

# Vragen en antwoorden over biosimilar geneesmiddelen

## **Wat is een biosimilar geneesmiddel?**

Een biosimilar is een geneesmiddel dat zo is ontwikkeld dat het gelijkwaardig is met een bestaand biologisch geneesmiddel (het 'referentiegeneesmiddel'). Biosimilars zijn niet hetzelfde als generieke geneesmiddelen. Die hebben een eenvoudiger chemische structuur en worden beschouwd als identiek aan het zogenaamde referentiegeneesmiddel.

## **Biosimilar geneesmiddelen zijn niet identiek**

De werkzame stof van een biosimilar en die van het referentiegeneesmiddel zijn in beginsel dezelfde biologische stof. Toch kan er sprake kan zijn van kleine verschillen als gevolg van de complexe aard ervan en de gehanteerde productiemethoden.

Omdat biosimilar geneesmiddelen niet identiek zijn aan het innovator product, wordt elk biosimilar geneesmiddel apart beoordeeld. Net als voor alle andere geneesmiddelen moet ook voor een biosimilar geneesmiddel een handelsvergunning verkregen worden voordat het in de handel gebracht kan worden.

Het belangrijkste onderdeel van de beoordeling is een vergelijking tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel. Daarmee moet worden aangetoond dat er geen sprake is van significante verschillen in kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. De veiligheid van biosimilar geneesmiddelen wordt na de toelating – net als alle geneesmiddelen - voortdurend door de gaten gehouden middels geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie).

## **Stapt uw patiënt over van het ene naar het andere biologisch geneesmiddel?**

Als een patiënt overstapt van het ene naar een ander biologisch geneesmiddel moet dit zorgvuldig gemonitord worden door de behandelend arts. Dit geldt voor zowel innovator producten als voor de uitwisseling tussen innovator product en biosimilar en tussen biosimilars. Lees hiervoor het CBG-standpunt over het uitwisselen van biosimilar geneesmiddelen (31 maart 2015).

## **Wat is een biologisch geneesmiddel?**

Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel waarvan de werkzame stof vervaardigd is door of afkomstig is van een levend organisme. Insuline bijvoorbeeld kan geproduceerd worden door een levend organisme (zoals een bacterie of een gist) dat voorzien werd van een gen dat de productie van insuline mogelijk maakt.

Hoe wordt een biosimilar geneesmiddel beoordeeld?

Biologische geneesmiddelen worden bereid door gebruik te maken van levende, biologische, systemen. Inherent aan de aard van biologische producten en hun productieproces is heterogeniteit. Bovendien is het proces (en dus het eindproduct) erg gevoelig voor wijzigingen in het productieproces (bereiding, zuivering, formulering, etc.).

Twee onafhankelijk ontwikkelde productieprocessen voor hetzelfde biologische geneesmiddel kunnen dus leiden tot gelijkwaardige (soortgelijke), maar nooit identieke geneesmiddelen. Een

biosimilar geneesmiddel zal dus nagenoeg steeds verschillen vertonen ten opzichte van het innovator product. Dit geldt echter ook voor twee biologische referentiegeneesmiddelen die eenzelfde werkzaam bestanddeel bevatten.

Omdat het biologische referentiegeneesmiddel al enkele jaren op de markt is, is er informatie beschikbaar die niet opnieuw vergaard hoeft te worden. In de wetgeving worden de onderzoeken omschreven die uitgevoerd moeten worden om aan te tonen dat het biosimilar geneesmiddel net zo veilig en effectief is als het innovator product. Deze onderzoeken worden stapsgewijs uitgevoerd, te beginnen met een vergelijking van de kwaliteit en de consistentie van het geneesmiddel en van het productieproces. Er wordt ook vergelijkend onderzoek gedaan naar de veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelen. Deze onderzoeken moeten aantonen dat er geen verschillen van betekenis zijn tussen de veiligheid en de werkzaamheid van het biosimilar geneesmiddel en het innovator product.

Wanneer het biologisch referentiegeneesmiddel bij verschillende aandoeningen wordt toegepast, dan moeten de werkzaamheid en de veiligheid van het biosimilar geneesmiddel voor elke aandoening worden aangetoond. Dit kan door per indicatie een klinische studie uit te voeren, maar het is ook mogelijk dat met een goede onderbouwing wordt aangetoond dat een studie met de ene aandoening ook werkzaamheid en veiligheid aantoont voor de andere aandoening.

Een beschrijving van de uitgevoerde studies staat in het openbare beoordelingsrapport van het biosimilar geneesmiddel. Dit openbare beoordelingsrapport is gepubliceerd op de website van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA). In rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) staat vermeld of een geneesmiddel een biosimilar geneesmiddel is. Bij een biosimilar geneesmiddel staan in rubriek 5.1 van de SmPC de studies beschreven die met het referentiegeneesmiddel zijn uitgevoerd.

Biosimilar geneesmiddelen worden geproduceerd volgens dezelfde kwaliteitsnormen die voor alle andere geneesmiddelen gelden.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) voert, net als bij alle andere geneesmiddelen, tevens periodieke inspecties uit op de productielocatie(s).

### **Hoe wordt een biosimilar geneesmiddel toegelaten?**

Net als voor alle andere geneesmiddelen moet ook voor een biosimilar geneesmiddel een vergunning verkregen worden voordat het in de handel gebracht kan worden. De vergunning voor het in de handel brengen wordt afgegeven nadat het Europese wetenschappelijk comité CHMP waarin het CBG is vertegenwoordigd, de werkzaamheid, de veiligheid en de kwaliteit van het geneesmiddel wetenschappelijk beoordeeld heeft.

### **Worden de werkzaamheid en de bijwerkingen van biosimilar geneesmiddelen na toelating voortdurend gecontroleerd?**

De veiligheid van alle geneesmiddelen, ook van biosimilar geneesmiddelen, wordt na de toelating voortdurend gecontroleerd. Elk bedrijf moet een systeem invoeren waarmee de veiligheid van de in de handel gebrachte producten gecontroleerd wordt. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) kan dit systeem ook inspecteren.

Het is bekend dat biologische geneesmiddelen immunogeen (immuuniteit veroorzakend) kunnen zijn, en dit kan impact hebben op de veiligheid en werkzaamheid van het product. Het is echter moeilijk, zo niet onmogelijk, om de potentiële immunogeniteit te voorspellen op basis van niet-klinische studies. Deze relatief zeldzame, maar ernstige bijwerkingen kunnen bovendien pas gedetecteerd worden in een grotere patiëntenpopulatie en na langer gebruik. Extrapolatie op basis van de gegevens van het innovator product is uiteraard ook niet mogelijk. Voor biosimilars vraagt de CHMP gewoonlijk 1-jaar immunogeniteitsgegevens voordat de handelsvergunning wordt afgegeven.

Daarom is het van belang om voor biosimilar geneesmiddelen, net zoals voor iedere nieuw geneesmiddel, een Risk Management Plan op te stellen en een adequate geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie) mogelijk te maken door ook de traceerbaarheid (welke patiënt heeft welk geneesmiddel ontvangen op welk ogenblik) volledig te garanderen.

Als er specifieke waarschuwingen in acht genomen moeten worden bij het gebruik van het innovator product, dan zullen deze in het algemeen ook gelden voor het biosimilar geneesmiddel.

In geval een bijwerking wordt ervaren tijdens het gebruik dan kan dit gemeld worden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Hierbij is het van groot belang dat zo veel mogelijk gegevens worden ingevuld m.b.t. het gebruikte product.

### **Kunnen biosimilar geneesmiddelen uitgewisseld worden?**

Van biosimilars is aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van een innovator biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. In 2010 heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een positie ingenomen over biosimilars. Op dat moment was het CBG van oordeel dat patiënten zo veel mogelijk op een biologisch geneesmiddel moesten worden gehouden als ze daar klinisch goed op reageerden.

Op basis van zorgvuldige bestudering van de meest recente literatuur en ervaringen met de beoordeling van biosimilars, vindt het CBG dat strikte voorbehoud niet meer valide. Er is voldoende grond om biosimilars zorgvuldig en onder voorwaarden in te zetten in de klinische praktijk. Die voorwaarden zijn echter wel essentieel.

Uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier innovator producten of biosimilar geneesmiddelen betreft) is mogelijk, echter uitsluitend indien er adequate klinische monitoring plaatsvindt en de patiënt goed wordt geïnformeerd.

Het CBG heeft zijn standpunt over biosimilars dan ook als volgt vastgesteld:

- Nieuwe patiënten kunnen zonder meer met een biosimilar behandeld worden.
- Ongecontroleerde uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier innovator producten of biosimilar geneesmiddelen betreft) moet worden vermeden. Dit wil zeggen dat een patiënt adequaat klinisch gemonitord wordt en duidelijke instructies moet krijgen.
- Wanneer een patiënt met een biologisch geneesmiddel wordt behandeld, moet in het patiëntendossier op detailniveau (product en batch) informatie worden vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is.

Het CBG benadrukt de noodzaak dat de behandelend arts en de (ziekenhuis)apotheker betrokken zijn bij een overgang van het ene naar het andere biologische geneesmiddel zodat een weloverwogen beslissing genomen wordt. Hierbij is samenwerking op het gebied van de geneesmiddelenbewaking (werkzaamheid en bijwerkingen) essentieel.

Het CBG onderschrijft tevens het belang dat de toepassing van bijvoorbeeld de nieuwe generatie biosimilar therapeutische antilichamen, wordt ingebed in register-studies, intensive monitoring (Lareb) en praktijkonderzoek zoals bepleit door de FMS en de NVZA.