

Biosimilars in der Ophthalmologie

Ulrike Heller-Novotny

Erste Biosimilars wurden in der Schweiz schon 2009 zugelassen. In der Augenheilkunde sind sie noch neu. Weil Biosimilars von Ranibizumab vor der Tür stehen, beantworten wir hier einige Fragen zu den Biosimilars allgemein.

Was ist ein Biosimilar?

Biosimilars sind «**Nachahmer-Präparate**» von **Biologika**. Ein Biologikum ist ein Antikörper, Fusionsprotein oder ein anderes komplexes Molekül, das beispielsweise körpereigene Proteine substituiert oder ausschaltet. Das Biologikum und ebenso das entsprechende Biosimilar werden von lebenden Organismen bzw. Zellen produziert, nachdem sie beispielsweise gentechnisch so verändert wurden, dass sie das therapeutische Molekül bilden. Ein Biosimilar muss die **gleiche Wirkung, Sicherheit, Verträglichkeit und Reinheit** wie ein biotechnologisch hergestelltes Original-Medikament aufweisen und ist ebenso potent bzw. ebenso dosiert.¹ Das Biosimilar hat eine vergleichbare Grundstruktur wie das Original; aber weil es von lebenden Zellen/Organismen hergestellt wird, stellen diese Moleküle **keine exakte Kopie** dar. In Details wie z. B. der Glykosylierung kann sich das Biosimilar unterscheiden.^{1–5}

Was ist der Unterschied zwischen Biosimilars und Generika?

Ein **Generikum** enthält den chemisch gleichen Wirkstoff wie das Original (die Galenik bzw. die Begleitstoffe können sich jedoch zwischen Generikum und Original durchaus unterscheiden). Das **Biosimilar** ist kein absolut identisches Molekül wie das Original, dafür sind diese Moleküle zu komplex. Ein wichtiger Unterschied zwischen Generika und Biosimilars betrifft den **Zulassungsprozess**, Genaueres siehe entsprechender Abschnitt. Die Möglichkeit des Apothekers, ein Originalpräparat durch ein Generikum zu substituieren, erstreckt sich nicht auf Biosimilars.

Wie ähnlich ist das Biosimilar dem Original?

Die Abweichung des Moleküls zwischen Biosimilar und Original wird mit etwa 2% beziffert.¹¹ Das entspricht jedoch auch der Abweichung innerhalb einzelner Chargen beim Originalprodukt.³ In der Wegleitung zur Zulassung von Biosimilars fordert Swissmedic¹ vom Hersteller den Beleg, dass das Biosimilar «*einem Referenzpräparat bezüglich Struktur, pharmazeutischer Qualität, biologischer Aktivität, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität genügend ähnlich ist, um relevante klinische Unterschiede mit genügender Sicherheit auszuschliessen.*»

Welche Zulassungsbedingungen muss ein Biosimilar erfüllen?

Während die Entwicklung der Originale etwa 8–9 Jahre beansprucht, wird die Entwicklungsphase für die Biosimilars mit ca. 7 Jahren angegeben, ist also nicht wesentlich kürzer.³ Für die Zulassung ist eine ausführliche präklinische Charakterisierung erforderlich, sowohl des Originalprodukts als auch des Biosimilars. Die präklinischen Daten sind für das Biosimilar noch umfangreicher als für das Referenzprodukt. Dosisfindungs-Studien dagegen sind nur für das Originalprodukt, nicht für das Biosimilar erforderlich. Das Biosimilar muss jedoch pharmakokinetische Studien nachweisen und eine vergleichende Phase-3-Studie mit dem Originalpräparat im Kontrollarm. Die Patientenzahl für diese Phase-3-Studien liegt nicht wesentlich tiefer als bei den Original-Biologika (ca. 500 vs. 800–1000). Die Dauer der Phase-3-Vergleichsstudie ist etwa vergleichbar den Zulassungsstudien für das Original; für die wetAMD erfordert beispielsweise die FDA-Zulassung eine Studie über 9 Monate.² In Phase 4 nach Zulassung unterscheiden sich die Anforderungen nicht. Auch das Biosimilar muss einen Risikomanagementplan und Post-Marketingüberwachung leisten. Wie wichtig das ist, betonte Timothy G. Murray (Murray Ocular

Oncology and Retina of Miami), früherer ASRS-Präsident, am Jahreskongress der American Society of Retina Specialists (ASRS) 2022 in einer Session zum Thema. Erst durch die genaue Überwachung nach Markteinführung für diese Produkte mit den hochkomplexen biologischen Herstellungsprozessen lässt sich ein genaues Bild zur Sicherheit gewinnen; dafür braucht es grosse Patientenzahlen. Wenn Swissmedic die Zulassung für ein Biosimilar erteilt hat, folgt die BAG-Prüfung auf Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit. Laut Network Biosimilars.ch⁴ beurteilt das BAG die Biosimilars nur als «*wirtschaftlich, wenn sie mindestens 25% günstiger sind als das Original*».

Gilt die Zulassung für alle Indikationen des Originalpräparats?

Diese Frage entscheidet Swissmedic anhand der Studienlage.¹ Die Phase-3-Studie zur Zulassung des Biosimilars muss für eine geeignete Indikation vorgenommen werden. Je nach Ergebnis entscheidet die Behörde, ob die Zulassung dann auch weitere Indikationen des Originalproduktes für das Biosimilar einschliesst, ob also auf andere Indikationen extrapoliert werden kann.

Welche Biosimilars sind für die Augenheilkunde in der Schweiz zu erwarten?

In Indien wurde das erste Ranibizumab-Biosimilar 2015 zugelassen. Wie auch bei anderen Biologics zeigte sich hier die Bedeutung der Postmarketing-Überwachung; sie trägt u.a. dazu bei, die Häufigkeit von Nebenwirkungen z. B. bei einzelnen Chargen einzuschätzen und auch von Nocebo-Effekten zu unterscheiden.⁷ In der EU, den USA, Kanada und UK ist das Ranibizumab-Biosimilar Byooviz[®] (SB11, Samsung Bioepis/Biogen) zugelassen, im Juli 2022 erfolgte die Swissmedic-Zulassung (noch nicht in der SL). Seit August 2022 ist in den USA Cimerli (CHS.201/FYB201m Polpharma Biolo-

gics, Formycon / Bioeq von der FDA zugelassen.

Zwei Bevacizumab-Biosimilars (Pfizer, Amgen) sind in der Schweiz für *onkologische Indikationen in systemischer Anwendung* zugelassen. In den USA wird zwar Bevacizumab off-label auch intravitreal vergleichsweise häufig injiziert, aber die AAO rät strikt davon ab, Bevacizumab-Biosimilars am Auge zu verwenden; es wäre, auch in der Schweiz, eine doppelte off-label-Anwendung.

Eine Übersicht über weitere in Entwicklung befindliche Biosimilars für ophthalmologische Anwendung gibt Referenz 6.

Welche Erfahrungen gibt es in anderen Fachgebieten?

Erfahrungen mit Biosimilars werden in der Schweiz seit der ersten Zulassung 2009 gesammelt. Derzeit liegt für 37 Biosimilars (ohne Heparine) mit 13 Wirkstoffen in der Schweiz eine Zulassung vor (EU: für 84 Biosimilars⁵), vor allem in Rheumatologie, Onkologie / Hämatologie, Diabetologie, Dermatologie und Gastroenterologie. Es handelt sich u. a. um Immunsuppressiva, Hormone, Zytostatika und Immunstimulanzien.

Bislang werden Biologics eher selten durch Biosimilars ersetzt.^{3,4} Wo die Erstbehandlung oder Umstellung möglich wäre, wird gemäss Curafutura in der Spitalregion Bern in ca. 12 % gewechselt, im Kanton Genf deutlich häufiger.

Bei Umstellung einer Therapie vom Original auf das Biosimilar oder bei Neueinstellung direkt mit dem Biosimilar ist auf jeden Fall eine erhöhte Aufmerksamkeit in der Postmarketing-Phase zu beachten, auch wenn das Original im Markt bereits lange bewährt ist.

Das stärkste Argument «pro Biosimilars» sind derzeit die Kosten, damit im Gesundheitssystem forschungsintensive Innovationen auch weiterhin Raum haben. Angesichts des hohen Herstellungs-, Prüfungs- und Zulassungsaufwandes der Biosimilars ist das prozentuale Einsparpotenzial nicht mit dem von Generika zu vergleichen. Die «Treatment Burden» wurde in den drei aktuellen Studien⁸⁻¹⁰ bei den 705/477/202 Patienten mit feuchter AMD nicht reduziert, denn sie erhielten alle vier Wochen eine intravitreale Injektion. •

Referenzen

1. Swissmedic, Wegleitung Zulassung Biosimilars HMV4, Version 3.0 vom 1.1.2020
2. The American Academy of Ophthalmology. Academy Board of Trustees. The use of biosimilars in ophthalmic practice – 2022. Available from: <https://www.aao.org/clinical-statement/use-of-biosimilars-in-ophthalmic-practice>, accessed Sept 09, 2022
3. www.biosimilar.ch, accessed Sept 09, 2022
4. www.network-biosimilars.ch, accessed Sept 09, 2022
5. Generics and Biosimilars Initiative: www.Gabionline.net, accessed Sept 09, 2022
6. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: biosimi-

lars and biobetters. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Jan 4;8(1):2. doi: 10.1186/s40942-021-00343-3.

7. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Francesco B, Lowenstein A. Ophthalmic biosimilars: Lessons from India. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Aug;67(8):1384-1385.
8. Woo SJ, Veith M, Hamouz J, et al, Bressler NM. Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Jan 1;139(1):68-76.
9. Holz FG, Oleksy P, Ricci F; COLUMBUS-AMD Study Group. Efficacy and Safety of Biosimilar FVB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022 Jan;129(1):54-63.
10. Singh R, Chauhan R, Saxena A, et al. A prospective, randomized, parallel group, double blind, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of Lupin's Ranibizumab with Lucentis® in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Aug;70(8):3008-3014.
11. Rösch, E, Rheumaliga Schweiz

Interessenkonflikt

Die Autorin ist Herausgeberin der weit überwiegend von Inseraten finanzierten Zeitschrift *ophtha*. Beworben werden die Innovationen in der Medizin; auf Pharmagebiet handelt es sich dabei grossmehrheitlich um Original-Produkte. Alle im Gesundheitswesen Tätigen wie auch die Patienten haben Interesse daran, dass Fortschritte realisiert werden, aber bezahlbar bleiben. Mitbewerber-Konstellationen tragen dazu bei. Vergessen wir nicht, dass wir alle auch Fortschritte in medizinischen Disziplinen wünschen, bei denen es um die vitale Prognose geht.

Können die Krankenkassen die Umstellung auf Biosimilars fordern?

Für Generika besteht laut Krankenversicherungsgesetz für den Apotheker eine Austauschbarkeit gegenüber Originalpräparaten, er kann also ein ärztlich verschriebenes Original mit einem Generikum substituieren. Diese Austauschbarkeit laut KVG (Art. 52a) erstreckt sich **nicht** auf Biosimilars. Die Wahl zwischen Biosimilar oder Original trifft ausschliesslich der Arzt, die Ärztin.

Dürfen Krankenkassen eine Umstellung auf das preiswertere Biosimilar fordern? Müssen Patienten bei Behandlung mit dem Original einen erhöhten Selbstbehalt tragen? Hierzu hat **ophtha** einen juristischen Experten befragt,

Dr. med. / lic. iur. HSG Andreas Wildi,
Partner bei Walder Wyss Rechtsanwälte in Zürich und Bern.

Er äussert sich dazu wie folgt:

«Das System der Spezialitätenliste operationalisiert das Wirtschaftlichkeitsprinzip gemäss KVG. Die Spezialitätenliste definiert daher, welches Arzneimittel zu welchem Preis und zu welchen Anwendungsbedingungen wirtschaftlich ist.

Es führt zu weit, darüber hinaus einem einzelnen Leistungserbringer Vorgaben zur Anwendung spezifischer Arzneimittel zu machen.

Die Kostenkontrolle tendiert immer mehr zu «penny wise». Daraus resultiert die eine oder andere Einsparung auf Mikroebene. Diese steht aber oft in keinem Ver-

hältnis zu den damit verbundenen Implikationen wie z. B. Einschränkung der Behandlungsfreiheit oder Missachtung grösserer Wirtschaftlichkeitszusammenhänge. Hinzu kommt Folgendes: Je mehr wir ständig noch mehr «Klein-Klein» bei der Kostenkontrolle betreiben, desto weniger achten wir auf mögliche «Pound Foolishness» des Gesamtsystems.»

«Eine allfällige Substituierungspflicht bzw. Original nur noch mit erhöhtem Selbstbehalt von 50 % soll gemäss Vernehmlassungsvorlage zu geplanten Änderungen in den Verordnungen KVV und KLV (Ausführungsbestimmungen des Bundesrates bzw. des EDI zum KVG) auch für Biologics gelten. Eine solche Regelung dürfte hart umstritten sein.

Heute besteht keine Substituierungspflicht für Biologics, d. h. das Original darf ohne Einschränkung angewendet werden.»



Dr. med. / lic. iur. HSG Andreas Wildi
andreas.wildi@walderwyss.com
Walder Wyss AG
Seefeldstrasse 123
Postfach
8034 Zürich
Schweiz