

Kun je biosimilars maken van originele antistofgeneesmiddelen? Van concept naar klinische praktijk

Is it possible to develop biosimilars for innovator antibody drugs?
From concept to clinical practice

dr. A.G. Vulto¹, drs. C.P. Jonker-Exler²

Samenvatting

Biosimilars zijn afgeleide versies van innovatieve biologische geneesmiddelen. Sinds begin dit jaar is de eerste biosimilar van een recombinant-DNA-antistofgeneesmiddel, infliximab, in Nederland beschikbaar. Ruim acht jaar geleden verscheen de eerste biosimilar, voor somatropine, in Europa op de markt. De ontwikkeling van een biosimilar wordt ondersteund door regelgeving vanuit het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), dat strenge eisen stelt aan de gelijkwaardigheid van de biosimilar met het referentiegeneesmiddel. Biosimilars concurreren met het referentiegeneesmiddel en kunnen op die manier zorgen voor een prijsdaling die ten goede komt aan de maatschappelijke kosten van de gezondheidszorg. Voor de ontwikkeling en registratie van biosimilars zijn geavanceerde technologie nodig en klinische studies die in opzet verschillen van die voor innovatieve geneesmiddelen. Immunogeniciteit kan op vele manieren de werking en veiligheid van alle eiwitgeneesmiddelen (biologicals) beïnvloeden. De gelijkwaardigheid van een biosimilar heeft als gevolg dat ook eenzelfde risicoprofiel verwacht kan worden als bij het referentiegeneesmiddel. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) oordeelt dan ook over biosimilars dat deze op dezelfde manier als het referentiegeneesmiddel kunnen worden toegepast. Bij het voorschrijven en afleveren van biologicals is het belangrijk dat merknaam en batchnummer zorgvuldig op patiëntniveau worden vastgelegd om de traceerbaarheid te waarborgen. (*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:138-145*)

Summary

At the beginning of 2015 the first biosimilar of a monoclonal antibody drug, infliximab, became available in the Netherlands. The European Medicines Agency (EMA) has set up a thorough regulatory biosimilar pathway. Through competition with its reference product a biosimilar can cause a drop in price that will possibly help contain healthcare spending. Biosimilar development and registration calls for advanced technology and a clinical trial set-up that differs importantly from that for innovative drugs. Immunogenicity can influence the efficacy and safety of protein drugs in many ways. The risk profile of a biosimilar can be expected to be similar to that of its reference product. The Dutch Medicine Evaluation Board (MEB) states that a biosimilar can be used in the same way as its reference product. When prescribing and dispensing biologicals it is important to carefully register product name and batch number in the patient file to assure traceability in case unexpected findings occur.

¹ziekenhuisapotheker/farmacoloog, hoogleraar ziekenhuisfarmacie en praktische farmacotherapie, ²apotheker ziekenhuisapotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. A.G. Vulto, hoogleraar ziekenhuisfarmacie en praktische farmacotherapie, ziekenhuisapotheek Erasmus MC, kamer Na-202k, afdeling Apotheek (EUR), 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, e-mail: a.vulto@erasmusmc.nl.

Belangenconflict/Financiële ondersteuning: dhr. prof. dr. Vulto is spreker en adviseur van farmaceutische bedrijven (o.a. AbbVie, Amgen, Biogen, EGA, Hospira, Mundipharma, Sandoz, Roche). Financiële compensaties daarvoor komen ten goede aan zijn werkgever, het ErasmusMC te Rotterdam. Hij heeft geen financieel belang bij deze bedrijven en activiteiten. drs. C.P. Jonker-Exler is per 1 september 2015 werkzaam als hoofd productie a.i. bij Astellas Pharma.

Trefwoorden: biologicals, biosimilars, eiwitgeneesmiddelen, EMA, immunogeniciteit, monoklonale antilichamen, regelgeving, traceerbaarheid

Keywords: biologicals, biosimilars, EMA, guidelines, immunogenicity, monoclonal antibodies, traceability

Ontvangen 30 juni 2015, geaccepteerd 30 september 2015.

Inleiding

De afgelopen decennia hebben geneesmiddelen die met behulp van recombinant-DNA-technologie worden geproduceerd, soms ook biologicals genoemd, een groot aandeel gekregen in de behandeling van veel aandoeningen. Zo zijn monoklonale antilichamen niet meer weg te denken bij de behandeling van ernstige vormen van reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten, huidaandoeningen en kanker.

Sinds 2006 zijn biosimilars in Europa op de markt. Biosimilars zijn geneesmiddelen die een versie bevatten van een al geregistreerd biologisch geneesmiddel en waarvan de gelijkwaardigheid met dit geregistreerde geneesmiddel, het referentiegeneesmiddel, is aangetoond in een uitvoerige vergelijkingsoefening.¹

De benaming 'generiek', die wordt gebruikt voor een exacte chemische kopie van een geneesmiddel, is niet passend voor deze gelijkwaardige versies van biologicals. Gekozen is voor de benaming biosimilar en nieuwe regelgeving was nodig om de registratie van biosimilars mogelijk te maken. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) loopt wereldwijd voorop in het formuleren van de richtsnoeren voor de registratie van biosimilars en heeft inmiddels negentien biosimilars geregistreerd voor gebruik in Europa.

Lang werd gedacht dat biologicals niet nagemaakt zouden kunnen worden en dus geen concurrentie hoefden te verwachten zoals van generieke middelen bij laagmoleculaire chemische geneesmiddelen. Vooruitgang in productietechnologie en analytische methoden hebben het mogelijk gemaakt om ook zeer complexe biologicals, zoals monoklonale antilichamen, via 'reverse engineering' te reproduceren. De productie door levende cellen op basis van recombinant-DNA-technologie heeft als gevolg dat het vrijwel onmogelijk wordt geacht om een exacte kopie van een eerdere batch van een biological te produceren.²

De acceptatie van biosimilars valt in de praktijk tegen, waarschijnlijk door een gebrek aan kennis bij voorschrijvers, afleveraars en patiënten over de regelgeving omtrent ontwikkeling, onderzoek en registratie van biosimilars. Wij willen met dit artikel een bijdrage leveren aan de kennisverbreding en verdieping over de regelgeving en de klinische toepasbaarheid van biosimilars.

Waarom biosimilars?

Het complexe productieproces en de grote effectiviteit en toepasbaarheid van biologicals maken dat zij ook erg kostbaar zijn. De behandeling met het originele infliximabproduct Remicade bijvoorbeeld kost € 15.000 per patiënt per jaar. Zeven van de tien geneesmidde-

len met de hoogste omzet in 2014 zijn biologicals. Het octrooi op veel van de nu gebruikte biologicals is al verlopen of verloopt binnen de komende vijf jaar; zie *Tabel 1*. Voor geneesmiddelproducenten zijn dit interessante middelen om na te maken in de hoop een graantje mee te pikken van het succes. Zowel de generieke als de innovatieve farmaceutische industrie richt zich momenteel op de ontwikkeling van biosimilars voor de meest succesvolle biologicals.

De komst van biosimilars is van maatschappelijk belang omdat concurrentie kan zorgen voor een daling van de prijs. Een lagere prijs van een geneesmiddel betekent dat dit geneesmiddel breder kan worden ingezet, bijvoorbeeld in een eerder stadium van de ziekte om progressie tegen te gaan. Dit draagt bij aan de toegankelijkheid van zorg, de beheersbaarheid van de kosten in de gezondheidszorg en creëert daarbij ruimte voor kostbare nieuwe geneesmiddelen.

Ontwikkeling van een biosimilar

Biologicals, waaronder biosimilars, worden geproduceerd met behulp van levende cellen. Voor monoklonale antilichamen zijn dit vaak cellen uit de eierstokken van de Chinese hamster (CHO-cellen). De producent ontwikkelt een cellijn die het juiste eiwit kan produceren en bewaart de cellijn in een diepgevroren celbank. Voor elke productie wordt een aantal van deze cellen met behulp van medium opgekweekt in een proces waarbij het mediumvolume steeds groter wordt en het eiwit dat deze cellen tot expressie brengen zich ophoopt in het medium. Vervolgens wordt het eiwit door centrifuge en filtratie uit het medium geïsoleerd en vinden uitgebreide zuiveringsstappen plaats voordat het eiwit uiteindelijk als geneesmiddel wordt geformuleerd.

Omdat het een biologisch proces is dat nooit 100% voorspelbaar is, kunnen er variaties tussen opeenvolgende batches optreden. Beheersing van het productieproces is erop gericht om ervoor te zorgen dat deze variaties niet optreden in de klinisch relevante gebieden van een eiwit (zoals plaatsen die bepalend zijn voor binding of receptoractivatie). Welke gebieden klinisch relevant zijn, is afhankelijk van het specifieke eiwit en kan per indicatie verschillen. Eiwitten ontleen een deel van hun specifieke eigenschappen aan suikers die aan het eiwit worden gekoppeld (glycosylering). Bij de analyse voor vrijgifte van het product wordt uitvoerig aandacht besteed aan deze variaties die optreden bij iedere nieuwe productiepartij, zowel bij het referentiegeneesmiddel als bij de biosimilar.

Wijzigingen die een producent in het productieproces doorvoert, moeten worden gemeld aan het EMA. Door

Tabel 1. Geneesmiddelen waarvoor biosimilars worden ontwikkeld die mogelijk binnenkort op de markt komen.

INN*	Referentiegeneesmiddel	Aflopen marktexclusiviteit in EU	Biosimilar verwacht (jaar)
Adalimumab	Humira	Oktober 2018	2018
Rituximab	Mabthera	November 2013	2017
Etanercept	Enbrel	Februari 2015	2016
Bevacizumab	Avastin	Januari 2022	2022
Trastuzumab	Herceptin	Juli 2014	2017
Pegfilgrastim	Neulasta	Augustus 2017	2017
Cetuximab	Erbix	Juni 2014	2018

* INN = 'international nonproprietary name'

middel van een vergelijkingsoefening, de 'comparability exercise', bepaalt het EMA of het product na wijziging nog klinisch gelijkwaardig is aan het product vóór de wijziging en daarom onder dezelfde voorwaarden op de markt mag worden gebracht. Jarenlange ervaring met deze vergelijkingsoefening verschaft een goede basis voor de beoordeling van de klinische gelijkwaardigheid van een biosimilar met een referentiegeneesmiddel.

De celbank en specifieke details van het productieproces zijn eigendom van de producent en niet beschikbaar voor een concurrent die deze zou willen gebruiken voor het maken van een biosimilar. Deze concurrent moet een eigen cellijn en productieproces ontwikkelen om een versie te maken van het referentiegeneesmiddel die gelijkwaardig is wat betreft veiligheid en werkzaamheid. Het EMA beschikt wel over alle details en is daarmee in de positie om te kunnen oordelen of de biosimilar voldoende gelijkwaardig is aan het referentiegeneesmiddel.

De ontwikkeling van een biosimilar is gebaseerd op de specificaties van verschillende batches van het referentiegeneesmiddel. Iteratieve stappen aan de basis van de biosimilarontwikkeling zorgen voor een fysisch chemische structuur die op alle relevante gebieden ('critical attributes') gelijk is aan het referentiegeneesmiddel.³ Moderne analysetechnieken kunnen de volledige structuur van complexe eiwitten in kaart brengen. Van verschillen in structuur tussen biosimilar en referentieproduct moet met in-vitro-, farmacokinetisch, farmacodynamisch (PK/

PD) en klinisch fase-III-onderzoek worden aangetoond dat deze niet leiden tot een verschil in klinische werkzaamheid en veiligheid. De jarenlange ervaring met het referentiegeneesmiddel in de kliniek zal de basis leveren voor de te verwachten werkzaamheid en veiligheid van de biosimilar. Fysisch chemische analyse en preklinisch onderzoek tonen de gelijkwaardigheid van een biosimilar met het referentiegeneesmiddel aan. De opzet voor een klinisch fase-III-onderzoek voor biosimilars is gericht op het bevestigen van de klinische gelijkwaardigheid van een biosimilar met het referentiegeneesmiddel. Dit is de reden dat een klinisch onderzoek bij biosimilars wordt gedaan in een gevoelige patiëntenpopulatie bij een geschikte indicatie en met voor het doel van vergelijking geschikte eindpunten. Deze eindpunten kunnen verschillen van die uit het fase-III-onderzoek van het referentiegeneesmiddel, dat bewijs voor werkzaamheid en veiligheid voor de patiënt moet leveren.

Het geheel aan bewijs uit preklinische en klinische onderzoeken, de 'totality of evidence', vormt de basis voor biosimilarregistratie. Op het moment van registratie zijn voor een biosimilar vanwege het beperkte klinische onderzoek relatief weinig klinische data beschikbaar. In vergelijking met de duizenden patiënten in een klinisch fase-III-onderzoek voor de registratie van één indicatie van een innovatief geneesmiddel kan een biosimilar voor meerdere indicaties geregistreerd worden met één fase-III-onderzoek bij een paar honderd patiënten. Het toekennen van registratie van meerdere indicaties na onderzoek bij de meest geschikte indicatie wordt extrapolatie

van indicatie genoemd.⁴ Deze extrapolatie is alleen mogelijk als de aanvrager kan aantonen dat het werkingsmechanisme in alle betreffende indicaties hetzelfde is. Een uitgebreid 'risk management plan' en reguliere geneesmiddelenbewaking zijn onderdeel van de registratievoorwaarden van alle biologicals en dus ook van biosimilars. Deze postregistratieonderzoeken dienen om eventuele onzekerheden, waaronder immunogeniciteit en geëxtrapolerde indicaties te bestuderen. Het risico op onverwachte bijwerkingen bij biosimilars kort na registratie is kleiner dan bij innovatieve geneesmiddelen in deze periode. Door jarenlange klinische ervaring met het referentiegeneesmiddel is het risicoprofiel van het geneesmiddelmolecuul al grotendeels bekend.

Immunogeniciteit

Alle eiwitgeneesmiddelen leiden in meer of mindere mate tot immunologische reacties. Een van de eerste monoklonale antilichamen, muizenantistof OKT3, die werd toegepast om afstoting na transplantatie te voorkomen, was hierom berucht. Meer dan 80% van de patiënten kreeg na toediening hierop een immuunreactie.⁵ Bij de moderne, gehumaniseerde antistoffen is dat veel minder tot zelfs vrijwel afwezig. De chimere (half muis/half mens) antistoffen, zoals infliximab en cetuximab nemen met 5-10% allergische reacties een tussenpositie in. Immunogeniciteit kan de werking van antistoffen op drie manieren beïnvloeden:

- De werking kan worden versterkt (bijvoorbeeld door vrijzetting van cytokinen) of worden geremd (door de vorming van neutraliserende antistoffen).
- De veiligheid kan in het geding komen bijvoorbeeld door het optreden van anafylactische reacties. Maar een vertraagde immuunrespons kan ook voorkomen met als gevolg bijvoorbeeld een vertraagde overgevoeligheid, vorming van immuuncomplexen of zelfs auto-immuniteit.
- De farmacokinetiek en farmacodynamiek van antistoffen kunnen worden beïnvloed door activering van het immuunsysteem (bijvoorbeeld versnelde afbraak van de therapeutische antistof).

Immunogeniciteit van biologicals, waarbij het lichaam antistoffen vormt tegen een onderdeel van het geneesmiddel, is moeilijk te voorspellen. Er bestaan wel laboratoriumtesten, maar die hebben alle hun voor- en nadelen. Aggregaatvorming van het eiwit, een aspect van farmaceutische kwaliteit, vergroot in de regel wel de immunogeniciteit.

Bij biosimilars is er, zoals bij alle eiwitgeneesmiddelen, ook een kans op ongewenste immunologische reacties,

die het gevolg kunnen zijn van specifieke producteigenschappen. Elke verandering in het productieproces kan leiden tot een verandering in producteigenschappen. Dit is de reden dat het EMA ook voor het referentiegeneesmiddel na elke wijziging in het productieproces een vergelijkingsoefening laat uitvoeren.² Met biosimilars zijn er tot op heden geen waarschuwingssignalen geweest met betrekking tot veiligheid in het algemeen en immunogeniciteit in het bijzonder.⁶

In het vergelijkende onderzoek van de infliximab biosimilar CT-P13 was het vóórkomen van antidrugantistoffen (ADA's) en neutraliserende antistoffen bij de biosimilar niet anders dan bij het referentiegeneesmiddel (Remicade). Als deze middelen worden gecombineerd met het immunosuppressivum methotrexaat, wat in de klinische praktijk veel voorkomt, is de kans op immuunreacties in de regel nog verder verkleind.

Het lukt niet altijd; de casus rituximab

Rituximab is een anti-CD20 monoklonaal antilichaam dat B-cellen uitschakelt en daardoor onderdeel is van de behandeling van bepaalde vormen van kanker, auto-immuunziekten en ter onderdrukking van afstotingsverschijnselen na een transplantatie. Het is sinds 1998 op de markt onder de merknaam MabThera, van fabrikant Roche, en had in 2014 een wereldwijde omzet van ongeveer 6 miljard euro. Het octrooi op MabThera is in Europa in november 2013 verlopen; de markt is dus al twee jaar open voor concurrentie. Toch is er op dit moment (augustus 2015) nog geen enkele biosimilarversie van rituximab voor registratie aangeboden bij het EMA. In 2013 gaven 22 bedrijven op hun website aan dat zij bezig waren met de ontwikkeling van een biosimilar voor rituximab. Inmiddels hebben een aantal grote namen, waaronder Teva en Samsung Biologics hun rituximabbiosimilarprogramma afgebroken. Bij Pfizer en Sandoz lopen nu klinische fase-III-onderzoeken, maar een registratieaanvraag vóór 2017 wordt niet verwacht. Dit geeft aan dat het ontwikkelen van een biosimilar niet altijd lukt voordat het octrooi is verlopen. In het geval van rituximab is dit mede te wijten aan technologische uitdagingen, discussie met beoordeelaars over eindpunten van het fase-III-onderzoek en het feit dat Roche een actieve defensieve houding heeft aangenomen door onder meer een rituximabopvolger voor subcutaan gebruik te introduceren.

Biosimilars in de kliniek

Biosimilars zijn onder te verdelen in drie generaties op basis van complexiteit van het betreffende eiwit en de meetbaarheid van het farmacologische effect; zie *Tabel 2*.

Tabel 2. Overzicht van de verschillende generaties biosimilars.

Biosimilargeneratie	Soort product	Voorbeeld
Eerste generatie	Substitutie therapie	Groefactoren, hormonen
Tweede generatie	Eiwitten met een gedefinieerd farmacologisch effect	TNF-alfa-blokkers
Derde generatie	Eiwitten met een uitgesteld klinisch effect	Monoklonale antilichamen bij oncologische indicaties

De eerste generatie biosimilars betreft relatief kleine biologicals met een duidelijk werkingsmechanisme en een vrijwel direct meetbaar effect. Binnen Europa is er inmiddels veel ervaring met het voorschrijven en gebruik van deze middelen, waaronder epoëtine, filgrastim en somatropine (groeihormoon).

Er hebben zich geen noemenswaardige problemen voorgedaan bij het gebruik van deze biosimilars.⁷ Wel zijn kostenbesparingen gerealiseerd doordat de biosimilar goedkoper is dan het referentieproduct en ook het referentieproduct onder druk van de concurrentie in prijs is gedaald.

In 2013 heeft het EMA de eerste biosimilar van een monoklonaal antilichaam geregistreerd. Het betreft een infliximab waarvan één biosimilarproduct (CTP-13) onder twee verschillende merknamen, Remsima en Inflectra, tot de markt is toegelaten. Een voorbeeld van een mogelijke derde generatie biosimilar is trastuzumab, maar in augustus 2015 waren er nog geen derde generatie biosimilars geregistreerd of ter registratie aangeboden. Trastuzumab is een antilichaam tegen het HER2-eiwit en heeft een belangrijke plaats in de behandeling van HER2-positief mammacarcinoom en adenocarcinoom. De jaarkosten van dit middel in Nederland bedroegen in 2013 70 miljoen euro.

Acceptatie van biosimilars in Nederland

In Nederland blijft het aantal biosimilarvoorschriften achter bij veel andere Europese landen. Ondanks de uitvoerige regelgeving en jarenlange ervaring met biosimilars is er nog veel onbekendheid bij voorschrijvers. De geringe betrokkenheid van de georganiseerde medische beroepsgroepen bij de ontwikkeling van de regelgeving rond biosimilars heeft geleid tot een kennisachterstand met als gevolg een beperkte acceptatie van biosimilars. De uitzondering zijn biosimilars van filgrastim die een aanzienlijk marktaandeel, vergelijkbaar met een generiek geneesmiddel, hebben verworven in de meeste Europese landen, waaronder Nederland. De hoge mate van acceptatie van biosimilars van filgrastim blijkt verder uit

de opname ervan in behandelrichtlijnen zoals die van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).⁸

De meeste beroepsverenigingen van medisch specialisten in Nederland nemen wat biosimilars betreft een behoudend standpunt in. Daarbij ligt de nadruk op het risico van de onbekendheid met de biosimilar in de kliniek, vanwege de beperkte hoeveelheid data uit klinisch onderzoek. Bij patiëntenverenigingen speelt vaak de angst dat de vertrouwde biological omgezet wordt naar een biosimilar met onbekende risico's, uitsluitend omdat de biosimilar goedkoper is. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie heeft dan ook in haar standpunt van 17 oktober 2014 de volgende aanbeveling opgenomen: 'Wanneer een biological effectief is en geen relevante bijwerkingen veroorzaakt bij een patiënt mogen niet-medische redenen niet de doorslag geven om dit specifieke biological te switchen.'⁹

Het standpunt van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) van augustus 2015 stelt dat overzetten op een andere biological bij een goed responderende patiënt moet worden vermeden.¹⁰ Wetenschappelijke argumenten worden daar niet voor gegeven. De FMS spreekt een voorkeur uit voor het afwachten van uitkomsten uit meer klinisch onderzoek alvorens het overzetten naar een biosimilar te overwegen. De standpunten van beroeps-, maar ook patiëntenverenigingen verwijzen vaak naar het CBG-standpunt uit 2010, waarin werd geadviseerd dat: 'patiënten zo veel mogelijk op een biologisch geneesmiddel moeten worden gehouden als ze daar klinisch goed op reageren wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen'.¹¹

Het CBG heeft op 31 maart 2015 zijn standpunt zodanig aangepast dat het biosimilars gelijkstelt aan referentiegeneesmiddelen en andere biologicals. Het voorbehoud dat een patiënt die goed is ingesteld op een biological niet moet worden overgezet op een andere biological, al dan niet een biosimilar, is uit de aanbevelingen verwijderd. Het huidige standpunt geeft aan dat bij overzetten van een patiënt op een andere bio-

logical, de patiënt klinisch gemonitord en duidelijk geïnformeerd moet worden.¹² De nadruk ligt verder op het zorgvuldig op patiëntniveau vastleggen inclusief merknaam en batchnummer van de biological waarmee de patiënt behandeld wordt.

Bij het hanteren van richtlijnen of standpunten van beroepsverenigingen moet scherp gelet worden op de datum van het document. Er komt in hoog tempo meer informatie beschikbaar. Het periodiek, (half)jaarlijks bijwerken van deze adviezen is daarom noodzakelijk. De voorschrijver kan de keuze maken om een patiënt over te zetten, switchen van een referentieproduct op een biosimilar of (minder waarschijnlijk) andersom. Switchen op zich vormt geen veiligheidsrisico maar dient wel zorgvuldig te gebeuren om de traceerbaarheid te waarborgen en ongerustheid bij de patiënt te voorkomen. Het herhaaldelijk switchen van biologicals is onwenselijk omdat het de traceerbaarheid beperkt. Als een bijwerking of vermindering van werkzaamheid pas optreedt bij langdurig gebruik of enige tijd na gebruik van een product, kan het bij herhaaldelijk switchen moeilijk zijn het product te traceren dat voor die bijwerking verantwoordelijk is.

Traceerbaarheid van biologicals

Een adequate geneesmiddelenbewaking vereist dat bij het optreden van een bijwerking, met name als dit een onverwachte bijwerking is, kan worden getraceerd welk product hiervoor mogelijk verantwoordelijk is. Bij volledige traceerbaarheid van het gebruikte biological zijn ook andere patiënten op te sporen die met dezelfde batch van hetzelfde product zijn behandeld.

De meeste biosimilars hebben dezelfde werkzame stofnaam ('international nonproprietary name', INN), als het referentiegeneesmiddel waarop ze gebaseerd zijn. Bij chemische geneesmiddelen is het in Nederland gebruikelijk dat op stofnaam (INN) wordt voorgeschreven. De apotheek kan dan op basis van substitutieafspraken het meest doelmatige alternatief met die INN en toedieningsvorm afleveren. Deze vorm van substitutie is in Nederland voor biosimilars niet aan de orde. Om de traceerbaarheid van biologicals te waarborgen, moeten biologicals, waaronder biosimilars, niet op INN maar op merknaam worden voorgeschreven. Biosimilars hebben dan ook in tegenstelling tot veel generieke middelen allemaal een merknaam. De voorschrijver maakt een keuze voor een bepaalde werkzame stof en zal dan vervolgens kiezen om het referentiegeneesmiddel of een biosimilar voor te schrijven op merknaam. Omdat geen enkele batch van een biological exact gelijk is aan een andere batch, is het van belang dat bij aflevering of toe-

diening behalve de merknaam ook het batchnummer wordt vastgelegd van het product waarmee de patiënt is behandeld. Deze regels voor het vastleggen op patiëntniveau van merknaam en batchnummer gelden voor alle biologicals en zijn niet nieuw of specifiek voor biosimilars. Ze werden alleen tot nu toe weinig nageleefd. Het belang van de naleving van deze regels is groter geworden met de introductie van biosimilars.

Op dit moment is een dergelijke registratie van batchnummer op patiëntniveau in Nederland alleen voor kort houdbare bloedproducten in ziekenhuizen afdoende geregeld. Lang niet alle ziekenhuizen hebben een systeem om de traceerbaarheid van biologicals te waarborgen. Samenwerking tussen alle betrokken partijen, waaronder de farmaceutische industrie, gezondheidszorgmedewerkers en leveranciers van informatietechnologie-infrastructuur en -software, moet ervoor zorgen dat ook voor biologicals een registratie op patiëntniveau tot stand komt en wordt bijgehouden. Het voorzien van elke primaire verpakking van een barcode met daarin de informatie over het batchnummer, zoals ook beschreven in de 'falsified medicines directive'¹³ van de Europese Commissie is daarin een belangrijke stap. Deze verordening is opgesteld om te voorkomen dat op echt gelijkende nepgeneesmiddelen de legale logistieke keten binnenkomen en de patiënt bereiken en zo de veiligheid ondermijnen die de uitgebreide regelgeving van het EMA biedt.¹⁴ De combinatie van de vereisten van deze verordening en de bestaande technologie voor vastleggen van aflevergegevens voor bloedproducten bieden in essentie de mogelijkheid om traceerbaarheid van alle biologicals afdoende te regelen. De besparing die gerealiseerd kan worden met biosimilars biedt voldoende financiële ruimte om zo'n vastlegging van gegevens te realiseren. Dat dit nog niet is gebeurd, is dus geen principieel probleem maar eerder een politiek probleem dat raakt aan de belangen van marktpartijen zoals industrie, ziekenhuizen en verzekeraars.

Informatie over biosimilars

In 2013 heeft de Europese Commissie in overleg met alle betrokken partijen, waaronder patiënten, artsen, verzekeraars en regelgevers een consensusdocument gepubliceerd: *What you need to know about biosimilar products*.⁷ Hierin staat helder uitgelegd wat er tot dan toe bekend was over biosimilars. De EMA-website, www.ema.europa.eu, bevat informatie over het registratietraject, de verschillende richtsnoeren en voor elk product het 'European public assessment report' (EPAR). In het EPAR staan alle gegevens die bij registratie over een geneesmiddel bekend zijn en waarop

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Biosimilars doorlopen een uitvoerig registratietraject, waarbij de nadruk ligt op vaststellen van gelijkwaardigheid met het referentiegeneesmiddel.
2. Het bewijs voor gelijkwaardigheid met het referentiegeneesmiddel wordt vooral gebaseerd op preklinisch onderzoek; grootschalig klinisch fase-III-onderzoek is niet geschikt om dit bewijs te leveren.
3. Biosimilars zijn in Nederland, status oktober 2015, beschikbaar voor filgrastim, epoëtine, somatropine, follitropine alfa, infliximab en insuline glargine.
4. Voorschrijvers, afleveraars en patiënten dienen adequaat te worden geschoold/voorgelicht over ontwikkeling en registratie van biosimilars; een beter kennisniveau zal naar verwachting de acceptatie van biosimilars vergroten.
5. Alle nieuwe biologische geneesmiddelen, en daarmee ook biosimilars, brengen bij toepassing bij patiënten een zeker risico met zich mee. Een adequate registratie op patiëntniveau is noodzakelijk om daar goed zicht op te kunnen houden.
6. De traceerbaarheid (patiëntgegevens gekoppeld aan naam en chargenummer geneesmiddel) van biologische geneesmiddelen, waaronder biosimilars, is nog onvoldoende gewaarborgd in de meeste Nederlandse ziekenhuizen. Technische randvoorwaarden en regelgeving zijn beschikbaar; het is slechts een kwestie van prioriteiten bij marktpartijen om het te realiseren.

het positieve oordeel gebaseerd is, alsook de specifieke verplichtingen voor postregistratieonderzoek. Het EMA laat de beslissing over uitwisselbaarheid en substitutie van biologicals over aan de autoriteit van de individuele lidstaat. Het standpunt van het Nederlandse CBG is na te lezen op zijn website: www.cbg-meb.nl. Wetenschappelijk onderzoek en ander actueel nieuws over biosimilars worden gedeeld op de website en in het tijdschrift van het Generics and Biosimilars Initiative (GaBI; www.gabionline.net en www.gabi-journal.net). In landen met minder of geen regulering van de geneesmiddelenmarkt, zoals India, zijn veel nagemaakte biologicals op de markt. In de media of op websites van bedrijven worden deze producten ten onrechte soms biosimilars genoemd, wat zeer verwarrend kan zijn. Het betreft hier echter geen producten die na uitvoerige evaluatie door het EMA of een vergelijkbare geneesmiddelenautoriteit zijn beoordeeld. Eventuele incidenten met dergelijke namaak- of 'non-innovator' biologicals (soms ook wel 'bio-questionables' genoemd) zijn dan ook niet indicatief voor de veiligheid van biosimilars in Europa. Alleen van biosimilars die beoordeeld zijn volgens biosimilarrichtsnoeren van het EMA of een vergelijkbare geneesmiddelenautoriteit mogen dezelfde klinische werkzaamheid en veiligheid als van het referentiegeneesmiddel worden verwacht.

Conclusie

Het is mogelijk om een biosimilar – een nagenoeg identieke kopie met dezelfde werkzaamheid en veiligheid – te maken van originele antistofgeneesmiddelen. In september 2013 is een biosimilar, infliximab, geregistreerd die sinds begin 2015 in Nederland verkrijgbaar is. Het beschreven voorbeeld van rituximab laat echter zien dat het niet gemakkelijk is om een afgeleide versie te ontwikkelen die voldoet aan de strenge registratie-eisen. Een biosimilar is een geneesmiddel dat voldoet aan de strenge registratie-eisen van het EMA zoals die er ook zijn voor innovatieve geneesmiddelen. Daarbij ligt de nadruk voor de bewijslast voor een biosimilar op het preklinische onderzoek. Als gevolg is er bij registratie slechts een beperkte hoeveelheid klinische data beschikbaar. Jarenlange ervaring met het referentieproduct biedt de basis voor werkzaamheid en veiligheid van de biosimilar. Het risico op onverwachte bijwerkingen is gering. Ruim acht jaar ervaring met biosimilargebruik in Europa heeft geen problemen of verhoogde risico's laten zien. De bekendheid met, en het vertrouwen in biosimilars bij patiënten en voorschrijvers zal verder moeten groeien om voldoende te kunnen profiteren van de kostenbesparing die biosimilars met zich meebrengen. Productspecifieke immunogeniciteit is een risico voor

alle biologicals, inclusief biosimilars. Het bij aflevering of toediening vastleggen van merknaam en batchnummer van het gebruikte biological op patiëntniveau moet ervoor zorgen dat traceerbaar is welk product eventueel een probleem heeft veroorzaakt. Een gezamenlijke inspanning van industrie, voorschrijvers, ziekenhuizen en afleveraars is nodig om de traceerbaarheid van biologicals bij patiënten te waarborgen.

Referenties

1. Richtsnoer CHMP/437/04 Rev 1, artikel 3, lid 1.
2. Weise M, Bielsky M, de Sme K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120:5111-17.
3. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *CPT* 2012;91:405-17.
4. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;24:3191-96.
5. Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 2005;36:3-10.
6. Chamberlain P.D. Multidisciplinary approach to evaluating immunogenicity of biosimilars: lessons learnt and open questions based on 10 years' experience of the European Union regulatory pathway. *Biosimilars* 2014;4:23-43.
7. Europese Commissie. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. A consensus information document, 2013
8. Apro M, Bohlius J, Cameron D, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *EJC* 2010;47:8-32. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013.
9. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, axiale spondyloartritis en artritis psoriatica. 2014 update. Beschikbaar via: http://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/NVR-Medicijnen-Update_Biologicals_richtlijn-23-6-2014.pdf.
10. Federatie Medisch Specialisten. Standpunt Biosimilars, 2015. Beschikbaar via: <http://www.demedischspecialist.nl/federatie/publicaties>.
11. <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2011/1109-preferentiebeleid-biologische-geneesmiddelen/1109-preferentiebeleid-biologische-geneesmiddelen/Preferentiebeleid+biologische+geneesmiddelen.pdf>
12. <http://www.cbg-meb.nl/voor-mensen/voor-zorgverleners/inhoud/biosimilar-geneesmiddelen> (19 juni 2015).
13. Verordening 2011/62/EU.
14. European Medicines Agency. Falsified medicines, 2015. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000186.jsp&mid=WC0b01ac058002d4e8.