



## Standpunt biosimilars

### **1. Waarom dit standpunt?**

Met de ontwikkeling van biologische geneesmiddelen hebben ook de zogenaamde biosimilars hun intrede gedaan. Daarmee is een discussie ontstaan over de positie van deze middelen met betrekking tot hun vergelijkbaarheid in werking en veiligheid van toepassing ten opzichte van de originele producten. Deze discussie is relevant omdat het gebruik van biosimilars potentieel belangrijke kostenreducties kan bewerkstelligen. Het is belangrijk om met alle wetenschappelijke verenigingen, verenigd in de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialisten, een gezamenlijk standpunt te formuleren over de positie en inzet van biosimilars. De werkgroep Geneesmiddelen van de Raad Kwaliteit heeft daarom dit “Standpunt biosimilars” geformuleerd. In dit standpunt zijn de ins & outs van biosimilars beschreven en daarnaast aanbevelingen gedaan met betrekking tot de inzet van biosimilars. Het standpunt kan dan ook als praktische leidraad worden gebruikt.

### **2. Achtergrondinformatie biologische geneesmiddelen en biosimilars**

#### **Biologische geneesmiddelen**

Biologische geneesmiddelen zijn de middelen die worden gemaakt door een levend organisme of afgeleid zijn van een levend organisme [1]. In de meeste gevallen betreft het eiwitten of polypeptiden. Hieronder vallen bijvoorbeeld de recombinant eiwitten, bloedproducten, monoklonale antilichamen en vaccins [2]. Eiwitten zijn complexe geneesmiddelen en bijna altijd mengsels van varianten van hetzelfde eiwit. De effectiviteit en veiligheid worden bepaald door verschillende factoren, zoals de aminozuurvolgorde (primaire structuur), de ruimtelijke structuur (secundaire, tertiaire en quaternaire structuur), de gekoppelde suikerketens (bijvoorbeeld de mate van glycosylering) en eventuele onzuiverheden in het eindproduct. Om de eigenschappen van een biologisch geneesmiddel vast te stellen, is een veelheid van analytische technieken nodig en zelfs dan is het geneesmiddel niet volledig te karakteriseren.

#### **Biosimilars**

‘Biosimilars’ is de term die in Europa wordt gebruikt voor biologische geneesmiddelen die ‘similar’ zijn aan biologische geneesmiddelen die al zijn geregistreerd [1, 3, 4]. Biosimilars zijn niet vergelijkbaar met gewone generieke middelen. De eigenschappen van een biologisch geneesmiddel zijn namelijk niet volledig vast te stellen met behulp van analysetechnieken. Bovendien voldoen bio-equivalentiestudies niet om vast te stellen of de effectiviteit en veiligheid gelijkwaardig is aan het referentieproduct. Daarom eisen de registratie-autoriteiten klinische fase 2 en 3 studies naar de vergelijkbaarheid van effectiviteit en veiligheid, en kan van biologische geneesmiddelen in tegenstelling tot gewone generieke geneesmiddelen hooguit worden vastgesteld dat ze vergelijkbaar, dus ‘similar’, zijn. Therapeutische vergelijkbaarheid wordt hierbij gedefinieerd als de afwezigheid van een relevant verschil in een belangrijke uitkomstmaat [5]. Voorbeelden van middelen waarvan biosimilars zijn geregistreerd, zijn epoetine alfa, filgrastim en somatropine. Sinds september 2013 is de eerste anti-TNF biosimilar Inflectra®/ Remsima® (gebaseerd op het referentieproduct Remicade®) geregistreerd voor gebruik in Europa bij alle indicaties die voor infliximab gelden [6,7]. De eerste RCT's met anti-TNF biosimilars laten vergelijkbare effectiviteit en veiligheid zien bij reumatoïde artritis en spondyloartritis [8,9].

## **Registratie-eisen**

De vereisten voor de EMA om tot registratie van een biosimilar te komen zijn als volgt [10]:

1. In eerste instantie vindt er zeer uitgebreid fysisch-chemisch onderzoek plaats mbv zeer geavanceerde technieken en vindt er onderbouwing plaats van niet noemenswaardige verschillen tussen de biosimilar en het referentieproduct (zogenaamde finger-printing).
2. Daarna is er ex-vivo en in-vivo farmacologisch onderzoek. Afhankelijk van de ex-vivo of in-vitro resultaten volgt in-vivo preklinisch onderzoek in relevante diermodellen. De mate van vergelijkbaarheid tussen de biosimilar en het referentieproduct in dit preklinisch onderzoek bepaalt de omvang van het klinische onderzoeksprogramma. Soms is één vergelijkende farmacokinetische studie, eventueel gecombineerd met farmacodynamisch onderzoek in een homogene (patiënt)populatie, voldoende.
3. Vergelijkbare klinische effectiviteit moet onderzocht worden in gerandomiseerde dubbelblinde non-inferiority trials van voldoende omvang in homogene patiëntpopulaties. Deze benadering van onderzoek wordt similarity exercise genoemd: zijn er verschillen van belang tussen biosimilar en referentieproduct dan volgt gericht vervolgonderzoek.
4. Extrapolatie naar andere populaties is vervolgens mogelijk op basis van het "overall" bewijs van vergelijkbaarheid in combinatie met een goede onderbouwing. Op dit moment zijn onder meer biosimilars van rituximab, etanercept, trastuzumab en adalimumab voor registratie in ontwikkeling.

## **Productieproces en traceerbaarheid**

Het productieproces van biologicals is complex waardoor variaties in opeenvolgende batches onvermijdbaar zijn. Dat biosimilars kunnen afwijken van het referentieproduct is dus aannemelijk. Hetzelfde geldt echter ook voor het referentieproduct: de huidige batches wijken af van de oorspronkelijke batches van 15 jaar geleden. De discussie over de uitwisselbaarheid (interchangeability) van biologische geneesmiddelen met biosimilars of uitwisseling van de ene biosimilar met de andere biosimilar is volop gaande.

Omdat een biosimilar niet alleen gekarakteriseerd wordt door de stofnaam, maar door het gehele productieproces, is het van belang dat traceerbaar moet zijn welk product een patiënt heeft gekregen. De Europese Commissie heeft de geneesmiddelen registratie-autoriteiten van de lidstaten dan ook opgedragen ervoor te zorgen dat traceerbaar is welk specifiek product een patiënt heeft gekregen en dat de voorschrijver op de hoogte is welk specifiek product aan een patiënt is afgeleverd.

Tabel 1. Definities van therapeutische producten [11]

Product	Alternatieve naam	Definitie
Generiek		Exacte kopie van een “small-molecule” geneesmiddel, chemisch geproduceerd, structureel en therapeutisch identiek aan het referentieproduct.
Biosimilar	Vergelijkbaar biotherapeutisch product (WHO)	Een biologisch product dat in hoge mate vergelijkbaar is met het referentieproduct wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit en/of veiligheid, zuiverheid en potentie aangetoond met nauwgezet vergelijkingsonderzoek.
2e Generatie biological	Biobetter	Een structureel/functioneel veranderd biologisch product met een verbeterde of andere biologische activiteit t.o.v. het referentieproduct.
Me-too biological	Non-innovator biological	Een biologisch product ontwikkeld tegen hetzelfde antigeen maar zonder aangetoonde vergelijkbaarheid met het referentieproduct.

Hieronder ook de definities van veelgebruikte termen:

- Substitutie: is het, op patiënt niveau, zonder ruggespraak met voorschrijver, vervangen van middel A door middel B door de apotheker.
- Uitwisselbaar (“interchangeable”): op populatie kunnen uitwisselen van middel A en middel B; er mag bij patiënten hetzelfde van worden verwacht.
- Omzetten/Switchen: het in overleg tussen voorschrijver, apotheker/afleveraar en patiënt omzetten van middel A naar middel B.

### **3. Inzet van biosimilars en uitwisselbaarheid**

De beslissing om een patiënt te behandelen met een biosimilar ligt primair bij de voorschrijvend arts [10] en dient goed afgestemd te worden met de (ziekenhuis) apotheker en bij voorkeur ingegeven te zijn door richtlijnen van de beroepsgroep/wetenschappelijke vereniging.

De introductie van biosimilars is een gewenste ontwikkeling, omdat deze middelen naar alle waarschijnlijkheid goedkoper zijn dan het originele referentieproduct, hetgeen zal bijdragen aan kostenbeheersing in de zorg. De aard van het product vraagt, vergelijkbaar met alle biologische geneesmiddelen, echter om een weloverwogen inzet. Hierbij dient naast het kostenaspect met name het belang van de patiënt (effectiviteit en veiligheid) te worden gewogen. De effectiviteit en veiligheid worden door veel verschillende factoren beïnvloed [12], zoals:

- het productieproces: dit bepaalt de eigenschappen van het eindproduct (gebruikte cellijn/kweekcondities en zuiveringsmethode) en wordt zeer intensief beoordeeld tijdens het registratieproces;
- de eigenschappen van het eindproduct: deze bepalen de effectiviteit en veiligheid (glycosylering, aggregaatvorming, onzuiverheden en/of hulpstoffen, en adsorptie aan verpakkingsmateriaal) en wordt net als het referentieproduct intensief beoordeeld in het registratieproces;
- de wijze van toediening en patiëntfactoren: deze zijn niet alleen van invloed op de effectiviteit en veiligheid, maar met name ook op de immunogeniciteit (hoger na intramusculaire of subcutane toediening dan na intraveneuze injectie, afhankelijk van de dosering, duur van de behandeling en frequentie van toediening, genetische predispositie, immuunstatus en de comorbiditeit van de patiënt). Hier verschilt de biosimilar in principe niet van het referentieproduct

#### **Effectiviteit**

De effectiviteit van het biologische geneesmiddel wordt bepaald door farmacokinetiek en de farmacodynamiek. Factoren die dit beïnvloeden zijn o.a. de secundaire/tertiaire/quaternaire structuur van het eiwit (glycosylering, aggregaatvorming, denaturatie), die de duur en de mate van de biologische activiteit bepalen, en de immunogeniciteit, dat wil zeggen de vorming van bindende en neutraliserende antilichamen die de biologische activiteit neutraliseren of zodanig aan het eiwit binden dat de farmacokinetiek of de farmacodynamiek verandert.

#### **Veiligheid**

Bij eiwitten speelt wat betreft de veiligheid vooral het punt van de immunogeniciteit. Antilichamen kunnen tot ernstige en fatale reacties leiden, bijvoorbeeld als ze kruisreactiviteit vertonen met endogene eiwitten. De immunogeniciteit wordt voornamelijk bepaald door de vorming van aggregaten, onzuiverheden, hulpstoffen en verpakkingsmateriaal, de toedieningsweg, dosering, frequentie, behandelingsduur, genetische predispositie, immuunstatus en de comorbiditeit van de patiënt. De EMA heeft een 'guideline' opgesteld betreffende de immunogeniciteit van biologische geneesmiddelen. Bij biosimilars gaat het vooral om het vaststellen van een eventueel verschil in immunogeniciteit ten opzichte van het innovatorproduct. Het feit dat een eiwit een immuunrespons veroorzaakt, is een geaccepteerd gegeven. Dit wordt intensief beoordeeld in het registratieproces.

## **Traceerbaarheid**

Een derde issue is de traceerbaarheid, die alles te maken heeft met de veiligheid. Meer dan bij andere geneesmiddelen speelt het punt dat vanwege het opsporen van bijwerkingen traceerbaar moet zijn welk product een patiënt toegediend heeft gekregen. De Europese Commissie heeft daarom de regels voor farmacovigilantie verder aangescherpt, met name wat betreft het melden van bijwerkingen van biologische geneesmiddelen, en heeft de registratie-autoriteiten van de lidstaten opgedragen ervoor te zorgen dat traceerbaar is welk specifiek product een patiënt heeft gekregen, en dat de voorschrijver op de hoogte is welk specifiek product aan een patiënt is afgeleverd [13]. Hierin heeft de (ziekenhuis)apotheker een duidelijke verantwoordelijkheid.

Wij maken onderscheid tussen de inzet van biosimilars bij patiënten die gaan starten met een biologisch geneesmiddel versus patiënten die al behandeld worden met een ander biologisch geneesmiddel (referentieproduct) en daarop een goede respons tonen ("switchen").

## **Nieuwe patiënten**

Bij eerste behandeling met een biologisch geneesmiddel bestaat er voor de individuele patiënt betreffende effectiviteit en veiligheid geen persoonlijke referentie. Het maakt dan in principe niet uit of er gestart wordt met het originele referentieproduct of een biosimilar. Biosimilars zijn vanuit het oogpunt van kostenbeheersing bij nieuwe patiënten mogelijk zelfs eerste keus. Aangezien het om nieuwe geneesmiddelen gaat, dient daarbij uiteraard wel adequate monitoring van effectiviteit en veiligheid plaats te vinden (post-marketing surveillance). Deze registratie gaat verder dan die voor gewone, niet-biologische geneesmiddelen en vormt daarom een extra administratieve last voor de behandelend arts en/of (ziekenhuis)apotheker. Deze zouden hierin moeten worden ondersteund of hiervoor gecompenseerd moeten worden in het kader van de budgetafspraken van het ziekenhuis.

## **Conclusies nieuwe patiënten:**

1. Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten biologisch geneesmiddel in plaats van het originele referentieproduct een geregistreerd biosimilar van dat product te geven.
2. Bij het nieuw starten van een biosimilar, van biologische geneesmiddelen in het algemeen, worden hoge eisen gesteld aan monitoring van effectiviteit en veiligheid. Hierbij hoort naast goede documentatie in het patiëntendossier in ieder geval het verzamelen van gegevens met betrekking tot een adequate post-marketing surveillance.
3. Ook bij nieuwe patiënten dient een goede registratie van het gebruikte middel gegarandeerd te zijn i.v.m. de eis tot traceerbaarheid.

## **Omzetten/switchen bij patiënten met een goede respons op de behandeling met een biologisch geneesmiddel**

De issues die bij omzetten/switchen van biologische geneesmiddelen spelen, zijn de effectiviteit, veiligheid en traceerbaarheid van het geneesmiddel.

## **Argumenten vóór omzetten/switchen**

Biosimilars zijn in principe gelijkwaardig aan het originele referentieproduct. Om de kosten in de gezondheidszorg te beheersen, zouden biosimilars ook in plaats van het origineel kunnen worden ingezet. De voorwaarde voor omzetten/switchen is goede monitoring, registratie in combinatie met uitkomstonderzoek en goede traceerbaarheid van de producten zoals voor elke omzetting (moet) gelden.

## Argumenten tegen omzetten/switchen

Er zijn diverse redenen waarom omzetten/switchen bij de patiënt tot problemen kan leiden.

### *a. Patiëntgebonden factoren – veiligheid*

Patiëntgebonden factoren waardoor omzetten/switchen, wat betreft de veiligheid, problemen kan geven, zijnde onder andere overgevoeligheid voor een bepaalde hulpstof die verschilt tussen het originele referentieproduct en de biosimilar.

### *b. Productgebonden factoren*

- Het geneesmiddel heeft een verpakking of een bijgeleverd hulpmiddel dat in belangrijke mate bepalend is voor correct gebruik dan wel de therapietrouw (bijv. verpakkingen/toedieningsvormen die op specifieke patiëntengroepen zijn toegesneden, zoals voor patiënten met een beperkte handfunctie bij reumatoïde artritis).
- De biosimilar ziet er anders uit, waardoor het vertrouwen in de medicatie kan worden geschaad. Het originele product wordt via een bepaalde techniek/methode toegediend, waaraan de patiënt gewend is. Wisselen naar een biosimilar met andere toedieningstechniek kan tot onveilige situaties leiden.

### *c. Traceerbaarheid*

In de periode waarin het nieuwe middel gestart wordt en het oude middel mogelijk nog deels aanwezig is in het lichaam, kunnen eventuele bijwerkingen niet direct aan een van de twee worden toegeschreven. Hoe lang deze periode is hangt onder andere af van de halfwaardetijd van het oude middel.

In het geval van ernstige bijwerkingen kunnen zowel het originele referentieproduct als de biosimilar verdacht zijn en daarmee mogelijk afgeschreven worden. Daarom moet de timing van de inzet van de biosimilar nauwkeurig plaatsvinden. Een goede richtlijn daarbij is om het nieuwe middel pas in te zetten wanneer het oude referentieproduct opnieuw toegediend zou moeten worden en niet eerder. Alternatief is om een wash-out periode in acht te nemen, maar dit hangt af van de aard van het geneesmiddel in combinatie met de ziekteactiviteit van de aandoening, en wordt nadrukkelijk overgelaten aan het oordeel van de behandelend arts/de beroepsgroep.

Los hiervan dient te allen tijde achterhaald te kunnen worden welk specifiek product een patiënt gekregen heeft (zie eerder).

Juridisch gezien mag een apotheker geen ander middel afleveren dan door de arts werd voorgeschreven en mag er alleen worden omgezet/geswitcht van origineel referentieproduct naar biosimilar als de voorschrijver hiervoor toestemming heeft gegeven. Het college ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) stelt dat patiënten niet zomaar overgezet kunnen worden op een biosimilar vanwege het risico op verminderde werkzaamheid of bijwerkingen [14].

Indien omzetten/switchen toch overwogen wordt, geldt dat de behandelend arts “*in the lead*” moet zijn, waarbij de effectiviteit en veiligheid van de behandeling strikt gemonitord wordt. Hiervoor dienen door de beroepsgroep per ziekte specifieke uitkomstparameters gedefinieerd te worden die volgens “*common practice*” regelmatig worden gemeten (bijvoorbeeld de DAS28 bij reumatoïde artritis), aangevuld met zinvolle farmacodynamische bepalingen.

Het aanwijzen van expertise centra om meer ervaring op te doen met omzetten kan ervoor zorgen dat de patiëntengroep voor een bepaald medicijn groot genoeg is voor

wetenschappelijk onderzoek met gedegen conclusies die op termijn geëxtrapoleerd kunnen worden naar de rest van het land. Hiertoe zullen tools ontwikkeld moeten worden die bijvoorbeeld bekostigd zouden kunnen worden vanuit VWS/ZonMw.

#### Conclusies omzetten/switchen:

1. Omzetten/switchen van een biologisch geneesmiddel naar een (andere) biosimilar bij goed responderende patiënten moet worden vermeden.
2. Alleen onder gecontroleerde omstandigheden en voorwaarden kan switchen plaatsvinden, bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk- of praktijkonderzoek (zoals uitkomstonderzoek). Hierbij dient, onder begeleiding van de voorschrijvend specialist en (ziekenhuis)apotheker, naast de reguliere eerder beschreven farmacovigilantie met name ook de effectiviteit van de behandeling strikt gemonitord wordt. De manier waarop het switchen gemonitord moet worden, dwz welke (uitkomst)parameters vastgelegd moeten worden, dient te komen uit een richtlijn of aanwijzingen van het betreffende specialisme of van de wetenschappelijke vereniging. Het is de taak van de voorschrijvend arts om de patiënt te informeren over de voorgenomen switch en de consequenties daarvan.
3. De traceerbaarheid van biosimilars dient gewaarborgd te zijn. Hierin heeft naast de fabrikant ook de (ziekenhuis)apotheker een duidelijke verantwoordelijkheid. Registratie van de batches van het geneesmiddel is het domein van de ziekenhuisapotheker.

#### **Monitoring van effectiviteit en veiligheid van biosimilars**

De effectiviteit en veiligheid van biosimilars dient nauwgezet geregistreerd te worden.

Standaardmonitoring bij nieuw geneesmiddel: verantwoordelijkheid fabrikant.

Omzetten/switchen: praktijk- en/of uitkomstonderzoek gefinancierd door zorgverzekeraars, ZonMw en/of VWS; Lareb intensive monitoring systeem of door de beroepsgroep opgezet register ten behoeve van bijwerkingen.

De voorschrijver en apotheker dienen zich ervan te vergewissen dat er een adequaat registratiesysteem bestaat en dienen dit ook te gebruiken. De eisen die aan het registratiesysteem gesteld moeten worden, dienen nader gedefinieerd te worden door de beroepsverenigingen, eventueel in samenwerking met de andere partijen.

#### Conclusie monitoring:

De effectiviteit en veiligheid van biosimilars dient nauwgezet geregistreerd te worden. Dit is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van fabrikant en VWS, alsmede de voorschrijvend arts en de (ziekenhuis)apotheker. Er dient dan ook een adequaat systeem beschikbaar te zijn om de veiligheid van biosimilars nauwgezet te monitoren, voordat deze middelen ingezet kunnen worden.

#### **4. Samenvatting en conclusies**

Biosimilars zullen de komende jaren in toenemende mate beschikbaar komen. Dit zal uiteindelijk kunnen leiden tot een kostenbesparing op dure geneesmiddelen zoals monoklonale antistoffen en andere biologicals. Biosimilars zijn echter niet vergelijkbaar met gewone generieke middelen. De eigenschappen van een biologisch geneesmiddel zijn niet volledig, maar wel steeds gedetailleerder (fingerprinting) vast te stellen met behulp van analysetechnieken. Daarnaast volstaan bio-equivalentiestudies niet om vast te stellen of de effectiviteit en veiligheid gelijkwaardig is aan het referentieproduct en vinden aanvullend ex-vivo en in-vivo effectiviteits- en veiligheidsstudies plaats in een zogenaamde similarity exercise. Hierdoor kan worden vastgesteld dat de fysisch-chemische en farmacologische eigenschappen, maar ook de werkzaamheid en veiligheid van biosimilar en referentieproduct, bij een kritische en meest sensitieve indicatie, niet of niet noemenswaardig van elkaar verschillen.

Op basis hiervan en van een zorgvuldige beoordeling van de meest recente literatuur stellen de registratie-autoriteiten (CBG) dat er geen relevante verschillen zijn tussen een biosimilar en het innovator biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Zij vallen beide binnen de vereiste bandbreedte van de analysetechniek.

In dit standpunt van de Federatie zijn de ins & outs van biosimilars beschreven en worden daarnaast aanbevelingen gedaan m.b.t. de inzet van biosimilars. Het standpunt kan dan ook als praktische leidraad worden gebruikt.

Hierbij wordt nadrukkelijk gesteld dat de beslissing om een biosimilar in te zetten primair bij de voorschrijvend arts ligt, gesteund door de ziekenhuisapotheker, en bij voorkeur ingegeven door de richtlijnen van de beroepsgroep.

##### *Overzicht van alle conclusies:*

1. Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten biologisch geneesmiddel in plaats van het originele referentieproduct een geregistreerd biosimilar van dat product voor te schrijven. Het beleid hiertoe wordt in goed overleg tussen medisch specialist en ziekenhuisapotheker opgesteld.
2. Bij het nieuw starten van een biosimilar, evenals een ander biological of biologisch product, worden er eisen gesteld aan monitoring van effectiviteit en veiligheid. Dit dient vastgelegd te worden in het patiëntendossier ten behoeve van farmacovigilantie. Deze eisen gaan verder dan die voor gewone, niet-biologische geneesmiddelen en vormen een extra (administratieve) inspanning. De voorschrijvend arts en ziekenhuisapotheker zouden hierin moeten worden ondersteund of hiervoor gecompenseerd in het kader van de budgetafspraken van het ziekenhuis.
3. Omzetten/switchen van een biologisch geneesmiddel naar een ander biologisch geneesmiddel of biosimilar bij goed responderende patiënten moet worden vermeden. Alleen onder gecontroleerde omstandigheden en voorwaarden kan switchen plaatsvinden, bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk- of praktijkonderzoek (zoals uitkomstonderzoek). Hierbij dient, onder begeleiding van de voorschrijvend specialist en



(ziekenhuis)apotheker, naast de reguliere eerder beschreven farmacovigilantie met name ook de effectiviteit van de behandeling strikt gemonitord wordt. De manier waarop het switchen gemonitord moet worden, dwz welke (uitkomst)parameters vastgelegd moeten worden, dient te komen uit een richtlijn of aanwijzingen van het betreffende specialisme of van de wetenschappelijke vereniging. Het is de taak van de voorschrijvend arts om de patiënt te informeren over de voorgenomen switch en de consequenties daarvan.

4. De traceerbaarheid van biosimilars dient evenals die van andere biologische producten gewaarborgd te zijn. Hierin heeft naast de fabrikant ook de (ziekenhuis)apotheker een duidelijke verantwoordelijkheid. Registratie van de batches van het geneesmiddel is het domein van de ziekenhuisapotheker.
5. De effectiviteit en veiligheid van biosimilars dient, evenals die van andere biologische producten, nauwgezet geregistreerd te worden. Dit is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van fabrikant, VWS, alsmede de voorschrijvend arts en ziekenhuisapotheker. Er dient dan ook een adequaat register/database beschikbaar te zijn/te komen om het gebruik van biosimilars nauwgezet te kunnen monitoren op basis van de vastgelegde (uitkomst)parameters vanuit het patiëntendossier.

## Literatuur

1. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). Doc.Ref. EMEA/74562/2006.
2. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04.
3. Weise M et al. Biosimilars- why terminology matters. Nat Biotechnol 2011; 29: 690-693.
4. Weise M, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood. 2012;120(26):5111-7.
5. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) 2009.
6. EMA CHMP summary of positive opinion for Remsima  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf).
7. Kay J et al. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1589-93.
8. Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1613-20.
9. Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1605-12.
10. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non clinical and clinical issues  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)21.
11. Dörner et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2012;72:322-8.
12. Schellekens H, Vulto AG (ed.). Biopharmaceuticals for European hospital pharmacists. Pharma Publishing and Media Europe 2008.
13. European Commission, brief DG ENTR/F2/NR/DN D/25244 (2007), Brussel 31-07-2007.
14. CBG. Kunnen “biosimilar” geneesmiddelen uitgewisseld worden? <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/biosimilar/uitwisseling-biosimilar-geneesmiddelen/default.htm>.