

VERSORGUNGSFOKUS AUGENHEILKUNDE | 2023



mit einem Beitrag von Dr. med. Maximilian W. M. Wintergerst
und Prof. Dr. med. Robert P. Finger

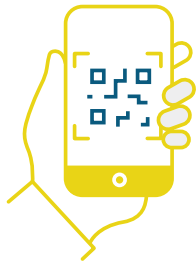
Versorgungsfokus

Augenheilkunde

mit einem Beitrag von
Dr. med. Maximilian W. M. Wintergerst,
Prof. Dr. med. Robert P. Finger,
Augenklinik des Universitätsklinikums Bonn

Unser YouTube-Video

„WAS IST EIN BIOSIMILAR“



Inhaltliche Konzeption

Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars

 www.probiosimilars.de

 www.twitter.com/probiosimilars

 www.youtube.com

Vorwort

Liebe Leser:innen,

ob zur Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration, von retinalen Gefäßerkrankungen oder der diabetischen Makulo- und Retinopathie: Biologische Arzneimittel spielen bei der Behandlung ophthalmologischer Indikationen zunehmend eine wichtige Rolle. Entsprechend steigt die Relevanz der Biosimilars – also der biopharmazeutischen Folgepräparate, die mit Ablauf des Patentschutzes auf den Markt gelangen können und den Augenärzt:innen nunmehr als Behandlungsoption zur Verfügung stehen.

In den vergangenen Monaten kamen erste Biosimilars mit dem Wirkstoff Ranibizumab (Referenzpräparat: Lucentis®) auf den Markt. Weitere Biologika mit ophthalmologischem Anwendungsspektrum werden in der Zukunft ebenfalls aus dem Patent laufen. Dass es in diesen Märkten nunmehr weitere Anbieter gibt, führt zu Wettbewerb und birgt die Chance auf Einsparungen zugunsten der gesetzlichen Krankenkassen.

Was aber sind Biosimilars? Wie unterscheiden sie sich mit Blick auf Herstellung und Zulassung vom Referenzprodukt? Für welche Indikationen sind sie einsetzbar? Und was müssen Augenärzt:innen beim Einsatz bzw. bei der Umstellung beachten? Darüber wollen wir Sie mit dem vorliegenden Band informieren.

Viel Freude beim Lesen und herzliche Grüße!



Bork Bretthauer

Bork Bretthauer
Geschäftsführer

10

Fakten zu Biosimilars

Was sind biopharmazeutische Arzneimittel?

Biopharmazeutika (Biopharmaka, Biologica, Biologicals) sind Arzneimittel, die mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden.

Was sind Biosimilars?

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das so entwickelt wurde, dass es einem bereits existierenden Arzneimittel (dem Referenzarzneimittel) ähnelt. Die Zulassung durch die EMA ist ein „Gütesiegel“, auf das sich Ärzteschaft und Patient:innen verlassen können.

Wie unterscheiden sich Biosimilars von Generika?

Die Herstellung von Biosimilars ist deutlich komplexer als die von Generika, denn sie erfolgt in lebenden Organismen. Da diese eine biologische Variabilität aufweisen, unterscheiden sich auch die Zulassungsverfahren.

Wie sehr gleichen Biosimilars dem Erstanbieterpräparat?

Sie gleichen ihm in dem Maße wie sich unterschiedliche Chargen der Referenzarznei untereinander gleichen. Biosimilars sind in Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit absolut vergleichbar zum Erstanbieterpräparat.

Was leisten Biosimilars für das Gesundheitssystem?

Biosimilars sorgen für Wettbewerb und lassen die Preise sinken. So können mehr Patient:innen behandelt werden – und die Krankenkassen sparen trotzdem noch Geld ein.

Biopharmazeutika-Markt 2022: Die wichtigsten Zahlen



18 Wirkstoffe

waren 2022 in Deutschland biosimilar verfügbar.

117,7 Millionen

biosimilare Tagestherapiedosen wurden benötigt.



71%

der abgegebenen Biopharmazeutika sind Biosimilars - bei den Wirkstoffen, für die es Wettbewerb gibt.

92%

der abgegebenen Biosimilarpräparate waren unter Rabattvertrag.



1,7 Milliarden €

wurden durch den Einsatz von Biosimilars statt des Referenzproduktes eingespart.

Maximilian W. M. Wintergerst, Robert P. Finger

Universitätsklinikum Bonn, Augenklinik, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

Biologika und Biosimilars: Versorgungsfokus Augenheilkunde

Abstract

Durch den zunehmenden Einsatz von Biologika werden mit der Zeit auch Biosimilars immer häufiger, ein Trend, der auch die Augenheilkunde betrifft.

Biologika sind komplexe Proteine, die mittels bio- und gentechnischer Verfahren in lebenden Organismen hergestellt werden. Biosimilars sind Biologika, die arzneilich wirksame Molekülanteile enthalten, die eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit einem bereits zugelassenen Referenz-Arzneistoff aufweisen und für die nachgewiesen ist, dass sie die identische pharmakologische Wirkung aufweisen. Sie können grundsätzlich wie die Referenz-Arzneimittel eingesetzt werden.

Auch in der Augenheilkunde kommen eine Reihe von Biologika zum Einsatz, z.B. zur intravitrealen Therapie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration, retinaler Gefäßerkrankungen (u.a. Venenverschlüsse) und der diabetischen Makulo- und Retinopathie. Die intravitreale Therapie mit Biologika, die den endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) hemmen, ist in diesen Indikationen eine seit über einem Jahrzehnt etablierte, effektive und sichere Behandlung.

Darüber hinaus werden auch in der Augenheilkunde zunehmend systemisch angewendete Biologika neben konventionellen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) eine wichtige Therapieoption bei nicht-infektiöser Uveitis.

Vor dem Hintergrund der kontinuierlich wachsenden Anzahl unterschiedlicher Biologika mit ophthalmologischem Anwendungsspektrum gibt diese Arbeit einen Überblick zum Herstellungs- und Zulassungsprozess und den verschiedenen Einsatzbereichen in der Augenheilkunde.

Definition und Zulassung von Biologika

Biologika sind meist komplexe Proteine, die mittels bio- und gentechnischer Verfahren in lebenden Organismen (meist Säuger- oder Bakterienzellen) hergestellt werden. Sie umfassen monoklonale Antikörper und Fusionsproteine (z.B. Rezeptorfusionsproteine) sowie Wachstumsfaktoren, Hormone, Zytokine, Impfstoffe und Gerinnungsfaktoren. Die ersten Biologika waren Interferone und sind seit den 80er Jahren verfügbar.¹ Biosimilars sind Biologika, die arzneilich wirksame Molekülanteile enthalten, die eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit maximal einer Mikroheterogenität trotz gleicher Aminosäuresequenz mit einem bereits zugelassenen Referenz-Arzneistoff aufweisen und für die nachgewiesen ist, dass sie die identische pharmakologische Wirkung besitzen^{2,3}. Sie sind damit aber keine klassischen Generika, da sie nicht identisch mit den Referenz-Wirkstoffen sind und teils in anderen Organismen hergestellt werden. Die Zulassung für ein Biosimilar ist mit hohen Anforderungen verbunden und streng geregelt: Im Biosimilar Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) wird die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich mit dem Referenz-Arzneistoff bewertet^{4,5}: neben der Bioäquivalenz muss auch die identische Wirksamkeit nachgewiesen werden, wofür der Antragssteller im Rahmen von umfangreichen Analysen und klinischen Studien nachweisen muss, dass die minimalen Abweichungen von dem Referenz-Arzneimittel die Wirksamkeit und Sicherheit nicht beeinflussen.^{2,3} Phase-3-Daten müssen gemäß Anforderungen daher nur in der Hauptindikation generiert werden. Biosimilars sind seit über 15 Jahren in der Europäischen Union verfügbar und bieten bei identischer Wirkung und vergleichbarem Sicherheitsprofil eine kostengünstigere Alternative zu den in der Regel höherpreisigen Original-Wirkstoffen. Die Verfügbarkeit und Verordnung von Biosimilars steigt unter anderem auf Grund von Patentabläufen kontinuierlich an.² Auf Grund der höheren Produktionskosten von Biologika wird davon ausgegangen, dass durch Biosimilars eine Kosteneinsparung von etwa 20-25 % möglich ist, während bei Generika von konventionellen Arzneimitteln Einsparungen von etwa 90 % möglich sind.¹

Anwendung von Biosimilars

Entsprechend dem Paul-Ehrlich-Institut können nach aktuellem Wissensstand Biosimilars grundsätzlich wie die Referenz-Arzneimittel eingesetzt werden. Dies ist unabhängig davon, ob die Patient:innen zuvor das Referenz-Arzneimittel erhalten haben oder nicht. Bislang liegen entsprechend der veröffentlichten Literatur keine Hinweise zu negativen Folgen vor, die durch die Therapie-Umstellung von einem Originatormolekül auf ein Biosimilar entstanden wären, worauf auch in einer entsprechenden Erklärung des Paul-Ehrlich-Institutes hingewiesen wird.⁵ Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist, dass Nebenwirkungen mit Biologika entsprechend den Pharmakovigilanz-Richtlinien korrekt gemeldet werden.⁵ Bei der Umstellung von Originator-Wirkstoff auf Biosimilars ist der mögliche Nocebo-Effekt ein zu beachtender Aspekt. Unter dem Nocebo-Effekt versteht man eine negative gesundheitliche Wirkung durch einen Arzneistoff ohne, dass ein kausaler Zusammenhang dieser Wirkung mit dem Wirkstoff belegt ist.

Biologika bei neovaskulärer AMD und diabetischer Makulopathie und Retinopathie

Die Biologika-Therapie mittels intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) ist der etablierte, effektive Behandlungsstandard für die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration (nAMD), das diabetische Makulaödem (DMÖ) und die diabetische Retinopathie (neben intravitrealen Steroiden bei den beiden letztgenannten Erkrankungen). Für diese Indikationen steht eine wachsende Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe zur Verfügung.^{6,7} **Tabelle 1** gibt eine Übersicht zu den verfügbaren Präparaten zur intravitrealen Behandlung der nAMD. Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab sind von der European Medicines Agency (EMA) für die nAMD- und DMÖ-Behandlung zugelassen. Bevacizumab steht darüber hinaus als gut untersuchtes „off-label“ Medikament mit vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber den etablierten zugelassenen Medikamenten zur Verfügung.^{8,9} Bei der Wahl des Präparates sollte auch das Sicherheitsprofil berücksichtigt werden. Aufgrund des längeren Einsatzes der älteren Biologika in der Routineversorgung liegen für diese im Vergleich zu neueren Biologika umfangreichere Erfahrungen nicht nur zur Wirksamkeit, sondern auch zum Sicherheitsprofil vor. Bei der intravitrealen

Anwendung von Brolucizumab sind im Vergleich zu anderen Medikamenten häufiger intraokulare Inflammation inkl. Vaskulitiden beschrieben.¹⁰ Für Faricimab fehlen bislang größere Studien aus der Routineversorgung zur Sicherheit.

Bislang gibt es nur für Ranibizumab Biosimilars. Die drei bisher zugelassenen Ranibizumab-Biosimilars sollten entsprechend dem empfohlenen Anwendungsspektrum des Originalpräparates angewendet werden.^{6,7}

In den zur Zeit gültigen Behandlungsempfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), des Berufsverbands der Augenärzte (BVA) und der Retinologischen Gesellschaft (RG) wird bei der Therapie der nAMD mit den Wirkstoffen Ranibizumab (inkl. dessen dreier Biosimilars), Aflibercept und Bevacizumab empfohlen, initial mit einer 4-wöchentlichen 3er-IVOM-Serie zu behandeln, anschließend soll entweder je nach Bedarf (pro re nata = PRN) oder mittels treat & extend (T&E) weiterbehandelt werden.¹¹ Auch bei der Behandlung mit Brolucizumab und Faricimab soll für die ersten 3 Injektionen ein Injektionsintervall von 4 Wochen angewendet werden (in der Zulassungsstudie für Faricimab wurden initial vier Injektionen im Abstand von 1 Monat gegeben), gefolgt von 8- bis 12-wöchentlichen Injektionen bei Brolucizumab bzw. 8- bis 16-wöchentlichen Injektionen bei Faricimab.⁶ Bei Brolucizumab soll das Injektionsintervall von 8 Wochen auf Grund des erhöhten Risikos einer intraokularen Inflammation nicht unterschritten werden.⁶

DOG, BVA und RG empfehlen bei der Therapie der diabetischen Makulopathie mit den Wirkstoffen Ranibizumab (inkl. dessen dreier Biosimilars), Aflibercept und Bevacizumab initial mit einer 4-wöchentlichen 6er-IVOM-Serie zu behandeln. Anschließend soll bei erneuter Aktivität je nach Bedarf behandelt werden (PRN) oder eine vierwöchentliche 2er oder 3er Serie durchgeführt werden.¹² Bei der Behandlung mit Brolucizumab soll für die ersten 5 Injektionen ein Injektionsintervall von 6 Wochen angewendet werden, gefolgt von 8- bis 12-wöchentlichen Injektionen.¹³ Bei der Behandlung mit Faricimab soll für die ersten 4 Injektionen ein Injektionsintervall von 4 Wochen angewendet werden, gefolgt von 4- bis 16-wöchentlichen Injektionen.¹⁴

Biologika bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen

Für retinale Gefäßverschlüsse stehen die beiden zugelassenen Wirkstoffe Ranibizumab (und dessen drei Biosimilars) und Aflibercept sowie off-label Bevacizumab zur Verfügung (siehe Tabelle 1). DOG, BVA und RG empfehlen in der aktuellen Therapieleitlinie Initial eine Upload-Phase mittels 3er Serie im Abstand von jeweils 4 Wochen. Innerhalb des ersten Therapiejahres soll bei erneuter Aktivität auch wieder mittels 4-wöchentlicher 3er Serie behandelt werden, ab dem zweiten Therapiejahr wird bei erneuter Aktivität empfohlen je nach Bedarf zu behandeln (PRN) oder eine vierwöchentliche 2er oder 3er Serie durchzuführen.¹² Brolicizumab und Faricimab sind nicht für diese Indikation zugelassen.

Biologika bei nicht-infektiöser Uveitis

Die Therapie der nicht-infektiösen Uveitis ist in vielen Fällen eine medizinische Herausforderung. Dies liegt unter anderem daran, dass es sich um eine Gruppe seltener Erkrankungen handelt, die an Zentren versorgt werden müssen, die Patient:innen oft einer langfristigen Immunsuppression bedürfen, die zwischen den einzelnen Patient:innen in Umfang, Dauer und Ansprechen stark variieren kann, und Remissionen oft inkomplett sind und/oder erst mit einer gewissen Latenz erreicht werden können. Mit der Verfügbarkeit und vor allem Zulassung von Biologika zur Anwendung bei Uveitis konnten die Therapieergebnisse im Vergleich zu konventionellen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) deutlich verbessert werden.^{15,16} Der Vorteil von Biologika gegenüber konventionellen DMARDs ist, dass sie schneller und besser wirksam sind und weniger oft Nebenwirkungen auftreten. Der Nachteil sind die höheren Behandlungskosten.¹⁵⁻¹⁸

Die Akuttherapie der nicht-infektiösen Uveitis anterior, intermedia, posterior und Panuveitis beinhaltet die – je nach Befund – lokale oder systemische Corticosteroid-Gabe. Bei rezidivierenden Verläufen sollte entsprechend den Leitlinien von DOG und BVA zunächst eine Therapie mittels klassischer DMARDs (Ciclosporin A, off-label: z.B. Methotrexat, Tacrolimus, Azathioprin, Mycophenolat-Natrium oder Leflunomid) initiiert werden. Falls die Patient:innen unzureichend auf die Therapie mit konventionellen DMARDs ansprechen, können als nächste Therapie-Stufe Biologika angewendet werden.

Einziges zugelassenes Biologikum bei Uveitis ist Adalimumab inklusive seiner Biosimilars. Adalimumab ist ein Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) der subkutan zweiwöchentlich appliziert wird (in den ersten beiden Wochen wöchentlich). Die Therapie von Uveitis anterior bei Kindern und der Uveitis intermedia, posterior und Panuveitis bei Erwachsenen mit Adalimumab führt zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität.^{19,20} Adalimumab ist zur Rezidivprophylaxe bei Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen und bei Uveitis intermedia, posterior und Panuveitis beim Erwachsenen zugelassen. (Quelle: Fachinformation) Vor Therapie mit Adalimumab muss eine Tuberkulose ausgeschlossen werden, auf eine vorliegende Hepatitis-B-Infektion untersucht und ggf. der Impfstatus aufgefrischt werden. Adalimumab darf nicht bei Vorliegen einer schweren Infektion wie Sepsis oder opportunistischen Infektionen oder bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden.²¹

Auch in der Immunologie haben sich Biosimilars hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Versorgungsaspekten bewährt. Neben Adalimumab gibt es je nach Uveitis Unterform Erfahrung mit weiteren Biologika, unter anderem weiteren TNF- α -neutralisierenden Wirkstoffen (Etanercept, Infliximab, Golimumab und Certolizumab pegol), anti-IL6-Rezeptor Antikörpern (Tocilizumab), B-Zell-neutralisierenden Antikörpern (Rituximab), Interferon β -1a und -1b und IL-1-Rezeptor-Antagonisten (Anakinra) bzw. IL-1 Antikörpern (Canakinumab).²²⁻²⁴ **Tabelle 2** gibt hierzu einen umfassenden Überblick. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) hat hilfreiche Merkblätter für behandelnde Ärzt:innen und Therapieinformationsbögen für Patient:innen verfasst, die bei der Therapieplanung und dem Therapiemonitoring unterstützen können (www.dgrh.de).

Auch wenn off-label-Anwendungen in manchen Fällen die letzte Möglichkeit darstellen, um bei einer therapierefraktären Uveitis eine Remission zu erreichen¹⁵, sollte eine systemische off-label-Anwendung stets unter größter Vorsicht erfolgen. Denn trotz sorgfältiger prä-klinischer und klinischer Testung lassen sich die möglichen Nebenwirkungen bei off-label-Anwendung von Biologika nicht sicher vorhersagen und sollten besonders sorgfältig überwacht bzw. ärztlich begleitet werden.¹

Weitere ophthalmologische Anwendungsbereiche von Biologika

Neben den erwähnten Anwendungsbereichen steht darüber hinaus off-label das Biologikum Alteplase (tPA) zur Behandlung der subretinalen Massenblutung bei altersbedingter Makuladegeneration zur Verfügung.^{25,26}

Ausblick

Neben den aufgeführten zugelassenen bzw. bereits im klinischen Einsatz befindlichen Biologika befindet sich aktuell eine Vielzahl weiterer Biologika in Entwicklung: unter anderem die VEGF-Inhibitoren OPT-302, welches gleichzeitig VEGF-C und VEGF-D inhibiert, EYP-1901 (zusätzlich PDGF-Inhibitor; Vorolanib), RC 28 E (zusätzlich Inhibition von Fibroblasten-Wachstumsfaktor) und KSI-301 (anti-VEGF-Antikörper-Biopolymer-Konjugat).²⁷ Des Weiteren befinden sich unter anderem Nesvacumab (anti-angiopoietin 2), IBI302 (Inhibitor von VEGF und dem Komplementsystem) und iSONEP (Sphingosin 1-Phosphat Inhibitor) in Erforschung. Bereits von der FDA, aber noch nicht von der EMA zugelassen wurde das Ranibizumab-Biosimilar Cimerli. Darüber hinaus sind aktuell weitere Biosimilars für Aflibercept (FYB203, ABP-938, KSI-301, SB15) und Bevacizumab (ONS-5010) in Entwicklung.²⁷

Durch neue Biologika stehen uns wahrscheinlich in Kürze auch Behandlungsmöglichkeiten für Erkrankungen, für die es bisher keine Therapie gibt wie die geographische Atrophie (GA) bei AMD, zur Verfügung. In diesem konkreten Fall beruht der aktuell untersuchte therapeutische Ansatz auf einer Inhibierung des Komplementsystems, zum Beispiel mit APL-2 (Pegcetacoplan, bereits von der FDA zugelassen), Avacincaptad pegol, ANX007 und NGM621.

Dies verdeutlicht das enorme Potenzial, das das hochdynamische Feld der Biologika und ihrer Biosimilars für die Augenheilkunde birgt.

Tabelle 1. Biologika gegen VEGF zur intravitrealen Injektion

Biologikum (Wirkstoff)	Originator	Biosimilar(s) mit gleicher Applikationsform	Wirkweise	ophthalm. Zulassung	Off-label Anwendung*
Bevacizumab	Avastin®	-	anti-VEGF Antikörper	-	nAMD, DMÖ, PDR, RVV, CNV, ROP, uveitisches Makulaödem ²⁸
Ranibizumab	Lucentis®	Byooviz®, Ranivisio®, Ximluci®	anti-VEGF-A Antikörper-Fragment	nAMD, DMÖ, PDR, RVV, CNV, ROP	
Aflibercept	Eylea®	-	anti-VEGF-A und anti-PlGF Fusionsprotein	nAMD, DMÖ, RVV, myope CNV, ROP	
Brolucizumab	Beovu®	-	anti-VEGF-A Antikörper-Fragment	nAMD, DMÖ	
Faricimab	Vabysmo®	-	anti-Angiopoietin-2 und anti-VEGF-A Antikörper	nAMD, DMÖ	

CNV = choroidale Neovaskularisation, DMÖ = diabetisches Makulaödem, nAMD = neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration, PDR = proliferative diabetische Retinopathie, PlGF = Plazenta-Wachstumsfaktor, ROP = retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie), RVV = retinaler Venenverschluss, VEGF = vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor);

* entsprechend Stellungnahmen / Leitlinien der Fachgesellschaften Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA) und Retinologische Gesellschaft (RG)^{6,7,11,12,28}

Tabelle 2. Anti-entzündliche Biologika

Biologikum (Wirkstoff)	Originator	Biosimilar(s) mit gleicher Applikationsform	Wirkweise	ophthalm. Zulassung	Off-label Anwendung*
Adalimumab	Humira®	Amgevita®, Amsparity®, Hefiya®, Hulio®, Hukyndra®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Libmyris®, Yuflyma®	anti-TNF- α Antikörper (s.c.)	Erwachsene: Uveitis intermedia, posterior und Panuveitis Kinder: Uveitis anterior	Erwachsene: Uveitis ant.
Etanercept	Enbrel®	Benepali®, Erelzi®, Nepexto®	anti-TNF- α Fusionsprotein (s.c.)	-	Uveitis ant.
Infliximab	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®	anti-TNF- α Antikörper (i.v.)	-	Uveitis ant., int., post.
Golimumab	Simponi®		anti-TNF- α Antikörper (s.c.)	-	Uveitis int., post.
Certolizumab pegol	Cimzia®		anti-TNF- α Antikörper-Fragment (s.c.)	-	Uveitis int., post.
Tocilizumab	RoActemra®		anti-IL6-Rezeptor Antikörper (s.c. / i.v.)	-	Uveitis int., post.
Rituximab	Mabthera®	Blitzima®, Rixathon®, Riximyo®, Ruxience®, Truxima®	anti-CD20 Antikörper (s.c. / i.v.)	-	Uveitis post.
Interferon β -1a	Avonex®, Rebif®		Interferon β -1a (Avonex®: i.m., Rebif®: s.c.)	-	Uveitis int., post.
Interferon β -1b	Betaferon®, Extavia®		Interferon β -1b (s.c.)	-	Uveitis int., post.

Biologikum (Wirkstoff)	Originator	Biosimilar(s) mit gleicher Applikationsform	Wirkweise	ophthalm. Zulassung	Off-label Anwendung*
Anakinra	Kineret®		IL-1-Rezeptor-Antagonist (s.c.)	-	Uveitis int.
Canakinumab	Ilaris®		IL-1- β Antikörper	-	Uveitis int.

vor jeglicher Anwendung eines Biologikums bei Uveitis muss eine infektiöse Genese sicher ausgeschlossen werden; s.c. = subcutane Injektion, i.m. = intramuskuläre Injektion, i.v. = intravenöse Injektion;

* entsprechend Stellungnahmen / Leitlinien der Fachgesellschaften Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA) und Retinologische Gesellschaft (RG)²²⁻²⁴

Korrespondierender Autor:

PD Dr. med. Maximilian W. M. Wintergerst, FEBO,

Augenklinik des Universitätsklinikums Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

Email: maximilian.wintergerst@ukbonn.de | Telefon: 0228 287 15505

Potenzielle Interessenskonflikte:

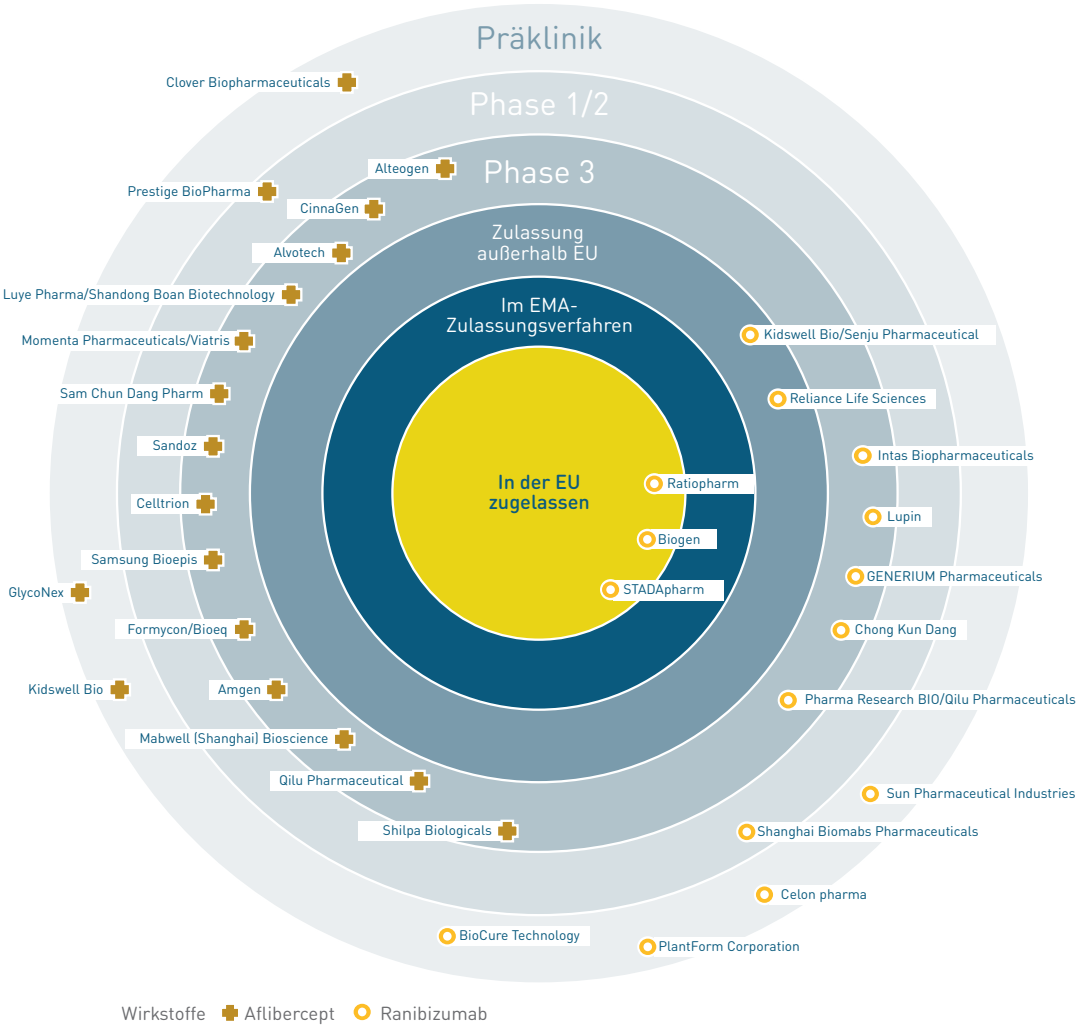
Für die Erstellung dieses Artikels erhielten die Autoren eine Vergütung von Pro Generika.

Referenzen

- Frey, O., Kamradt, T. [Biologics. Magic bullets - magic effects - magic costs? New therapeutics and their effects]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 108, 7-12, doi:10.1007/s00347-010-2255-z (2011).
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden Biosimilars. (Berlin, 2021).
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zulassung von Biosimilars, <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsarten/Zulassung-von-Biosimilars/_node.html> (2023).
- Schellekens, H., Moors, E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nat Biotechnol* 28, 28-31, doi:10.1038/nbt0110-28 (2010).
- Paul-Ehrlich-Institut. Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars, <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html?cms_gts=173922_list%253Dheader_text_sort%252Basc&cms_tabcounter=0> (2023).
- [Anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: Statement of the German Society of Ophthalmology (DOG), the German Retina Society (RG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). Stand 15.10.2022]. *Die Ophthalmologie*, doi:10.1007/s00347-022-01773-6 (2022).
- [Supplementary statement on IVOM drugs for the treatment of diabetic macular edema with foveal involvement : Statement of the German Society of Ophthalmology (DOG), the German Retina Society (RG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). Status 28 October 2022]. *Die Ophthalmologie*, doi:10.1007/s00347-022-01782-5 (2022).
- Chakravarthy, U., Harding, S. P., Rogers, C. A., Downes, S. M., Lotery, A. J., Wordsworth, S., Reeves, B. C. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119, 1399-1411, doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015 (2012).
- Martin, D. F., Maguire, M. G., Ying, G. S., Grunwald, J. E., Fine, S. L., Jaffe, G. J. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 364, 1897-1908, doi:10.1056/NEJMoa1102673 (2011).
- Monés, J., Srivastava, S. K., Jaffe, G. J., Tadayoni, R., Albin, T. A., Kaiser, P. K., Holz, F. G., Korobelnik, J. F., Kim, I. K., Prunte, C., Murray, T. G., Heier, J. S. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolocizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 128, 1050-1059, doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.011 (2021).
- Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the German Retina Society (GRS), and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: Status February 2020. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 118, 31-39, doi:10.1007/s00347-020-01188-1 (2021).
- [Statement of the Professional Association of Ophthalmologists (BVA), the German Ophthalmological Society (DOG) and the Retinological Society (RG) on intravitreal treatment of vision-reducing macular edema by retinal vein occlusion : Treatment strategies, status 24 April 2018]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 115, 842-854, doi:10.1007/s00347-018-0775-0 (2018).
- Novartis Pharma GmbH. Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Fachinformation März 2022 (2022).
- Roche Pharma AG. Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung. Fachinformation September 2022 (2022).
- Pleyer, U. [Biologics in ophthalmology]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 108, 5-6, doi:10.1007/s00347-010-2254-0 (2011).
- Dingerkus, V. L. S., Becker, M. D., Doycheva, D. Biologics in the Treatment of Uveitis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 239, 686-694, doi:10.1055/a-1737-4425 (2022).
- Thomas, A. S. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics. *Current opinion in ophthalmology* 30, 138-150 (2019).
- Imrie, F. R., Dick, A. D. Biologics in the treatment of uveitis. *Current opinion in ophthalmology* 18, 481-486 (2007).
- Biester, S., Deuter, C., Michels, H., Haefner, R., Kuemmerle-Deschner, J., Doycheva, D., Zierhut, M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *The British journal of ophthalmology* 91, 319-324, doi:10.1136/bjo.2006.103721 (2007).
- Jaffe, G. J., Dick, A. D., Brézin, A. P., Nguyen, Q. D., Thorne, J. E., Kestelyn, P., Barisani-Asenbauer, T., Franco, P., Heiligenhaus, A., Scales, D., Chu, D. S., Camez, A., Kwatra, N. V., Song, A. P., Kron, M., Tari, S., Suhler, E. B. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *The New England journal of medicine* 375, 932-943, doi:10.1056/NEJMoa1509852 (2016).
- AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation Juni 2021 (2021).
- BVA und DOG. Uveitis anterior. Leitlinie Nr. 14 (2010).
- [Guidelines nr. 24a intermediate uveitis]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 118, 16-30, doi:10.1007/s00347-020-01171-w (2021).
- [DOG and BVA guideline no. 24b : Noninfectious uveitis posterior]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 114, 1122-1134, doi:10.1007/s00347-017-0582-z (2017).
- van Zeeburg, E. J., van Meurs, J. C. Literature review of recombinant tissue plasminogen activator used for recent-onset submacular hemorrhage displacement in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica. Journal international d'ophthalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde* 229, 1-14, doi:10.1159/000343066 (2013).
- Tranos, P., Tsiropoulos, G. N., Koronis, S., Vakalis, A., Asteriadis, S., Stavrakas, P. Comparison of subretinal versus intravitreal injection of recombinant tissue plasminogen activator with gas for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration: treatment outcomes and brief literature review. *International ophthalmology* 41, 4037-4046, doi:10.1007/s10792-021-01976-x (2021).
- Sarkar, A., Jayesh Sodha, S., Junnuthula, V., Kolimi, P., Dyawanapelly, S. Novel and investigational therapies for wet and dry age-related macular degeneration. *Drug Discovery Today* 27, 2322-2332, doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.04.013 (2022).
- Heiligenhaus, A., Bertram, B., Heinz, C., Krause, L., Pleyer, U., Roider, J., Sauer, S., Thurau, S. [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists for intravitreal treatment of macular edema in uveitis [as of 02. 07. 2014]]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 231, 929-936, doi:10.1055/s-0034-1382893 (2014).

Biosimilars in der Pipeline

Erste Biosimilars sind in der Augenheilkunde bereits in Deutschland verfügbar – weitere werden folgen.



Quelle: Recherche AG Pro Biosimilars für die Wirkstoffe: Aflibercept und Ranibizumab. Stand März 2023. Projekte können mittlerweile eingestellt sein oder andere Studienphasen erreicht haben. Bei zugelassenen Präparaten ist das Unternehmen aufgeführt, das dieses in Deutschland bereits vermarktet oder zukünftig vermarkten könnte.

Überblick: In Deutschland im Verkehr befindliche Biosimilars

Wirkstoff	Handelsname/Firma	Referenzprodukt
Adalimumab	Amgevita®/Amgen	Humira®
Adalimumab	Hukyndra®/STADapharm	Humira®
Adalimumab	Hulio®/Viatrix	Humira®
Adalimumab	Hyrimoz®/Hexal	Humira®
Adalimumab	Idacio®/Fresenius Kabi	Humira®
Adalimumab	Imraldi®/Biogen	Humira®
Adalimumab	Yuflyma®/Celltrion	Humira®
Bevacizumab	Abevmy®/Viatrix	Avastin®
Bevacizumab	Alymsys®/SERVIER	Avastin®
Bevacizumab	Aybintio®/Organon	Avastin®
Bevacizumab	MVASI®/Amgen	Avastin®
Bevacizumab	Oyavas®/STADapharm	Avastin®
Bevacizumab	Vegzelma®/Celltrion	Avastin®
Bevacizumab	Zirabev®/Pfizer	Avastin®
Enoxaparin-Natrium	Crusia®/ratiopharm	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Enoxaparin Becat®/ Laboratorios/ Farmacéuticos ROVI	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Enoxaparin Ledraxen®/Venipharm	Clexane®
Enoxaparin-Natrium	Hepaxane®/ITF Pharma	Clexane®
Epoetin alfa	Abseamed®/Medice	Erypo®
Epoetin alfa	Epoetin alfa Hexal®/Hexal	Erypo®
Epoetin alfa	Inhixa®/Tchdow Pharma Germany	Erypo®
Epoetin zeta	Retacrit®/Pfizer	Erypo®
Epoetin zeta	Silapo®/STADapharm	Erypo®
Etanercept	Benepali®/Biogen	Enbrel®
Etanercept	Erelzi®/Hexal	Enbrel®
Etanercept	Nepexto®/Viatrix	Enbrel®
Filgrastim	Accofil®/Accord	Neupogen®
Filgrastim	Filgrastim Hexal®/Hexal	Neupogen®

Wirkstoff	Handelsname/Firma	Referenzprodukt
Filgrastim	Grastofil®/STADapharm	Neupogen®
Filgrastim	Nivestim®/Pfizer	Neupogen®
Filgrastim	Ratiograstim®/ratiopharm	Neupogen®
Follitropin alfa	Bemfola®/Gedeon Richter	GONAL-f®
Follitropin alfa	Ovaleap®/Theramex	GONAL-f®
Infliximab	Flixabi®/Biogen	Remicade®
Infliximab	Inflectra®/Pfizer	Remicade®
Infliximab	Remsima®/Celltrion	Remicade®
Infliximab	Zessly®/Hexal	Remicade®
Insulin aspart	Insulin aspart Sanofi®/Sanofi	NovoRapid®
Insulin glargin	Abasaglar®/Lilly Deutschland	Lantus®
Insulin glargin	Semglee®/Viatrix	Lantus®
Insulin lispro	Insulin lispro Sanofi®/Sanofi	Humalog®
Pegfilgrastim	Cegfila®/STADapharm	Neulasta®
Pegfilgrastim	Fulphila®/Viatrix	Neulasta®
Pegfilgrastim	Grasustek®/Medac	Neulasta®
Pegfilgrastim	Nyvepria®/Pfizer	Neulasta®
Pegfilgrastim	Pelgraz®/Accord	Neulasta®
Pegfilgrastim	Pelmeg®/Mundipharma	Neulasta®
Pegfilgrastim	Ziextenzo®/Hexal	Neulasta®
Ranibizumab	Byooviz®/Biogen	Lucentis®
Ranibizumab	Ranivisio®/ratiopharm	Lucentis®
Ranibizumab	Ximluci®/STADapharm	Lucentis®
Rituximab	Rixathon®/Hexal	MabThera®
Rituximab	Ruxience®/Pfizer	MabThera®
Rituximab	Truxima®/Celltrion	MabThera®
Somatropin	Omnitrope®/Hexal	Genotropin®
Teriparatid	Livogiva®/Theramex	Forsteo®
Teriparatid	Movymia®/STADapharm	Forsteo®

Wirkstoff	Handelsname/Firma	Referenzprodukt
Teriparatid	Sondelbay®/Accord	Forsteo®
Teriparatid	Terrosa®/Gedeon Richter	Forsteo®
Trastuzumab	Herzuma®/Mundipharma	Herceptin®
Trastuzumab	Kanjinti®/Amgen	Herceptin®
Trastuzumab	Ogivri®/Viatrix	Herceptin®
Trastuzumab	Ontruzant®/Organon	Herceptin®
Trastuzumab	Trazimera®/Pfizer	Herceptin®
Trastuzumab	Zercepac®/Accord	Herceptin®

Stand: April 2023

Alle Angaben ohne Gewähr.

Glossar

Biopharmazeutika

Biopharmazeutika sind moderne, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die neue Behandlungsmöglichkeiten bei schweren und lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie z. B. bei Krebs, Rheuma und Multipler Sklerose, bieten. Im Vergleich zu herkömmlichen chemisch-synthetisierten Arzneimitteln ist die Herstellung biotechnologisch hergestellter Arzneimittel sehr viel komplexer und aufwändiger, da die Produktion in lebenden Organismen (z.B. Zellkulturen bestimmter gentechnisch veränderter Säugetierzellen) erfolgt. Da diese eine biologische Variabilität aufweisen, unterscheiden sich auch die Herstellungs- und Zulassungsverfahren von Biopharmazeutika (und Biosimilars) von denen der chemisch-synthetisch hergestellten Arzneimittel und Generika.

Biosimilars

Biosimilars gehören zu den Biopharmazeutika und sind Nachfolgeprodukte ehemals patentgeschützter biotechnologisch hergestellter Arzneimittel. Biosimilars werden nicht chemisch, sondern mittels lebender Organismen, wie zum Beispiel in bestimmten gentechnisch veränderten Säugetierzellen hergestellt. Alle Biosimilars (und Biopharmazeutika) werden in der EU ausschließlich von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen, bevor sie auf den Markt kommen. Für zugelassene Biosimilars heißt das: Sie sind hinsichtlich ihrer Wirkung mit den Erstanbieterpräparaten absolut gleichwertig und damit eine vollwertige Therapiealternative.

Biosimilarfähig

Ein Wirkstoff ist dann „biosimilarfähig“, wenn der Patentschutz abgelaufen ist und es sowohl patentfreie biopharmazeutische Erstanbieterprodukte (sog. Referenzprodukte) geben kann als auch Biosimilars.

Biosimilarfähiger Markt

So wird das Marktsegment bezeichnet, das nicht mehr patentgeschützte Biopharmazeutika umfasst und somit grundsätzlich für Biosimilars zugänglich ist. Damit ist also nicht nur der Markt zugelassener Biosimilars gemeint, sondern auch diejenigen Wirkstoffe von aus dem Patent gelaufenen Biopharmazeutika, deren Biosimilars sich noch in der Entwicklungsphase befinden und in klinischen Studien getestet werden oder für die noch keine Biosimilars zugelassen sind.

Off-Label-Use

Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt.

Dafür steht die AG Pro Biosimilars

Unsere Arbeitsgemeinschaft ist die Interessenvertretung der Biosimilar-Hersteller in Deutschland und besteht unter dem Dach des Verbands Pro Generika. Unsere Unternehmen sorgen dafür, dass immer mehr Biosimilars auf den Markt kommen und dadurch die Behandlungskosten für die hochpreisigen biopharmazeutischen Wirkstoffe sinken.

Wir engagieren uns in der Politik

Damit Biosimilars ihr Potenzial im Sinne einer bezahlbaren und nachhaltigen Arzneimittelversorgung voll ausschöpfen können, brauchen sie gute ökonomische und politische Rahmenbedingungen. Nur wenn ausreichend Wettbewerber auf den Markt und Biosimilars in die Versorgung kommen, können sie positive Effekte entfalten. Gute politische und ökonomische Bedingungen im Sinne unserer Unternehmen zu erhalten, ist unser Ziel.

Wir bringen alle Akteure zusammen

Wir glauben, dass eine bezahlbare Versorgung sowie der demokratische Zugang aller Patient:innen zu biopharmazeutischen Therapien im Sinne aller Stakeholder ist und stehen stets bereit, wenn es darum geht, Lösungen im Sinne des Gesundheitssystems zu finden. Deshalb bauen wir auf konstruktive Gespräche mit Politik, Krankenkassen, Ärzteschaft, Krankenhäusern, Apotheken und Verbänden.

Wir setzen auf Transparenz und Information

Biosimilars brauchen das Vertrauen von allen für die Versorgung Verantwortlichen. Wir bieten verlässliche Informationen und sehen es als unsere Aufgabe an, Biosimilars bekannter zu machen. Diese Arzneimittelgruppe sorgt für ständig wachsende Einsparungen und ist deshalb für eine gerechte und bezahlbare Arzneimittelversorgung in den letzten Jahren unverzichtbar geworden.

Unterstützer der Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars



accord
Make it better

 **Biogen.**

 **HEALTHCARE
CELLTRION**

 **FRESENIUS
KABI**
caring for life


HEXAL
A Sandoz Brand

 **ORGANON®**


ratiopharm

STADAPHARM
Menschen. Therapien. Perspektiven.

teva

 **VIATRIS**

Impressum

Herausgeber: AG Pro Biosimilars / Pro Generika e.V.
Unter den Linden 32-34 | 10117 Berlin
Tel. +49 [0] 30-81 61 60 9-0 | info@probiosimilars.de
www.probiosimilars.de

Gestaltung: Tack Design, Berlin

