

Biosimilars voor een gezondere gezondheidszorg

Biosimilars worden gezien als een van de belangrijke oplossingen voor de sterk groeiende uitgaven in de medische oncologie. In tegenstelling tot generieke geneesmiddelen, die exacte kopieën zijn van vaak kleine moleculen, gaat het bij biosimilars om complexe moleculen, die veelal moeilijk zijn na te maken. Om gelijkheid met het referentiemiddel te bewaken wordt er in Europa gebruikgemaakt van een registratiesysteem via een biosimilar-procedure. Voor een biosimilar is een zeer hoge mate van overeenstemming met het originele biologische product vereist. Daarnaast is een vergelijkende klinische studie noodzakelijk die de klinische veiligheid en effectiviteit moet aantonen. Inmiddels is de eerste klinische studie met een biosimilar van trastuzumab afgerond, en de verwachting is dat er de komende jaren meer biosimilars van andere oncologische middelen op de markt komen.

Hoe zeer de komst van biosimilars ook wordt toegejuicht, het gebruik ervan roept wel een aantal vragen op. In de klinische studies voor biosimilars van monoklonale antilichamen worden deze middelen meestal gecombineerd met veel toxischer chemotherapie en moet een bescheiden klinisch effect worden gereproduceerd. Dit kan het moeilijk maken om de effectiviteit en veiligheid van de biosimilar ten opzichte van het oorspronkelijke product vast te stellen. Tevens zullen patiënten goede uitleg moeten krijgen, want een patiënt die een respons heeft op een origineel product zal niet snel over willen stappen op een biosimilar. De vraag is: wat zou nu een overweging van doorslaggevende betekenis kunnen zijn in de keuze tussen origineel of biosimilar? Zijn die overwegingen puur financieel van aard? Van trastuzumab is inmiddels ook een subcutane toedieningsvorm beschikbaar. De toediening hiervan kan in toenemende mate in de thuissituatie plaatsvinden, wat

weer andere kosten met zich meebrengt en vooral voor het ziekenhuis goedkoper lijkt. Aan de andere kant is de subcutane variant van trastuzumab wel weer duurder dan de biosimilar die intraveneus wordt toegediend.

De NVMO ondersteunt de komst van biosimilars. Bovendien is het een maatschappelijke verantwoordelijkheid van de beroepsgroep om de kosten van dure geneesmiddelen onder controle te houden. Mogelijk komt met het bespaarde geld door gebruik van biosimilars meer budget voor innovatie beschikbaar, dat weer ten goede zou kunnen komen aan de patiëntenzorg, wat uiteindelijk kan resulteren in winst voor de individuele patiënt.

Redactieraad *Medische Oncologie*
redactie@medischeoncologie.nl

Hoe zeer de komst van biosimilars ook wordt toegejuicht, het gebruik ervan roept wel een aantal vragen op

'EMA-GOEDKEURING VOLDOENDE OM BIOSIMILARS IN NEDERLAND VOOR TE SCHRIJVEN'

Praktijk voorbereiden op komst van biosimilars voor solide tumoren

Afgelopen november gaf de EMA groen licht aan de eerste biosimilar voor de behandeling van solide tumoren. Voor de behandeling van patiënten met HER2-positief mammacarcinoom of maagcarcinoom kunnen artsen hierdoor binnenkort kiezen tussen het 'originele' trastuzumab en de (goedkopere) biosimilar ervan. Dr. Ferry Eskens en prof. dr. Hans Gelderblom geven hun visie op de plaats, rol en introductie van biosimilars in de Nederlandse medische oncologie.

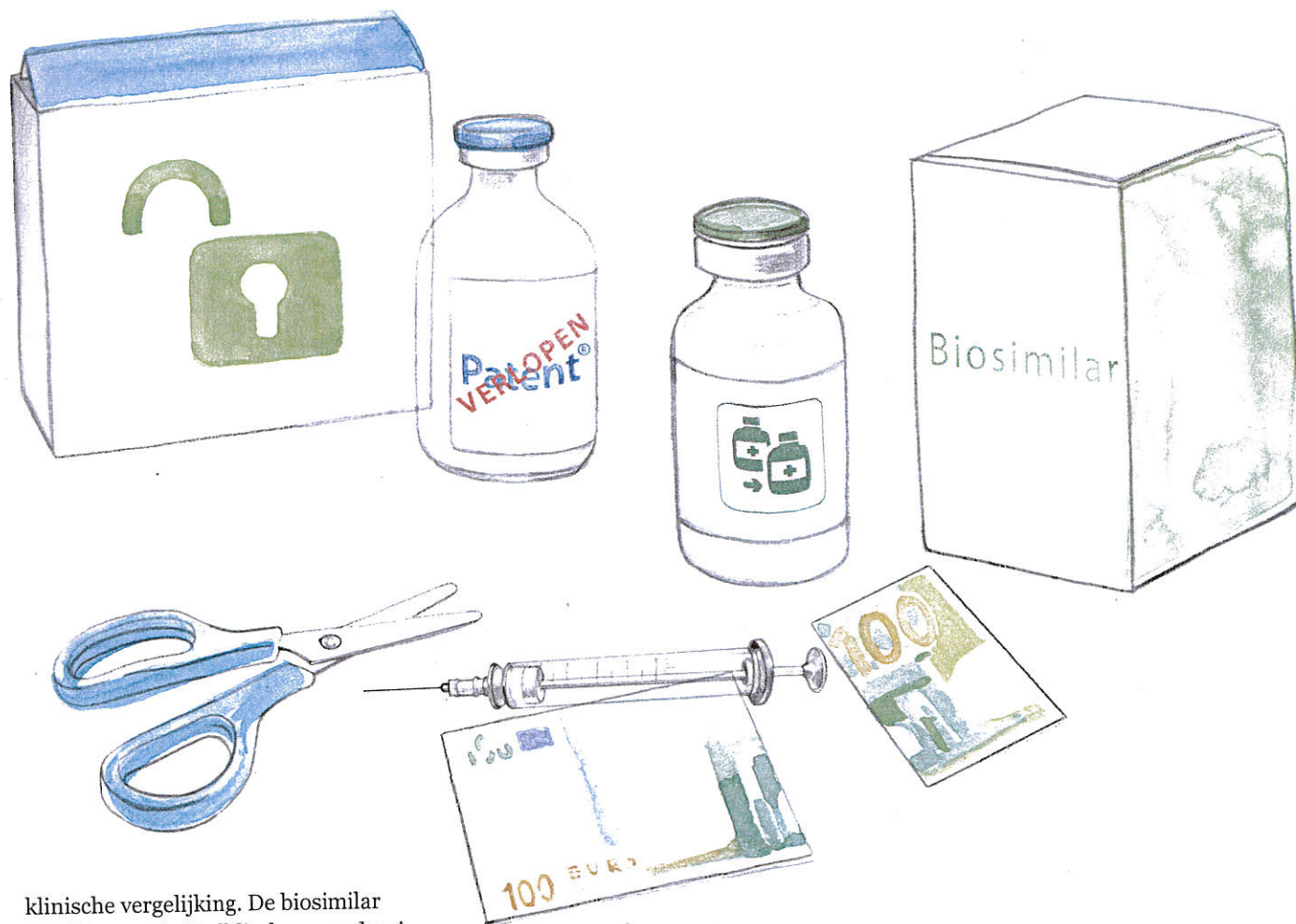
Wat zijn biosimilars ook alweer? Zodra het patent van een geneesmiddel is verlopen, mogen andere firma's het namaken. Deze zogeheten generieke versies zijn vaak (veel) goedkoper dan het origineel doordat in het generieke product geen kosten voor R&D-investeringen hoeven te worden doorberekend. Biosimilars zijn niets meer en niets minder dan kopieën, dus generieke versies, van zogeheten biologische medicijnen, bijvoorbeeld monoklonale antilichamen. Daarbij is het van belang te weten dat biologische medicijnen – anders dan 'gewone' medicijnen – niet het eindresultaat zijn van een reeks chemische bewerkingen van

een grondstof, maar het product van levende cellen. Dat heeft tot gevolg dat biologische medicijnen vanwege natuurlijke biologische variabiliteit en door kleine schommelingen en/of aanpassingen in de kweek- en isolatieomstandigheden altijd al enige variatie vertonen. De EMA ziet erop toe dat aanpassingen in de productieomstandigheden niet van invloed zijn op de klinische effectiviteit van het medicijn. Eskens: 'Zelfs onder volkomen identieke omstandigheden treedt er bij de productie van dergelijke

complexe, biologische moleculen altijd enige variatie op. Met enig gevoel voor drama kun je zeggen dat het trastuzumab dat je nu voorschrijft al een biosimilar is van het trastuzumab dat je een paar jaar geleden of zelfs een maand geleden hebt voorgeschreven. Dat is niet erg – zolang de effectiviteit maar gegarandeerd blijft.'

Verlopen patent

Zoals gezegd, firma's mogen een biosimilar van een biologisch medicijn op de markt brengen zodra het patent van het originele medicijn is verlopen. Daarbij geldt, net als voor de verschillende batches van het originele medicament, dat de biosimilar niet exact hetzelfde is als het origineel, maar er qua effectiviteit (en veiligheid) niet van te onderscheiden is. Vandaar de naam biosimilar. Alvorens toegelaten te worden tot de (Europese) markt moet de biosimilar de beoordelingsprocedure van de EMA succesvol doorlopen. Bij die beoordeling speelt de moleculaire karakterisering van de biosimilar een hoofdrol. Lijkt de biosimilar als molecuul genoeg op het origineel? Indien dat zo is, dan volgt een



klinische vergelijking. De biosimilar wordt in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie vergeleken met het origineel ten aanzien van veiligheid en (feitelijk in beperkte mate) effectiviteit. Indien hierbij geen significante verschillen optreden, krijgt de biosimilar groen licht.

EMA-goedkeuring voldoende

In de Nederlandse oncologische praktijk volgt op de goedkeuring van een nieuw medicijn door de EMA vaak een beoordeling door de NVMO-commissie BOM. 'We hebben al eerder besloten dat dit bij biosimilars niet gaat gebeuren', stelt voorzitter Eskens van de commissie BOM. 'De NVMO en de commissie BOM zijn namelijk van oordeel dat dit niet nodig c.q. zelfs niet mogelijk is. Niet nodig aangezien de commissie BOM zich ook niet buigt over generieke medicijnen. Niet mogelijk aangezien het bij de introductie van biosimilars vooral gaat over veiligheid van het middel en de vergelijkbaarheid met het origineel. Voor het beoordelen van die aspecten van medicijnen heeft de commissie BOM geen mandaat en geen door de NVMO-leden geaccordeerde criteria, zoals we dat wel hebben voor de effectiviteit. We zijn daarom van mening dat goed-

keuring door de EMA voor artsen voldoende is om biosimilars in Nederland voor te kunnen schrijven.'

Goed en goedkoper alternatief

Naast de NVMO hebben ook andere gremia een standpunt geformuleerd ten aanzien van invoering en gebruik van biosimilars. Voorbeelden hiervan zijn de Federatie Medisch Specialisten, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, een vakgebied dat al enkele jaren ervaring heeft met biosimilars. De grote gemene deler in die standpunten is dat biosimilars een goed

(en potentieel goedkoper) alternatief zijn voor de originele medicijnen, dat patiënten dienen te worden voorgelicht over het feit dat zij een biosimilar krijgen en dat bij overstappen van het origineel naar de biosimilar de patiënt adequaat klinisch gemonitord dient te worden.

Kleine kans nocebo-effect

Ten aanzien van de laatste twee punten – voorlichting en monitoring – vinden Eskens en Gelderblom dat dit met aandacht dient te gebeuren. Gelderblom: 'Het is hierbij zoeken naar de juiste balans. Natuurlijk heeft de patiënt recht op correcte voorlichting over zijn of haar →

'Het gaat bij de introductie van biosimilars vooral over veiligheid en niet zozeer om de effectiviteit van het middel'



Dr. F.A.L.M. Eskens is als internist-oncoloog werkzaam in het Erasmus MC Kanker Instituut in Rotterdam. Hij is bestuurslid van de NVMO en voorzitter van de NVMO-commissie BOM.



Prof. dr. A.J. Gelderblom is internist-oncoloog bij het LUMC in Leiden en hoogleraar Interne geneeskunde, in het bijzonder de medische oncologie. Hij is bestuurslid van de Dutch Pharmacology Oncology Group en voormalig NVMO-voorzitter. Tot voor kort was hij bestuurslid van de NVMO.



'Voor het beoordelen van de veiligheid van een medicijn heeft de commissie BOM geen mandaat en geen door de NVMO-leden geaccordeerde criteria'

medicatie. Anderzijds kan het benoemen dat de patiënt een biosimilar krijgt onrust veroorzaken bij die patiënt. Uit de reumatologie is bekend dat er soms zelfs sprake is van een nocebo-effect bij de overstap naar een biosimilar. Patiënten reageren dan minder goed op de biosimilar dan op het origineel als gevolg van negatieve verwachtingen. Goede, gebalanceerde uitleg is dus nodig. Ik acht overigens de kans op een nocebo-effect binnen de medische oncologie kleiner dan binnen de reumatologie. In de medische oncologie zijn de uitkomsten van de behandeling met zeer harde uitkomstmaten zichtbaar te maken.' Eskens: 'Als we nu een generieke versie van een medicijn voorschrijven, dan melden we dat niet expliciet aan de patiënt. Je noemt de stofnaam en daarop moeten we overigens ook voorschrijven. Ik neem dus aan dat we straks tegen de patiënt met een HER2-positief maagcarcinoom of mammacarcinoom zeggen dat hij of zij een behandeling krijgt met trastuzumab zonder daarbij te melden of het om het origineel gaat of de biosimilar. Anderzijds lijkt het me logisch dat je bij een patiënt die het onderwerp zelf aankaart of ernaar vraagt, wel vertelt dat het om een biosimilar gaat.' Gelderblom: 'Anders dan in de reumatologie zal overstappen van origineel naar biosimilar in de medische

oncologie niet zo vaak spelen. De behandelduur is in de medische oncologie nu eenmaal veel korter dan in de reumatologie.' Eskens: 'Maar een patiënt die net is gestart met trastuzumab kan desgevraagd en desgewenst natuurlijk wel overstappen op de biosimilar.' Ook ten aanzien van de gewenste adequate klinische monitoring is behoedzaamheid op zijn plaats. Eskens: 'Je moet uiteraard iedere patiënt bij wie je een nieuwe behandeling start adequaat monitoren. Uitgebreider monitoren in geval van een biosimilar lijkt me ongewenst en onnodig. Dit roept immers de suggestie op dat de biosimilar toch niet helemaal hetzelfde effect of dezelfde veiligheid zal hebben als het origineel.' Gelderblom: 'Het is trouwens ook niet de bedoeling – en zeker niet zinvol – om in geval van progressie op een biosimilar alsnog een behandeling met het origineel te starten.'

Prijs nog niet bekend

Kortom: Nederlandse internist-oncologen kunnen in de loop van 2018 bij een behandeling met trastuzumab kiezen tussen het originele product of de EMA-goedgekeurde biosimilar. En daar zal het niet bij blijven. Inmiddels heeft het CHMP van de EMA ook voor een tweede biosimilar van trastuzumab en voor een biosimilar van bevacizumab positieve adviezen gegeven. Om een biosimilar in het eigen ziekenhuis te kunnen gaan voorschrijven zijn enige voorbereidende stappen nodig, stellen Gelderblom en Eskens. 'Als je als afdeling Medische Oncologie besluit een biosimilar te gaan

voorschrijven, moet je daarover natuurlijk wel overleggen met de diverse belanghebbenden', legt Gelderblom uit. 'Je moet het eerst aankaarten in de geneesmiddelencommissie van je ziekenhuis. Daarnaast is het belangrijk dat de apotheek ervan op de hoogte is; evenals de verpleging. Immers: ook zij dienen te weten dat trastuzumab straks uit een andere ampul met een ander etiket komt.' Eskens: 'Daarbij wil ik benadrukken dat de keuze tussen gebruik van een biosimilar of origineel, zoals bij iedere behandeling, uiteindelijk bij de behandelbaar moet liggen. Hoewel ik me kan voorstellen dat in de praktijk de financiële afdeling en de zorgverzekeraars op gegeven moment wel over de schouder staan mee te kijken.' Want daar is het uiteindelijk natuurlijk allemaal om te doen. Biosimilars zijn, net als generieke geneesmiddelen, veel goedkoper dan de originele medicatie. Gelderblom: 'Om die reden is de NVMO voorstander van het voorschrijven van biosimilars. Hoeveel besparing de biosimilar voor trastuzumab gaat opleveren, is echter nog niet te zeggen. De prijs van de biosimilar is nog niet bekend. Maar we verwachten dat de prijs substantieel lager zal komen te liggen dan die van het origineel.' ←

VRAGEN VOOR DE MEDISCHE ONCOLOGIE BEANTWOORD

Wat iedere internist-oncoloog moet weten over biosimilars

Van een aantal oncologische geneesmiddelen – waaronder monoklonale antilichamen – is de marktexclusiviteit verlopen of gaat deze binnenkort verlopen. Dat biedt ruimte voor de introductie van biosimilars. Biosimilars in de oncologie zijn niet nieuw; denk aan epoëtine en filgrastim. Toch is het oncologische veld nog relatief onbekend met het fenomeen en roept de komst van nieuwe biosimilars vragen op. Dit artikel beoogt antwoord te geven op een aantal relevante vragen.

Hoe wordt een biosimilar gemaakt?

Het maken van een biosimilar begint met het zorgvuldig analyseren en karakteriseren van het oorspronkelijke product (het referentiegeneesmiddel). Men koopt 10 tot 20 verschillende batches van het referentiegeneesmiddel. Daarvan wordt de aminozuurvolgorde bepaald en wordt precies vastgelegd hoe het molecuul in 3 dimensies is opgebouwd. Dat moet gebeuren met een groot aantal batches omdat er bij biologische geneesmiddelen altijd enige variatie in de samenstelling zit. De fabrikant van de biosimilar stelt vervolgens de kritieke kwaliteitseigenschappen vast die bepalend zijn voor werking en bijwerkingen (zoals immunogeniciteit) en welke natuurlijke variatie daarin voorkomt. De biosimilar moet binnen diezelfde variatiegrenzen blijven. Als die eigenschappen zijn bepaald, wordt de aminozuursequentie gekloneerd in een productiecel die vervolgens wordt opgekweekt. Dan volgt een uitvoerig proces van vermeerderen en selecteren van de beste productiecellen wat betreft gelijkheid met het origineel en opbrengst.

Hoe wordt een biosimilar getest?

De gelijkheid met het referentiegeneesmiddel wordt in eerste instantie uitgezocht met laboratoriumtechnieken, zoals massaspectrometrie en in-vitrotestmodellen. Het gaat hierbij soms om meer dan 50 verschillende analysetechnieken om de gelijkheid aan te tonen. Als de biosimilar met chemische/farmacologische en in-vitrotechnieken nagenoeg identiek is bevonden, volgt er proefdieronderzoek. Als ook deze tests goed zijn verlopen, kan de stap worden gemaakt naar onderzoek bij mensen. Dat is altijd eerst een

vergelijkend *first-in-man*-onderzoek om aan te tonen dat er geen verschillen zijn in farmacokinetiek (blootstelling) tussen biosimilar en referentieproduct. In dat onderzoek worden vaak ook al farmacodynamische aspecten gemeten, waaronder nevenwerkingen zoals immuunreacties en antilichavorming. Omdat daarna bekend is dat het biosimilar-molecuul in feite hetzelfde werkt als het origineel, is er geen fase II-onderzoek nodig: men gaat er vanuit dat de dosis-effectrelaties van beide moleculen vergelijkbaar zijn.

Dan volgt een ultieme test bij patiënten: gedragen beide moleculen zich bij patiënten ook op dezelfde manier? Dat onderzoek wordt gedaan bij patiënten en indicaties die het meest gevoelig zijn om verschillen op te pikken. Daarbij kunnen we denken aan onder andere zo stabiel mogelijke ziekte, een zo homogeen mogelijke populatie en een intrinsiek groot behandel-effect. Dat onderzoek is dus niet bedoeld om werkzaamheid aan te tonen (dat is immers al bekend), maar om aan te tonen dat werkzaamheid en veiligheid van de biosimilar niet in klinisch relevante mate verschillen van het origineel.¹

Welke rol speelt het EPAR, het verslag van de wetenschappelijke beoordeling, bij een biosimilar?

Al die onderzoekresultaten worden door de EMA-dossierbeoordelaars gedetailleerd geanalyseerd en becommentarieerd in het *European Public Assessment Report (EPAR)*. Dat is een samenvatting van het wetenschappelijke oordeel van de EMA over het complete registratiedossier en is meer dan een bijsluiting en daardoor ook veel omvangrijker.² Het EPAR is voor elk nieuw geneesmiddel de ultieme informatiebron en gaat veel verder



Prof. dr. A.G. Vullo is ziekenhuisapotheker en farmacoloog bij het Erasmus MC in Rotterdam en hoogleraar Ziekenhuisfarmacie en praktische farmacotherapie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Daarnaast is hij honorair hoogleraar aan de KU Leuven. Hij is gespecialiseerd in biosimilars en een van de drijvende krachten achter de Initiatiefgroep Biosimilars Nederland.

dan *peer review* in een wetenschappelijk tijdschrift. Het *EPAR* is onmisbaar om te leren wat er in het onderzoek naar een biosimilar allemaal is gedaan. Een oordeel vellen over een biosimilar zonder het *EPAR* te hebben gelezen is eigenlijk niet mogelijk omdat veel informatie die niet openbaar bekend is wel wordt behandeld in het *EPAR*.

In het *EPAR* leggen de beoordelaars – zoals bij elk geneesmiddel – ook uit welke onzekerheden er bestaan over werkzaamheid en veiligheid. Daar worden dan speciale afspraken over gemaakt met de fabrikant voor vervolgonderzoek. Dat gebeurt in de vorm van een risicomanagementplan. Zoals bij alle nieuwe geneesmiddelen volgt er na registratie in een farmacovigilantieprogramma nog nader onderzoek naar zeldzame bijwerkingen.³

Zijn er specifieke bijwerkingen van biosimilars?

Het is bekend dat biologische geneesmiddelen immunogeen kunnen zijn. Het optreden van deze bijwerking verschilt per molecuul. Verschillen met het referentieproduct kunnen pas worden gedetecteerd in een grotere patiëntenpopulatie en na langer gebruik. Daarom eist de EMA bij elk nieuw geneesmiddel – en dus ook bij biosimilars – dat dit actief wordt vervolgd na markttoelating. De voorwaarden daarvoor liggen vast in het zogeheten risicomanagementplan (zie voorgaande vraag) dat bij registratie wordt afgesproken. Daarvoor is het van belang dat op patiëntniveau goed wordt vastgelegd met welk preparaat de patiënt wordt behandeld (registratie merknaam en zo mogelijk ook batchnummer). Dat wijkt in principe niet af van de manier waarop in Nederland de behandeling van patiënten wordt gedocumenteerd.

Welke biosimilars zijn beschikbaar binnen de oncologie?

Op dit moment zijn er in Europa twee biosimilars beschikbaar voor de behandeling van oncologische en hematologische aandoeningen: biosimilars van respectievelijk trastuzumab

Biosimilars voldoen, net als alle andere (biologische) geneesmiddelen, aan dezelfde strenge toelatingseisen van EMA en CBG

(Herceptin) en rituximab (Mabthera).⁴ Enkele biosimilars zijn in de laatste fase van *clinical trials*. De EMA heeft in september 2016 een positief advies gegeven voor Ontruzant; een biosimilar-kandidaat voor trastuzumab. Naar verwachting zullen er in de loop van 2018 4 à 5 biosimilars van trastuzumab beschikbaar komen. Van bevacizumab is inmiddels ook een biosimilar geregistreerd (ABP 215, Mvasi), maar deze is nog niet verkrijgbaar op de markt omdat er nog onduidelijkheid is wanneer de marktexclusiviteit van Avastin verloopt.⁵ Biosimilars van infliximab kunnen worden ingezet bij de behandeling van bijwerkingen van immunotherapie.

Wat is er bekend over indicatie-extrapolatie voor biosimilars?

Artsen zijn gewend naar de resultaten van klinisch geneesmiddelenonderzoek te kijken om de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel te beoordelen. Een biosimilar wordt echter in hoofdzaak beoordeeld op vergelijkbaarheid van structurele en functionele karakteristieken. Het patiëntenonderzoek wordt gedaan bij een indicatie en met eindpunten die het gevoeligst zijn om verschillen met het referentieproduct te detecteren. Als de biosimilar deze test doorstaat, kan er veilig van uit worden gegaan dat de biosimilar bij dezelfde indicaties kan worden gebruikt als het referentiegeneesmiddel. Extrapolatie van indicaties moet zijn gebaseerd op degelijke en objectieve wetenschappelijke criteria.⁶ Enkele uitgangspunten daarbij zijn dat het werkingsmechanisme en aangrijpingspunt bij de te extrapoleren indicaties hetzelfde zijn en dat er bij de te extrapoleren indicaties geen afwijkende toxiciteit is. De door de EMA gehanteerde criteria staan samengevat in tabel 1 in referentie 6. Als extrapolatie is toegestaan door de regulerende instanties (EMA, CBG), dan is de onderbouwende informatie daarvoor opgenomen in het *EPAR*.

Moet er bij een biosimilar extra worden gemonitord?

De Europese Unie heeft in 2010 al regelgeving ingesteld dat bij gebruik van biologische geneesmiddelen (zowel bij oorspronkelijke merkproduct als biosimilar) een aantal gegevens dient te worden vastgelegd: per patiënt en per behandeling moeten de merknamen, inclusief batchnummer, worden genoteerd.⁷ Ziekenhuizen zijn bezig hun systemen daarvoor op orde te brengen. Dit gaat waarschijnlijk gelijk op met de invoering →

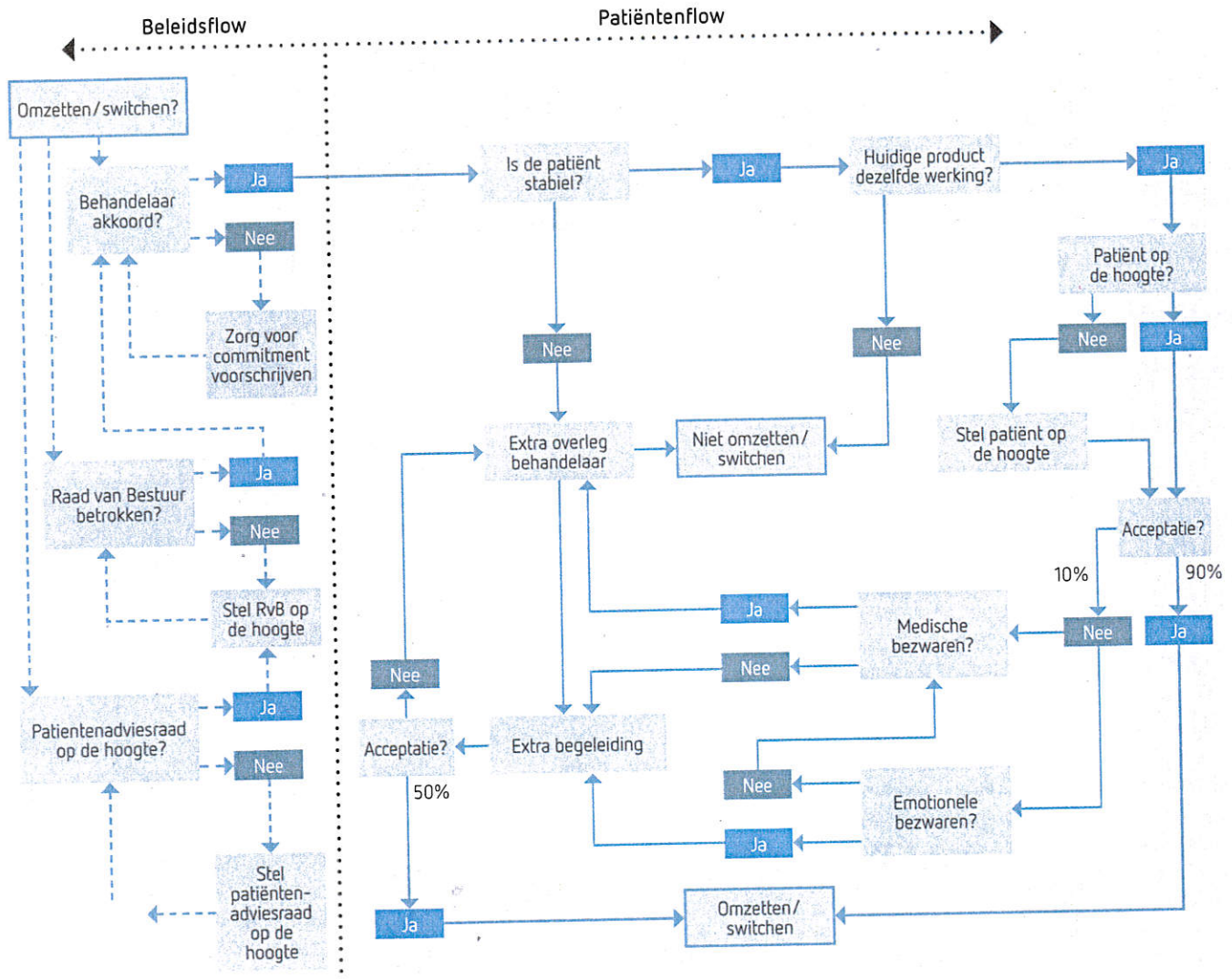
KERNBOODSCHAPPEN

- In de oncologie is er al jaren ervaring met biosimilars (epoëtine, filgrastim).
- Biosimilars voldoen, net als alle andere (biologische) geneesmiddelen, aan dezelfde strenge toelatingseisen van EMA en CBG.
- Als EMA en CBG een nieuw geneesmiddel accepteren en het wetenschappelijk verslag van die beoordeling (*EPAR*) beschikbaar is, dan kan dit medicament worden toegepast in de oncologische praktijk.
- Biosimilars bieden een hoogwaardig alternatief tegen lagere kosten.
- De implementatie van biosimilars in de praktijk vraagt om zorgvuldige aanpak en goede communicatie met alle betrokkenen.



Dr. F.A.L.M. Eskens is als internist-oncoloog werkzaam in het Erasmus MC Kanker Instituut in Rotterdam. Hij is bestuurslid van de NVMO en voorzitter van de NVMO-commissie BOM.

OMZETMODEL VOOR BIOSIMILAR



Stroomdiagram waarmee de implementatie van biosimilars in een ziekenhuis kan worden voorbereid (gebaseerd op: NVZA Toolbox Biosimilars 2017).

van de richtlijn die het afleveren van vervalsingen van geneesmiddelen moet tegengaan (2019-2020).

Welke criteria te hanteren bij de keuze voor een biosimilar?

Door de komst van biosimilars ontstaat voor artsen meer keuzes ten aanzien van toe te passen geneesmiddelen. Voor een zorgvuldige en succesvolle implementatie van biosimilars heeft de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) samen met de Federatie Medisch Specialisten (FMS) een *Toolbox Biosimilars* ontwikkeld.⁸ Deze toolbox helpt zorgprofessionals in het ziekenhuis om het gebruik van biosimilars zorgvuldig en op transparante wijze te implementeren. De toolbox bestaat uit twee delen. Het eerste deel beschrijft de inhoudelijke en wetenschappelijke aspecten van biosimilars. Het tweede deel betreft een praktische handreiking voor implementatie in het ziekenhuis. Zo bevat de toolbox een

stroomdiagram waarmee de implementatie van biosimilars in een ziekenhuis kan worden voorbereid (zie figuur hierboven). De toolbox adviseert niet over de wijze waarop wordt gekozen voor een specifieke biosimilar. Boone en collega's formuleren 10 selectiecriteria voor (ziekenhuis)apothekers en artsen om biosimilars te evalueren en een keuze te maken voor het formulier.⁹ Ofschoon biosimilars allemaal verwijzen naar hetzelfde referentieproduct, zijn er verschillen in de manier waarop ze zijn onderzocht. Ook kunnen er praktische verschillen zijn, zoals de houdbaarheid na oplossen, die relevant kunnen zijn in bepaalde situaties.

Intraveneuze of subcutane toediening?

Van trastuzumab en rituximab zijn subcutane toedieningsvormen beschikbaar gekomen. Toediening daarvan kan efficiënter en in toenemende mate in de thuisituatie plaats-



Prof. dr. A.J. Gelderblom is internist-oncoloog bij het LUMC in Leiden en hoogleraar Interne geneeskunde, in het bijzonder de medische oncologie. Hij is bestuurslid van de Dutch Pharmacology Oncology Group en voormalig NVMO-voorzitter. Tot voor kort was hij bestuurslid van de NVMO en lid van de NVMO-commissie BOM.

vinden. De kostenverhoudingen komen daardoor anders te liggen. Voor biosimilars is deze toedieningswijze op dit moment nog niet mogelijk. Dat betekent dat onder andere kosten voor het gereedmaken door de apotheek en voor stoeltijd (inclusief verpleegkundig personeel) op de dagbehandeling/polikliniek voorlopig nog wel aan de orde zijn.

Een ander punt van aandacht is de inloopsnelheid van het infuus. Door de grote ervaring met het referentiegeneesmiddel laten de meeste ziekenhuizen dit infuus sneller inlopen dan in de bijsluiters staat. Die praktijk is onderbouwd met onderzoek. Voor biosimilars zijn hierover, uiteraard, nog geen gegevens bekend. De momenteel geregistreerde intraveneus en ook subcutaan toe te dienen middelen kunnen door een toedien-service thuis worden toegediend, en veel ziekenhuizen hebben momenteel pilots hiermee opgestart of deze lopen reeds. Voor deze thuisdienst worden uiteraard kosten in rekening gebracht. Tot slot verschillen de vergoedingen per ziektekostenverzekeraar. Ziekenhuizen maken hier dan ook strategische keuzes in. Simpelweg voor het goedkoopste product gaan blijkt niet altijd de verstandigste keuze.

Waar is onafhankelijke informatie over biosimilars te vinden?

Op de website www.gabionline.net van het onafhankelijke Generics and Biosimilars Initiative (GABI) is veel informatie over generieke geneesmiddelen en biosimilars te vinden. GABI geeft ook het peer-reviewed wetenschappelijke tijdschrift *Generics and Biosimilars Initiative Journal* uit (www.gabi-journal.net). Verder heeft Medicines for Europe in één document alle belangrijke sleutelpublicaties over biosimilars verzameld.¹⁰

In Nederland is in 2013 de onafhankelijke Initiatiefgroep Biosimilars Nederland opgericht, die wordt gedragen door wetenschappers, zorgverleners, zorgverzekeraars en patiënten. Biosimilars Nederland geeft maandelijks een nieuwsbrief uit en organiseert jaarlijks het *Nationaal Biosimilar Symposium*.¹¹ In 2018 zal het symposium in het teken staan van introductie en toepassing van biosimilars in de oncologie en de hematologie. Kijk voor meer informatie over het symposium, dat op 12 april 2018 in De Doelen in Rotterdam zal plaatsvinden, op www.biosimilars-nederland.nl.

Wat zijn de financiële voordelen van oncologische biosimilars?

Het verlopen van patenten heeft een grote invloed op de uitgaven aan geneesmiddelen. Nu het patent op Glivec (imatinib) is verlopen, zijn de medicijnkosten voor dit middel – in 2016 nog bijna 40 miljoen euro – door marktwerking met merkloze middelen ongeveer 90 procent gedaald. Volgens de *NZA Monitor Geneesmiddelen in de Medisch Specialistische Zorg* (december 2017) bedragen in Nederland de medicijnkosten voor trastuzumab (Herceptin), rituximab (Mabthera) en bevacizumab (Avastin) circa 200 miljoen euro. Omzetting naar biosimilars kan hierop een besparing van 40 tot 60 procent of

meer betekenen, hetgeen ongeveer 100 miljoen euro zou betekenen. Zie voor een uitgebreide discussie over dit onderwerp publicaties uit 2017 van achtereenvolgens Wilking, Simoens en Lopes en collega's.¹²⁻¹⁴

Conclusie

Biosimilars zijn gelijkwaardige alternatieven voor bestaande innovatieve biologische geneesmiddelen. Ze worden ontwikkeld volgens een ander model dan innovatieve geneesmiddelen, maar op dezelfde strenge wijze als ieder ander geneesmiddel voor markttoelating beoordeeld door EMA en CBG. Daardoor kunnen biosimilars zonder voorbehoud worden gebruikt in de patiëntenzorg. Bij het starten of omzetten van patiënten op een biosimilar dient zorgvuldigheid in acht te worden genomen qua informatie en administratie. Biosimilars zijn een veilige en verantwoorde weg naar significante besparingen in de uitgaven van geneesmiddelen, waarbij er geen verlies optreedt in kwaliteit van zorg. ←

Referenties

- 1 Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(5):649-59.
- 2 Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111-7.
- 3 Kurki P, Aerts L van, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017;31(2):83-91.
- 4 Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2017;1(6):e000142.
- 5 Rosen, LS, Jacobs, IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. *Target Oncol* 2017;12(5):599-610.
- 6 Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-6.
- 7 EU Directive 2001/83/EC, p84, Art. 102, led e, A, amended by Directive 2010/84/EU.
- 8 NVZA Toolbox Biosimilars. Een praktische handleiding voor succesvolle implementatie van biosimilars in de medisch specialistische zorg. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), april 2017 (www.nvza.nl). Zie ook: www.demedischspecialist.nl/onderwerp/biosimilars.
- 9 Boone N, Kuy H van der, Scott M, et al. How to select a biosimilar? *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:275-86.
- 10 Reading List | Biosimilars Medicines. Medicines for Europe, 31 augustus 2016 (www.medicinesforeurope.com).
- 11 Laar EG van. Verslag Tweede Nationaal IBN Biosimilar Symposium. *Ned Tijdschr Reum* 2017;1:8-12.
- 12 Wilking N, Lopes G, Meier K, et al. Can we continue to afford access to cancer treatment? *European Oncology & Haematology* 2017;13(2):114-9.
- 13 Simoens S, Harten W van, Lopes G, et al. What happens when the cost of cancer care becomes unsustainable? *European Oncology & Haematology* 2017;13(2):108-13.
- 14 Lopes G, Vulto A, Wilking N, et al. Potential solutions for sustaining the costs of cancer drugs. *European Oncology & Haematology*, 2017;13(2):102-7.