

# Biosimilars in der Ophthalmologie

Ulrike Heller-Novotny

**Biosimilars sind in der Schweiz schon seit fast anderthalb Jahrzehnten zugelassen. Jetzt sind sie auch in der Augenheilkunde verfügbar. Die Spezialitätenliste führt seit Mai 2023 das erste für ophthalmologische Indikationen zugelassene Biosimilar von Ranibizumab (Byooviz®) auf.<sup>1</sup> Das BAG beschloss Massnahmen zur Förderung der Biosimilars. Deshalb fassen wir hier nochmals wichtige Aspekte zu den Biosimilars zusammen.**

## 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 imitiert, substituiert oder ausschaltet. VEGF-Inhibitoren fallen unter die Biologika.

Die Biologika und ebenso die entsprechenden Biosimilars werden von lebenden Organismen bzw. Zellen produziert, die durch gentechnische Eingriffe befähigt wurden, das komplexe therapeutische Molekül zu bilden.

Ein Biosimilar muss die gleiche Wirkung, Sicherheit, Verträglichkeit und Reinheit wie ein biotechnologisch hergestelltes Original-Medikament aufweisen und ist ebenso potent bzw. dosiert. Das Biosimilar hat eine vergleichbare Grundstruktur wie das Original. Aber weil es von lebenden Zellen/Organismen hergestellt wird, kann es keine «auf das Haar gleichende», exakte Kopie sein. In Details wie z. B. der Glykosylierung kann sich das Biosimilar unterscheiden.

Die Abweichung zwischen Biosimilar und Original wird mit etwa 2% beziffert.<sup>2</sup> In diesem Bereich liegen auch beim Originalprodukt die Abweichungen innerhalb einzelner Chargen.

In der Begleitung zur Zulassung des Biosimilars von Swissmedic<sup>3</sup> wird vom Hersteller der Beleg gefordert, 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».

## Biosimilars und Generika – wo ist der Unterschied?<sup>2,4</sup>

### 1. Die Ähnlichkeit mit dem Original

Ein Generikum enthält den chemisch gleichen Wirkstoff wie das Original (die Begleitstoffe, die Galenik können sich jedoch unterscheiden). Ein Biosimilar ist ein chemisch sehr komplexes Molekül, ebenso wie das vergleichbare Original. Wenn beim Original schon keine absolute Übereinstimmung zwischen den einzelnen Molekülen vorliegt, kann das auch beim Biosimilar nicht erwartet werden. Beide müssen vergleichbar zuverlässig und sicher wirken, was durch Studien zu belegen ist. Daher ein zweiter wichtiger Unterschied:

### 2. Der Zulassungsprozess

Generika müssen für ihre Zulassung keine erneuten Wirksamkeitsstudien vorlegen, da sie den gleichen Wirkstoff enthalten wie das Original. Anders bei Biosimilars: Sie müssen Phase-III-Studien mit dem Originalprodukt im Kontrollarm durchlaufen, um die vergleichbare Wirkung wie die originalen Biologika zu belegen. Die Patientenzahl für diese Phase-III-Studien liegt tiefer, aber nicht wesentlich tiefer als bei den Original-Biologika (ca. 500 vs. 800–1000). Die Dauer der geforderten Studie ist etwa vergleichbar mit den Zulassungsstudien für das Original, für wetAMD beispielsweise 9 Monate für die FDA-Zulassung (AAO).

Zudem ist eine ausführliche präklinische Charakterisierung des Originalprodukts und des Biosimilars gefordert. Die präklinischen Daten u. a. zur Pharmakokinetik sind für das Biosimilar noch umfangreicher als für das Referenzprodukt.

## Kein Unterschied: Postmarketing-Überwachung

In Phase IV nach Zulassung unterscheiden sich die Anforderungen nicht. Auch das Biosimilar muss einen Risikomanagementplan und Postmarketing-Überwachung leisten. Erst durch die genaue Überwachung nach Markteinführung für diese Produkte mit den hochkomplexen biologischen Herstellungsprozessen lässt sich ein komplettes Bild zur Sicherheit gewinnen; dafür braucht es grosse Patientenzahlen.

## Gilt die Zulassung für alle Indikationen, die auch das Originalpräparat hat?

Diese Frage entscheidet Swissmedic anhand der Studienlage.<sup>4</sup> Die Phase-III-Studie zur Zulassung des Biosimilars muss für eine geeignete, wissenschaftlich begründete Indikation vorgenommen werden. Die Behörde entscheidet, ob die Zulassung weitere Indikationen des Originalproduktes für das Biosimilar einschliesst.

Das erste Ranibizumab-Biosimilar in der Schweiz auf der Spezialitätenliste, Byooviz® (Samsung Bioepis CH GmbH; Biogen)<sup>1</sup> ist mit Limitatio\* zugelassen für die feuchte AMD, den Visusverlust bei DME oder infolge eines retinalen Venenverschlusses (Venenast- oder Zentralvenenverschluss) und für chorioidale Neovaskularisation bei pathologischer Myopie.

\* «BYOOVIZ darf ausschliesslich durch qualifizierte Ophthalmologen der A-, B- und C-Zentren/Kliniken (gemäss der Liste der Weiterbildungszentren der FMH ([www.siwf-register.ch](http://www.siwf-register.ch)) zu Lasten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) angewendet werden.» →

## Wird es weitere Biosimilars geben?

Während die Entwicklung der Originale etwa 8–9 Jahre beansprucht, ist die Entwicklungsphase für die Biosimilars mit ca. 7 Jahren nicht wesentlich kürzer.<sup>2</sup> SB11<sup>6</sup> (Byooviz<sup>®</sup>) wurde 2022 in den USA durch die FDA als erstes Ranibizumab-Biosimilar zugelassen, im selben Jahr folgte FYB201 (Cimerli,<sup>®</sup> Polpharma Biologics, Formycon und Bioeq). Am EURETINA 2023 wurden Resultate zur Phase-III-Studie eines Aflibercept-Biosimilars (SB15) präsentiert.<sup>5,8</sup>

## BAG beschliesst Massnahmen – Inkrafttreten am 01.01.2024

Die Austauschbarkeit von Generika und Original, wie sie das KVG (Art. 52a) vorsieht, erstreckt sich **nicht** auf Biosimilars. Die Wahl zwischen Biosimilar oder Original trifft ausschliesslich der Arzt oder die Ärztin.

Als wirtschaftlich beurteilte das BAG ein Biosimilar bislang, wenn es um mindestens 25 % günstiger ist als das Original, was das Ranibizumab-Biosimilar erfüllt (Preis von 1.5.2023, Spezialitätenliste<sup>1</sup>). Das BAG hat Massnahmen zur Förderung von Generika und Biosimilars beschlossen und hierzu am 22. September 2023 ein Faktenblatt herausgebracht.<sup>9</sup> Es fasst Änderungen der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) und der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) zusammen, die ab 01.01.2024 in Kraft treten.

Die Wirtschaftlichkeit wird auch bei Biosimilars neu nicht mehr mit einem fixen Prozentsatz, sondern abhängig vom Marktvolumen eingeschätzt. Beispiel: Das Marktvolumen des Originals beträgt bis 8 Mio. CHF, dann wird ein Preisabstand des Biosimilars zum Original von 20 % als wirtschaftlich eingestuft; beträgt das Marktvolumen über 25 Mio. CHF, muss der Preisabstand 35 % betragen.

Die Preisbildung von Generika und Biosimilars wird mit dieser Verordnung angepasst und der erhöhte Selbstbehalt bei Bezug eines teureren Arzneimittels wird noch weiter angehoben.

Hierzu der Wortlaut des Faktenblattes:

*«Die Kostenbeteiligung für Arzneimittel (Selbstbehalt) beträgt grundsätzlich 10 Prozent der die Franchise übersteigenden Kos-*

*ten. Arzneimittel werden aktuell mit einem Selbstbehalt von 20 Prozent statt 10 Prozent belegt, wenn sie im Vergleich zu wirkstoffgleichen Arzneimitteln zu teuer sind. Dann spricht man vom sogenannten erhöhten Selbstbehalt. Dieser erhöhte Selbstbehalt wird mit der Revision von 20 Prozent auf 40 Prozent erhöht. Die Ablehnung der Substitution aus medizinischen Gründen muss zudem neu mit konkreten Fakten nachgewiesen werden. Die Regeln zum differenzierten Selbstbehalt gelten neu auch für Biosimilars.»*

Die Fragen zur konkreten Umsetzung waren zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch offen; eine Verlautbarung an die Ärzteschaft durch die FMH war bis Mitte November nicht publiziert. •

### Referenzen

1. <https://www.spezialitaetenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Ranibizumabum, accessed Oct 03, 2023>
2. The American Academy of Ophthalmology. Academy Board of Trustees. The use of biosimilars in ophthalmic practice – 2022. Available from: The Use of Biosimilars in Ophthalmic Practice - 2022 - American Academy of Ophthalmology (aao.org), accessed Oct 03, 2023
3. Swissmedic, Wegleitung Zulassung Biosimilars HMV4, Version 4.0 vom 22.06.2023, ZL101\_00\_012d\_WL%20Zulassung%20Biosimilar%20.pdf
4. [www.biosimilar.ch](http://www.biosimilar.ch), accessed Oct 03, 2023
5. Woo SJ, Bradvica M, Vajdas A, et al. Efficacy and Safety of the Aflibercept Biosimilar SB15 in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2023 Jul 1;141(7):668-676.
6. 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.
7. Holz FG, Oleksy P, Ricci F; COLUMBUS-AMD Study Group. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2022 Jan;129(1):54-63.
8. Sadda SR, Woo SJ, et al. Pre-to-Post Switching Efficacy and Safety Assessments of SB15 (Proposed Aflibercept Biosimilar) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Post-hoc Analysis of a Phase III Clinical Trial. Presentation at EURETINA 2023, Amsterdam Oct 4-8.
9. Bundesamt für Gesundheit: Faktenblatt Massnahmen Arzneimittel: Massnahmen zur Förderung von Generika und Biosimilars, 22. September 2023

## Neuerscheinung

**Luís Abegão Pinto**  
**Ingeborg Stalmans**  
**Gordana Sunaric Mégevand**  
**European Glaucoma Society**

### A Guide on Surgical Innovation for Glaucoma

Gordana Sunaric Mégevand, Genf, gehört unter anderem dem Vorstand der European Glaucoma Society EGS an. Sie ist mit Ingeborg Stalmans (Leuven) und Luís Abegão Pinto (Lissabon) Autorin eines Buches, das die EGS anlässlich ihres Jahreskongresses im September 2023 herausgab. Es wird den EGS-Mitgliedern auf der Website der Fachgesellschaft zugänglich sein.

Diese aktuelle Standortbestimmung erschien notwendig angesichts der zahlreichen chirurgischen Möglichkeiten von MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgery) und MIBS (Minimally Invasive Bleb Surgery). Das Buch liefert Empfehlungen und Eckpunkte für den Therapieentscheid und die Wahl der Optionen, zum Benchmarking und zur Durchführung künftiger Studien, denn ein einheitlicher Standard wird künftig die Vergleichbarkeit erleichtern.

Eine hohe Praxisrelevanz erhält es dadurch, dass die Autoren aus 250 Fragen von 50 europäischen Glaukomspezialisten zehn besonders relevante Fragestellungen herausuchten und hierzu die Literatur prüften. Ihre Guidance beruht auf Evidenz, sofern diese auf einem signifikanten Niveau vorlag, und auf Konsens für die Punkte, zu denen das Datenmaterial noch zu dürftig ist.

[www.eugs.org](http://www.eugs.org)