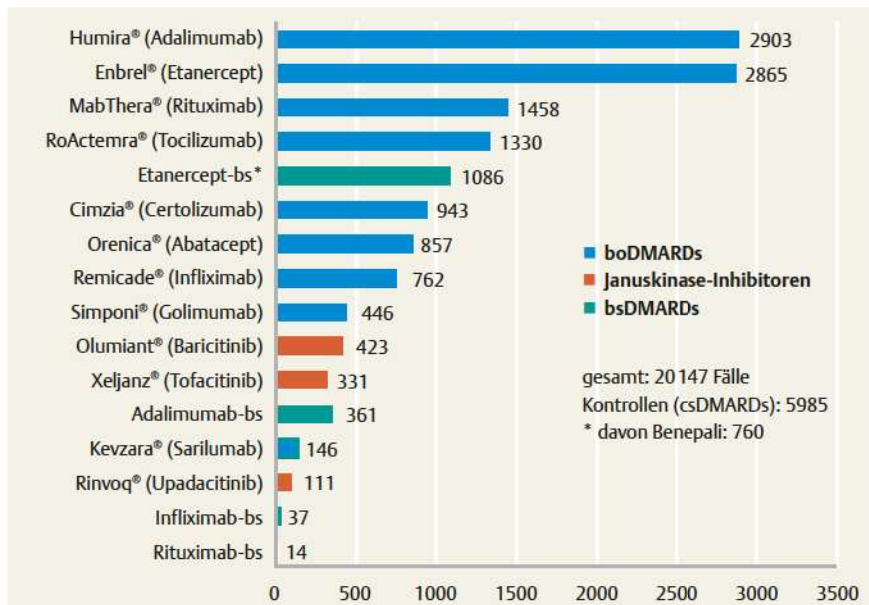
Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patienten mit rheumatoider Arthritis ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dies zeigten auch die Daten aus RABBIT wobei die Therapie mit Biologika das Sterberisiko verringerte.

RABBIT hat eine Reihe weiterer klinisch wichtiger Ergebnisse: So wurde auch unter Alltagsbedingungen das aufgrund der Zulassungsstudien vermutete erhöhte Risiko für gastrointestinale Perforationen unter Interleukin (IL)-6-Blockade bestätigt [8]. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine Immunsuppression durch Biologika das Risiko verringert, dass eine schwerwiegende Infektion in eine Sepsis eskaliert [9].

Merke

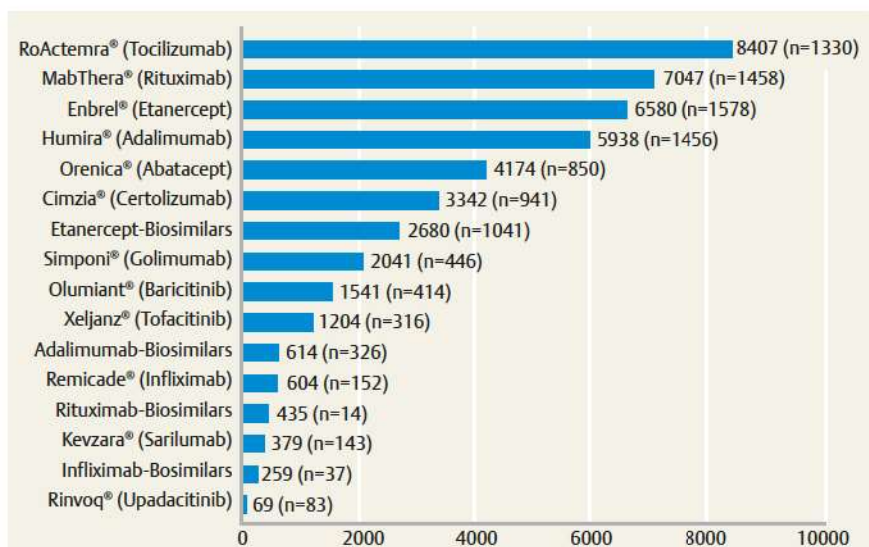
Die bisherigen Daten aus dem Register unterstreichen die Bedeutung von systematischen Beobachtungen von Therapieverläufen unter Alltagsbedingungen zur genaueren Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses neuer Therapien.

Dass nun seit einigen Jahren auch die Biosimilars derselben sorgfältigen Beobachtung unterzogen werden, ist eine wichtige ver-



► **Abb. 3** In RABBIT eingeschlossene Patienten nach der Therapie bei Einschluss (Stand: 1. Januar 2021).

boDMARDs: Originalbiologika; bsDMARDs: Biosimilars; csDMARDs: conventional synthetic disease modifying drug



► **Abb. 4** Patientenjahre unter Beobachtung (Stand: 30. Oktober 2020). Die Abbildung bezieht sich auf die seit 2007 in RABBIT eingeschlossenen Patienten.

trauensbildende Maßnahme für die betroffenen Patienten.

Einschlusskriterien und beobachtete Patienten in RABBIT

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) können vom behandelnden Rheumatologen in RABBIT eingeschlossen werden, wenn sie eine Therapie mit einem der zugelassenen Indexpräparate oder eine The-

rapie mit einem synthetischen DMARD (csDMARD) nach Versagen mindestens eines anderen csDMARDs beginnen. Die letztere Gruppe dient als Kontrollgruppe. In RABBIT eingeschlossene Patienten werden dann mindestens 5, möglichst 10 Jahre lang beobachtet, ungeachtet weiterer Therapiewechsel. Zu Beginn der Therapie, nach 3, 6 und danach alle 6 Monate werden vom Arzt der klinische Status des Patienten, des-

sen Therapie sowie jeweils alle seit dem letzten Messzeitpunkt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden beim Arzt weitere Informationen eingeholt, wie z. B. die Entlassungsbefunde nach einem Krankenhausaufenthalt. Mit diesen zusätzlich erhaltenen Informationen können berichtete Diagnosen genauer validiert und eingeordnet werden. Patienten berichten zum gleichen Zeitpunkt wie ihre behandelnden Rheumatologen unter anderem über ihre subjektive Krankheitslast, Arbeitsfähigkeit und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens.

In jedem Fall wird ein einmal (auch unter den beendeten Substanzen) eingeschlossener Patient über mindestens 5 Jahre beobachtet. Damit ist für alle Patienten eine substantielle Beobachtung sichergestellt. Für die Analyse der Daten ausschlaggebend sind die Zeiten, die die Patienten gegenüber einer bestimmten Therapie exponiert waren. Im Falle eines Therapiewechsels wird die Beobachtungszeit der neuen Therapie zugerechnet. ► **Abb. 4** zeigt die Zahl der bislang verfügbaren Beobachtungszeiten (= Patientenjahre) unter den Originalprodukten und den Biosimilars. Aussagefähige Daten zu Biosimilars liegen bislang vor allem für das Etanercept vor.

Biosimilars in RABBIT

In RABBIT liegen inzwischen Daten von rund 1500 neu mit einer Biosimilartherapie eingeschlossenen Patienten und gut 4000 Patientenjahre Beobachtung unter Biosimilars vor (► **Abb. 2** und **3**). Dies ermöglicht erste Analysen zu den Fragen: Gibt es Unterschiede in klinischen oder patientenbezogenen Merkmalen zwischen dem jeweiligen Originalprodukt und dem Biosimilar? Wie ist der Therapieverlauf unter einem Biosimilar im Vergleich zum Originalprodukt? Hingegen lassen sich Analysen zu spezifischen Sicherheitsrisiken aufgrund der Fallzahlen und der vermutlich geringen Unterschiede derzeit (noch) nicht zeigen.

► **Tab. 1** zeigt für alle Patienten, die seit Beginn von RABBIT mit einem der 3 ersten Original-TNF-Inhibitoren (Etanercept, Infliximab oder Adalimumab) eingeschlos-

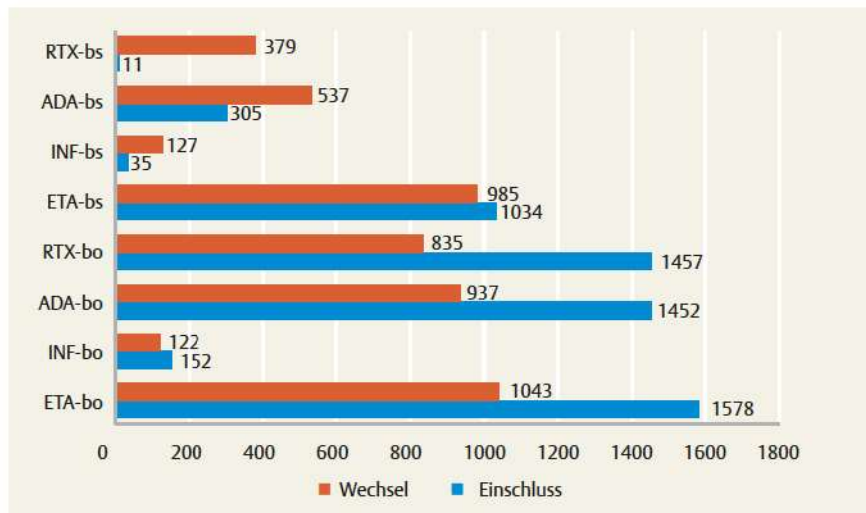
sen wurden, die Patientencharakteristika zu Baseline. Während in der Zeit kurz nach der ersten Zulassung der Biologika hauptsächlich Patienten mit einer langen Krankheitsdauer und vielen vorherigen Therapieversagen ein solches Präparat erhielten, änderte sich dies im Lauf der Zeit. Der Anteil der Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 2 Jahren lag am Anfang des Jahrtausends noch bei ca. 12 %, mittlerweile ist rund ein Viertel der mit Biologika behandelten Patienten nicht länger als 2 Jahre erkrankt. Die mittlere Anzahl vorheriger Therapieversagen bei Beginn eines Biologikums sank signifikant von im Schnitt 3,4 auf 2.

Um die unter den Originalprodukten eingeschlossenen Patienten besser mit den unter Biosimilars neu rekrutierten Patienten vergleichen zu können, werden in den Spalten 7–12 der ► **Tab. 1** nur die Charakteristika der ab 2015 (erste Zulassung eines Biosimilars) rekrutierten Patienten dargestellt: Patienten, die das Etanercept-Originalprodukt Enbrel® erhalten haben, waren häufiger weiblich, etwas jünger, hatten eine geringfügig längere Krankheitsdauer und eine nicht signifikant höhere Krankheitsaktivität (DAS28 5,0 vs. 4,7) als Biosimilarpatienten.

Für die etwas später zugelassenen und ins Register eingetretenen Adalimumab-Biosimilars gilt, dass die Patienten bei Einschluss eine etwas geringere Krankheitsaktivität als die mit dem Original eingeschlossenen Patienten (DAS28 4,4 vs. 4,9) sowie eine bessere Funktionskapazität im Funktionsfragebogen Hannover aufweisen (FFbH; 71,7 vs. 66,0). Die mittlere Krankheitsdauer ist gleich. Insgesamt sind die Unterschiede aber gering. Die mit Infliximab-Biosimilars behandelten Patienten hatten im Vergleich eine längere Krankheitsdauer und mehr Komorbiditäten. Außerdem waren bei ihnen bei Start mit Infliximab mehr vorherige Therapieversagen zu verzeichnen als für andere Patienten.

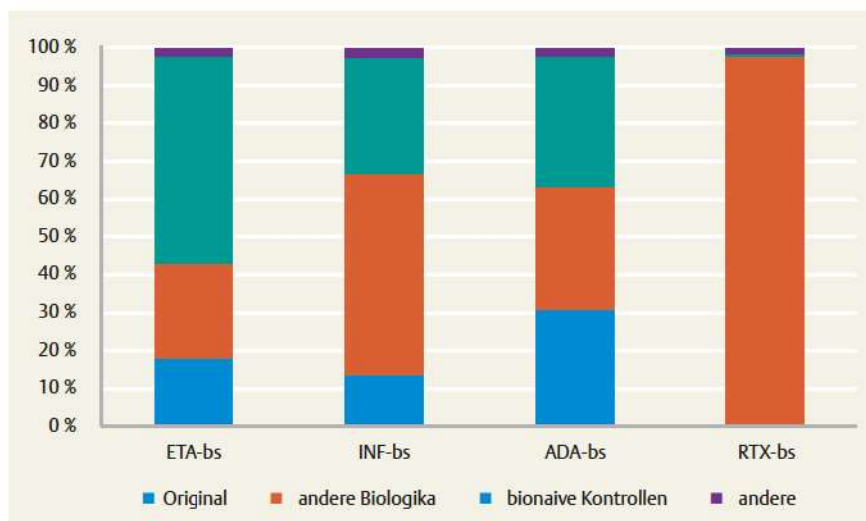
Biosimilars als Erst- oder Wechseltherapie

Deutliche Unterschiede hinsichtlich der Frage, ob die Therapie als Einschluss-therapie oder nach Versagen einer anderen Therapie eingesetzt wird, gibt es zwi-



► **Abb. 5** Beginn einer Biosimilartherapie als Neueinschluss in RABBIT oder als Wechsel im Beobachtungsverlauf.

ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept; INF: Infliximab; RTX: Rituximab; bo: Originalpräparat; bs: Biosimilar.



► **Abb. 6** Wechsel auf Biosimilars und vorherige Therapie.

ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept; INF: Infliximab; RTX: Rituximab; bs: Biosimilar

schen den Etanercept-Biosimilars auf der einen und den 3 anderen Biosimilars auf der anderen Seite (► **Abb. 5**). Etanercept-Biosimilar werden etwa gleich häufig bei Einschluss in RABBIT (in der Regel ist das die Erstverordnung einer Biologikatherapie) gewählt. Hingegen ist das Rituximab-Biosimilar (ähnlich wie das Originalprodukt) fast immer eine Wechseltherapie. Auch die beiden anderen Biosimilars werden eher bei Therapiewechsel eingesetzt.

In ► **Abb. 6** werden die Patienten, die während der Beobachtung in RABBIT auf ein

Biosimilar gewechselt haben, nach der vorherigen Therapie ausgewiesen. Patienten, die eine Therapie mit Etanercept-Biosimilars (ETA-bs) begannen, kamen in mehr als der Hälfte der Fälle aus der bionaiven Kontrollgruppe, es handelte sich also um das erste Biologikum. Dieser Anteil war bei den anderen Biosimilars deutlich geringer. Bei Adalimumab handelte es sich in 30 % der Fälle um die Umstellung innerhalb der Substanz, also vom Original auf das Biosimilar. Infliximab- und Rituximab-Biosimilars kamen vor allem bei Wechsel von einem anderen Biologikum zum Einsatz.

► **Tab. 2** Gründe für das Absetzen von Etanercept bei Patienten, die ein Jahr zuvor entweder vom Originalprodukt auf ein Biosimilar umgestellt wurden oder auf dem Originalpräparat verblieben waren.

	Therapieumstellung zu Baseline (Wechsler, n = 102)	keine Therapieumstellung zu Baseline (Nicht-Wechsler, n = 598)
Therapieabbruch nach 1 Jahr	n = 23 (23%)	n = 99 (17%)
Gründe für den Therapieabbruch:		
unerwünschte Ereignisse	56%	22%
Wirkverlust	35%	66%
Non-Compliance	9%	3%
Schwangerschaft	4%	1%
sonstiges (v. a. Kosten)	0%	5%

► **Tab. 3:** Baseline-Charakteristika der mit Etanercept- oder Adalimumab-Original oder -Biosimilars in RABBIT-SpA eingeschlossenen Patienten mit axialer Spondyloarthritis.

Parameter	Humira®	ADA-bs	Enbrel®	ETA-bs
n	119	178	98	11
Geschlecht (weiblich)	46 (38,7)	78 (43,8)	44 (44,9)	5 (45,5)
Alter, mean (SD)	44 (11,3)	46,4 (13,5)	44,7 (11,8)	39,4 (12,5)
Krankheitsdauer, J., mean (SD)	6,7 (9,3)	8,5 (9,6)	6,3 (7,3)	5,7 (4,4)
nr-axSpA, n (%)	19 (29,2)	25 (30,9)	13 (28,3)	3 (37,5)
Enthesitis aktuell, n (%)	22 (18,5)	40 (23)	20 (20,6)	2 (18,2)
Arthritis aktuell, n (%)	36 (30,5)	56 (31,8)	20 (20,6)	3 (27,3)
HLA-B27 positiv, n (%)	88 (73,9)	126 (70,8)	67 (68,4)	9 (81,8)
Anzahl Komorbiditäten, mean (SD)	1,3 (1,8)	1,2 (1,5)	1,3 (1,8)	1 (1,8)
≥ 3 Komorbiditäten, n (%)	21 (17,6)	30 (16,9)	20 (20,4)	1 (9,1)
BASDAI, mean (SD)	4,7 (2)	4,4 (2)	4,7 (2)	4,3 (1,7)
ASDAS, mean (SD)	2,9 (1)	2,6 (1,2)	2,9 (0,8)	2,3 (0,9)
Pt: BASFI, mean (SD)	3,9 (2,4)	3,5 (2,3)	4,3 (2,6)	3,3 (2,4)

ADA-bs: Adalimumab-Biosimilar; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ETA-bs: Etanercept-Biosimilar; HLA-B: humanes Leukozyten-Antigen B; nr-axSpA: nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; SD: Standardabweichung

In den von den Rheumatologen angegebenen Gründe für einen Therapiewechsel während der Beobachtungszeit in RABBIT wurden bei 41 % der auf Adalimumab-Biosimilars (ADA-bs) gewechselten Patienten, 30 %

der auf Etanercept-Biosimilars und 32 % der auf Infliximab-Biosimilars (INF-bs) gewechselten Patienten Kostengründe angeführt, während dies für die jeweiligen Originalpräparate nur zu 0,3 %, 3,5 % und 0,8 % zutraf.

Therapiekontinuität im Vergleich

In einer bislang nur als Poster veröffentlichten Arbeit wurde die Therapiekontinuität unter dem Original-Etanercept (ETA-bo) mit dem Biosimilar Benepali® (ETA-bs) verglichen [10]. Von 1751 Patienten, die mindestens 6 Monate lang mit dem Originalprodukt behandelt worden waren, wurden im Verlauf 113 auf das Biosimilar umgestellt. Um für Unterschiede in Alter, Geschlecht, Therapiedauer und Krankheitsaktivität zu adjustieren, wurden 102 Patienten mit einem Wechsel zu 598 Patienten ohne Wechsel gematcht, d. h. sie wurden Patienten zugeordnet, die hinsichtlich der oben genannten Merkmale gleiche Werte aufwiesen.

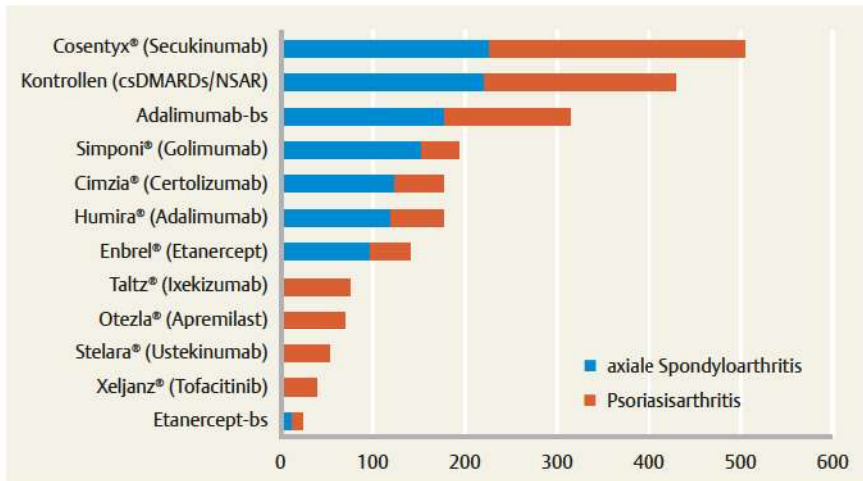
Merke

Der häufigste Grund für die Umstellung auf Etanercept-Biosimilars waren die Kosten der Therapie (79 % der Fälle).

Nach dem Matching waren die umgestellten Patienten mit 59 % gegenüber 71 % der nicht umgestellten deutlich seltener Rheumafaktor- oder anti-CCP-positiv. Sie hatten seltener Gelenkerosionen und wurden weniger oft mit Glukokortikoiden behandelt. Hingegen waren beide Gruppen vergleichbar hinsichtlich der Krankheitsaktivität, der körperlichen Funktion und der Anzahl der Vorbehandlungen. Patienten, die auf dem Originalprodukt verblieben, hatten mehr Komorbiditäten (3 oder mehr verschiedene Komorbiditäten: 35 % unter dem ETA-bo verglichen mit 28 % unter dem ETA-bs). Es gab also eine geringfügige Tendenz, eher die etwas weniger schwer erkrankten Patienten umzustellen.

Nach 6 Monaten waren noch rund 90 % der Patienten, nach 12 Monaten über 80 % unter der initialen Etanercept-Therapie. Die Therapiekontinuität unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit oder ohne Therapiewechsel: 23 % der Patienten, die zu Baseline umgestellt worden waren, hatten nach einem Jahr die Therapie abgebrochen. Waren die Patienten dagegen auf dem Originalprodukt verblieben, war eine Abbruchrate von 17 % zu verzeichnen.

Die Gründe für den Therapieabbruch waren signifikant unterschiedlich (► **Tab. 2**).



► **Abb. 7** Einschlusstherapien in RABBIT-SpA (Stand: 1. Januar 2021).
bs: Biosimilar; csDMARDs: conventional synthetic disease modifying drugs; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika;

Wechsler brachen die Therapie innerhalb eines Jahres häufiger wegen unerwünschter Ereignisse oder Non-Compliance ab als Nicht-Wechsler. Hingegen waren dort Wirkverlust und Kostenaspekte häufigere Abbruchgründe. Nur 9 Patienten wechselten vom Etanercept-Biosimilar zurück auf das Originalprodukt.

Das RABBIT-SpA Register

Im Jahr 2017 startete RABBIT-SpA, ein Krankheitsregister für die axiale Spondyloarthritis (axSpA) und die Psoriasisarthritis (PsA) [11]. Studiendesign und Förderkonzept sind sehr stark angelehnt an RABBIT, d. h. es handelt sich um eine auf mindestens 5 Jahre Beobachtungszeit pro Patient angelegte Kohortenstudie, die gemeinsam von verschiedenen Herstellern neuer Therapien (boDMARDs, bsDMARDs, tsDMARDs) unterstützt wird.

Merke

Außer den unterschiedlichen Diagnosen besteht der Hauptunterschied zwischen RABBIT und RABBIT-SpA darin, dass RABBIT noch papierbasiert und RABBIT-SpA ein webbasiertes Online-Dokumentationssystem ist.

Einschlusskriterien und beobachtete Patienten in RABBIT-SpA

Auch in RABBIT-SpA können Patienten dann eingeschlossen werden, wenn ein Therapiewechsel erfolgt. Dies ist entweder der Wechsel oder die klinisch relevan-

te Dosiserhöhung einer Standardtherapie mit csDMARDs oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; Kontrollgruppe) oder der Wechsel auf eine Therapie mit einem Indexmedikament. Indexmedikamente sind wie in RABBIT solche Produkte, deren Hersteller sich an der Förderung des RABBIT-SpA Registers beteiligen. Dies trifft für die meisten zugelassenen Originalpräparate für die beiden Indikationen sowie die meisten in Deutschland auf dem Markt verfügbaren Biosimilars von Adalimumab und Etanercept zu (vgl.: www.rabbit-spa.de).

Inzwischen konnten über 2200 Patienten in das RABBIT-SpA-Register aufgenommen werden:

- 1143 axSpA-Patienten und
- 1071 PsA-Patienten.

► **Abb. 7** zeigt die bisherigen Einschlüsse in RABBIT-SpA getrennt für die beiden Krankheitsbilder ‚axiale Spondyloarthritis‘ und ‚Psoriasisarthritis‘. In beiden Indikationen ist die am häufigsten verordnete Indextherapie das Cosentyx® (Secukinumab). Abgesehen von der konventionell behandelten Kontrollgruppe werden am zweithäufigsten Adalimumab-Biosimilars verordnet. Die häufigere Verordnung der Biosimilars gegenüber dem Originalpräparat Humira® unterscheidet RABBIT-SpA deutlich von RABBIT, wo in den ersten 15 Jahren ausschließlich Originalsubstanzen verordnet und ins Register eingeschlossen werden konnten.

boDMARDs und bsDMARDs: Baseline-Charakteristika

Bei den TNF-Inhibitoren Adalimumab und Etanercept werden sowohl die Originalpräparate als auch die meisten Biosimilars im Register erfasst. In ► **Tab. 3** werden die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten bei Einschluss in das Register am Beispiel der axSpA dargestellt. Die Patienten, die auf ein Biosimilar eingestellt werden, unterscheiden sich in demografischen Parametern kaum von denjenigen, die auf das Originalprodukt eingestellt werden. Die Krankheitsaktivität, gemessen an BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Dis-

DANKSAGUNG

RABBIT und RABBIT-SpA wären ohne die eindrucksvolle Beteiligung vieler Rheumatologen und ihrer Patienten in ganz Deutschland nicht durchführbar. Wir bedanken uns deshalb an dieser Stelle ganz herzlich bei allen, die dazu beitragen, dass aus den Registern belastbare Ergebnisse entstehen. Diese fließen direkt in die Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ein und tragen dazu bei, die medikamentöse Behandlung sicherer zu machen.

Einen ganz besonderen Dank möchten wir den folgenden rheumatologischen Einrichtungen aussprechen, die aktuell überdurchschnittlich viele Patienten in RABBIT und/oder RABBIT-SpA dokumentieren:

Klopsch T, Kaufmann J, Eisterhues C, Braun J, Schwarze I, Liebhaber A, Rockwitz K, Krause A, Zinke S, Kühne C, Tony H, Berger S, Bohl-Bühler M, Kneitz C, Möbius C, Ständer E, Gräßler A, Kellner H, Burmester G, Worsch M, Harmuth W, Ochs W, Eder A, Feuchtenberger M, Kovacs M, Fricke-Wagner H, Wassenberg S, Balzer S, Lebender S, Wiesmüller G, Haas F, Krummel-Lorenz B, Hamann F, Bergerhausen H, Stille C, Prothmann U, Krüger K, Tremel H, Edelmann E, Schett G, Poddubnyy D, Wernitzsch H, Lorenz H, Marycz T, Borvendég T.

ease Activity Index) und ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), ist in den boDMARD-Gruppen etwas höher als in den bsDMARD-Gruppen, die Funktion (BASFI; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) wiederum ist etwas schlechter.

Bei den PsA-Patienten (nicht dargestellt) sind Patienten, die auf boDMARDs eingestellt werden, im Mittel etwas jünger, aber dabei länger krank als diejenigen, die eine Therapie mit bsDMARDs beginnen. Dies könnte für eine Tendenz sprechen, bei frühem Krankheitsbeginn eher zum Original zu greifen. Es soll jedoch nicht überinterpretiert werden, da die Fallzahlen noch gering sind.

Die für Analysen zum Therapieverlauf erforderliche Beobachtungszeit wird in Kürze vorhanden sein. Hingegen werden für die Untersuchung der Medikamentensicherheit unter verschiedenen Präparaten einschließlich der Analyse der bedeutsamsten unerwünschten Ereignisse noch deutlich größere Fallzahlen und eine längere Beobachtungszeit benötigt.

Diskussion und Perspektiven

Biosimilars werden bei Patienten, die in den Biologika-Registern RABBIT und RABBIT-SpA beobachtet werden, in zunehmendem Maße eingesetzt. Wir fanden nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich der demografischen und klinischen Merkmale der Patienten, die auf Originalprodukte oder Biosimilars eingestellt oder gewechselt wurden. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden in einer gemeinsamen Analyse der 5 nordischen Register (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) gesehen. Auch hier gab es kaum Unterschiede in den demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten, die mit Biosimilars bzw. den Originalprodukten behandelt wurden [12].

Erste Analysen zur Therapiekontinuität zeigen keine relevanten Unterschiede. Dies entspricht auch den Ergebnissen des dänischen DANBIO-Registers [13]. Dort besteht seit 2016 aufgrund einer nationalen Leitlinie die Verpflichtung, anstelle des Original-Etanercept ein Etanercept-Biosimilar einzusetzen – sowohl bei Neuein-

stellungen als auch beim Therapiewechsel. Etwa drei Viertel der Patienten wurden tatsächlich umgestellt. Die Therapiekontinuität war in dieser Studie sehr ähnlich mit dem, was in RABBIT gesehen wurde: Nach 1 Jahr befanden sich in beiden Gruppen noch rund 80 % der Patienten unter der initialen Therapie.

Auch hinsichtlich der Gründe für einen Therapieabbruch finden sich Ähnlichkeiten mit den RABBIT-Daten: Als Gründe für Therapieabbruch wurden in der Wechsler-Gruppe häufiger unerwünschte Ereignisse gesehen. Anders als in RABBIT war in der dänischen Studie auch Wirkverlust in der bsDMARD-Gruppe häufiger ein Grund dafür, die Therapie zu beenden, als unter Patienten, die auf dem Originalpräparat verblieben waren. Eine Rückkehr zum Original kam auch in der dänischen Studie nur in 7 % der Wechsler vor (9 % in RABBIT).

Merke

Bei Analysen zur Arzneimittelsicherheit der Biosimilars wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Die Risiken entsprechen den Originalprodukten [14, 15].

Die bisherigen Daten aus RABBIT legen ebenso wie internationale Beobachtungen nahe, dass eine Neueinstellung auf ein bsDMARD oder die Umstellung vom boDMARD zum bsDMARD in den meisten Fällen ohne Komplikationen möglich ist. Tiefergehende Analysen von RABBIT und RABBIT-SpA sollten sich der Frage widmen, ob es Patienten gibt, die nach einem Wechsel in höherem Maße von Therapieabbrüchen durch Wirkversagen oder unerwünschte Ereignisse betroffen sind und ob man dieses höhere Risiko aus klinischen und demografischen Daten vorhersagen kann. Auch der Noceboeffekt mag bei einzelnen Patienten unterschiedlich ausgeprägt sein, sodass hier eine genauere Beschreibung der Patienten mit problematischem Wechsel von Vorteil wäre.

HINTERGRUNDWISSEN

Links zu den Webseiten RABBIT und RABBIT-SpA:
www.biologika-register.de
www.rabbit-spa.de

Interessenkonflikt

Anja Strangfeld erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare von AbbVie, BMS, Celltrion, MSD, Pfizer und Roche.

Anja Regierer erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare von Janssen und Novartis.

Angela Zink erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare von AbbVie, Janssen, Pfizer, Roche und Sanofi-Aventis.

RABBIT wird gemeinschaftlich unterstützt von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius-Kabi, Gilead, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis, UCB und Viatris.

RABBIT-SpA wird gemeinschaftlich unterstützt von AbbVie, Amgen, Biogen, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Viatris.

Die Studienleitung am DRFZ besitzt in beiden Registern die volle akademische Freiheit hinsichtlich der Durchführung der Studien und der Publikation der Ergebnisse.

Korrespondenzadresse



PD Dr. Anja Strangfeld

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 Deutschland
strangfeld@drfz.de

Literatur

- [1] Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1914–1920; doi:10.1136/ard.2011.151043
- [2] García Salinas RN, Lázaro MA, Scarafia S et al. Performance of the RABBIT infection risk score in an Argentinian rheumatoid arthritis cohort. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 513–519; doi:10.1007/s10067-020-05425-5
- [3] Mercer LK, Askling J, Raaschou P et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 386–391; doi:10.1136/annrheumdis-2016-209285
- [4] Mercer LK, Regierer AC, Mariette X et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collabo-