

2e Nationaal IBN Biosimilar Symposium

# Overschakelen op biosimilar blijft heet hangijzer

Biosimilars zijn – als goedkopere varianten van biologische merkproducten – bezig aan een stevige opmars. Meer dan 20 middelen zijn geregistreerd en een veelvoud daarvan zit in de pijplijn. Maar de praktijk blijft achter als het gaat om het overzetten van patiënten. Op het Nationaal IBN Biosimilar Symposium op 12 januari jl. te Amersfoort waren de grote vragen dan ook: op welke gronden is overstappen wenselijk, welke randvoorwaarden zijn nodig en hoe is omschakelen goed te begeleiden.



Een brief van het ziekenhuis: vanaf volgende maand gaan alle patiënten die het biologische merkproduct filgrastim gebruiken, over op een biosimilar. De 49-jarige patiënte schrikt van deze mededeling. Haar is niets gevraagd, uitleg ontbreekt en ze voelt zich niet betrokken in het keuzeprocess. Bij de volgende afspraak laat de verpleegkundige haar een kostenoverzicht zien. 'U bent een dure patiënt en dit middel is vergelijkbaar en veel goedkoper.' Hoewel dat ongetwijfeld waar zal zijn, werken die woorden niet geruststellend. Want de patiënte is niet bezig met kosten: voor haar staat voorop dat zij de beste zorg krijgt om haar ziekte onder controle te houden. Met het huidige middel is ze stabiel. Hoe zal dat straks gaan? Krijgt ze straks bijwerkingen of achteruitgang als ze 'moet' overstappen op dat goedkopere middel? De eenzijdige manier van communiceren levert veel spanning en emotie op.

### Stand van zaken

Communicatie: het is een woord dat tijdens het Nationaal IBN Biosimilar Symposium op 12 januari jongstleden in Amersfoort nog vaak zal vallen. Maar eerst zet ziekenhuisapotheker Thijs Giezen van de Stichting Apotheek Haarlemse Ziekenhuizen en lid van de Biosimilar Working Party van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) de laatste stand van zaken uiteen. "Per 1 januari 2017 zijn 53 biosimilars voor toelating ingediend bij de EMA. Inmiddels zijn 29 middelen, waaronder filgrastim, positief beoordeeld en goedgekeurd door de Europese Commissie. Daarnaast zijn er nog ontzettend veel biosimilars in ontwikkeling, onder meer voor de biologische middelen zoals trastuzumab, adalimumab en filgrastim."

Positief vindt Giezen de houding van medische associaties, wetenschappelijke en beroeps-

verenigingen. "Die waren aanvankelijk erg voorzichtig in hun standpunten en richtlijnen. Dat verschuift nu door meer ervaring met de eigenschappen en het gebruik van biosimilars en meer wetenschappelijk inzichten."

### Andere setting

Eén verklaring voor die terughoudende opstelling is dat biosimilars via een andere procedure tot de markt worden toegelaten dan het originele referentieproduct en ook anders dan de toelatingsprocedure voor

generieke medicijnen. Wanneer je markttoelating van een biosimilar vergelijkt met een generiek middel, is deze procedure veel uitgebreider. Juist doordat ook aanvullend klinisch onderzoek gedaan wordt, wordt de procedure vaak vergeleken met de registratieprocedure van het originele referentieproduct. Bij innovatieve middelen moet vooral patiëntenonderzoek de effecten van het nieuwe medicijn meten, bij biosimilars zit de belangrijkste inspanning in het namaken van een al bestaand molecuul en het bewijs dat dit molecuul als twee druppels water vergelijkbaar is met het origineel. Daarbij is het onderzoek in de kliniek betrekkelijk kleinschalig (circa 500 patiënten per onderzoek) en meer gericht op het detecteren van eventuele verschillen tussen biosimilar en referentieproduct dan op het bewijzen van werkzaamheid. Want dat het molecuul werkt, weten we al van het originele biologische geneesmiddel.

De biotechnologische en analytische vooruitgang maakt het mogelijk om complexe moleculen al nauwkeurig te karakteriseren in het lab. Toch blijven klinische tests voorlopig nodig, vertelt hoogleraar Methodologie van klinische trials aan het UMC Utrecht Kit Roes. "Biosimilars zijn het resultaat van een biologisch productieproces. Zelfs bij één middel kunnen van batch tot batch verschillen ontstaan die van invloed kunnen zijn op de

niet tot doel hebben om de veiligheid en effectiviteit van het middel aan te tonen – dat is tenslotte al gedaan bij het origineel – maar de equivalentie. De onderzoeksetting is dus anders: de uitgangsvraag is hoeveel effectiviteit je wint of verliest tegenover het origineel, en of die percentages – vooraf bepaald door de fabrikant en de registratieautoriteiten – acceptabel zijn. Daarbij wordt gerefereerd aan het placebocontroleerde onderzoek dat is gedaan met het innovator-product."

Wat het in de klinische praktijk lastig maakt om resultaten te interpreteren, is dat artsen getraind zijn om naar het klinische bewijs te kijken en niet zozeer naar statistische marges, erkent Roes. "Een equivalentie-studie is wel te prefereren boven non-inferioriteit. Bij die laatste methode is het al voldoende om aan te tonen dat de biosimilar niet minder effectief is dan het originele product, terwijl bij equivalentie ook een bovengrens geldt. Een positief verschil roept namelijk de vraag op of het werkelijk een biosimilar is. Het gaat uiteindelijk om de balans werkzaamheid tegen bijwerkingen bij patiënten."



### Beslissing bij arts

Internist-reumatoloog Sander Tas van het AMC Amsterdam vindt dat de beslissing om over te stappen is voorbehouden aan de arts, in overleg met de patiënt." Tas neemt de hoge

## Artsen zijn getraind om naar het klinische bewijs te kijken en niet zozeer naar statistische marges

werkzaamheid en het bijwerkingenpatroon." Het onderzoekstrajet met patiënten is echter beperkt. Roes: "Dit heeft te maken met het feit dat patiëntenonderzoeken van biosimilars

en stijgende kosten van de zorg in aanmerking, maar benadrukt dat het primaire doel van de medisch specialist het verdedigen van het patiëntenbelang is en vaart daarbij op de

**Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Herceptin\***

Als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Herceptin dan wel binnen 7 maanden na de laatste dosis, meld deze zwangerschap dan onmiddellijk bij Roche Nederland B.V. 0348-438171. Gedurende de aan Herceptin blootgestelde zwangerschap en tijdens het eerste levensjaar van de zuigeling zal om aanvullende informatie worden verzocht. Hierna is Roche in staat de veiligheid van Herceptin gedurende zwangerschap beter te begrijpen en de gezondheidsautoriteiten, zorgverleners en patiënten van toepasselijke informatie te voorzien.

- Gebruik van Herceptin dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Er zijn beperkte data beschikbaar over het gebruik van Herceptin bij zwangere vrouwen en de veiligheid van gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding is niet vastgesteld.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.
- Na het op de markt brengen zijn voorvallen van verminderde groei en/of functie van de nieren van de foetus, samen met oligohydramnion gemeld bij zwangere vrouwen die behandeld werden met Herceptin, waarvan sommige waren geassocieerd met fatale pulmonale hypoplasie van de foetus.
- Voorafgaand aan de start van de behandeling met Herceptin dient de zwangerschapsstatus te worden gecontroleerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Herceptin en tot 7 maanden na de laatste dosis.
- Controleer patiënten die zwanger zijn geworden tijdens het gebruik van Herceptin of binnen 7 maanden na de laatste dosis nauwkeurig op oligohydramnion.
- Het is niet bekend of Herceptin bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat humaan IgG1 wordt uitgescheiden in de moedermelk en omdat de mogelijke schadelijkheid voor de zuigeling onbekend is, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Herceptin en gedurende 7 maanden na de laatste dosis.

**Werking en samenstelling:** Herceptin (trastuzumab) is een recombinant gehumaniseerd IgG<sub>1</sub> monoklonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactor receptor-2 (HER2) en is verkrijgbaar als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (150 mg i.v.-formulering) en als oplossing voor injectie (600 mg/5 ml, s.c.-formulering). **Indicatie:** Herceptin is geïndiceerd bij volwassen patiënten. **i.v.- en s.c.-formulering:** *HER2-positieve vroege borstkanker:* - na operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing). - na adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide, in combinatie met paclitaxel of docetaxel. - in combinatie met adjuvante chemotherapie met docetaxel en carboplatine; in combinatie met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door adjuvante behandeling met Herceptin, voor lokaal gevorderde (inclusief inflammatoire) ziekte of tumoren > 2 cm in diameter. *HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker:* - als monotherapie voor behandeling van patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte zijn behandeld met ten minste twee chemotherapie-schema's, als voorafgaande therapie ten minste een antracyclinederivaat en een taxaan hebben omvat, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandelingen. Ook moeten hormoonreceptor-positieve patiënten niet (meer) reageren op hormoontherapie tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandeling. - in combinatie met paclitaxel voor behandeling van patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een antracyclinederivaat niet geschikt is. - in combinatie met docetaxel voor behandeling van patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte niet zijn behandeld met chemotherapie. - in combinatie met een aromataseremmer voor behandeling van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde borstkanker, die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab. **i.v.-formulering:** *HER2-*

*positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang:* - in combinatie met capecitabine of 5-fluorouracil en cisplatine als eerstelijnsbehandeling. **Contra-indicaties:** patiënten met bekende overgevoeligheid voor trastuzumab, muriene eiwitten, hyaluronidase (alleen s.c.-formulering) of een van de hulpstoffen. Patiënten met ernstige dyspnoe in rust te wijten aan complicaties ten gevolge van een voortgeschreden maligniteit of bij wie aanvullende zuurstoftoediening is vereist. **Waarschuwingen:** Om de traceerbaarheid te verbeteren moeten de handelsnaam en het charginummer van het toegediende product duidelijk worden vermeld in het patiëntendossier. Hartfalen is waargenomen bij patiënten die Herceptin kregen (met of zonder paclitaxel of docetaxel), vooral na antracycline-bevattende chemotherapie. Indien mogelijk moet antracycline-behandeling worden vermeden tot 7 maanden na het stoppen van de behandeling met Herceptin. Alle patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een cardiaal onderzoek ondergaan met inbegrip van anamnese en lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram of een MUGA-scan of MRI, vooral als zij eerder zijn blootgesteld aan een antracycline en cyclofosfamide. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op cardiale disfunctie (bijvoorbeeld hypertensie, een voorgeschiedenis van problemen met de kransslagader(en), congestief hartfalen, LVEF van < 55%, oudere leeftijd). Herceptin en antracyclinen mogen niet gelijktijdig gegeven worden tijdens de adjuvante behandeling en bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Cardiologisch onderzoek, zoals uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling, moet tijdens de behandeling iedere 3 maanden herhaald worden en iedere 6 maanden na het staken van de behandeling tot 24 maanden na de laatste toediening. Bij patiënten die antracycline-bevattende chemotherapie krijgen, wordt verdere controle aanbevolen. Bij patiënten met vroege borstkanker die in aanmerking komen voor een neoadjuvante-adjuvante behandeling, mag Herceptin alleen gelijktijdig met antracyclinen worden gebruikt bij chemotherapie-naïeve patiënten en alleen met laag gedoseerde antracyclinerégimes. In dit geval mag er na de operatie geen aanvullende cytotoxische chemotherapie worden gegeven. Toedieningsgerelateerde reacties kunnen optreden bij de Herceptin s.c.. Pre-medicatie kan gebruikt worden om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verminderen. Ernstige pulmonale voorvallen zijn gemeld bij het gebruik van Herceptin i.v. en zijn in enkele gevallen fataal geweest en kunnen optreden als een onderdeel van een infusiegerelateerde reactie of met een vertraging optreden. Risicofactoren die zijn gerelateerd aan interstitiële longziekte bestaan uit voorafgaande of gelijktijdige behandeling met andere anti-neoplastische behandelingen zoals taxanen, gemcitabine, vinorelbine en radiotherapie. **Bijwerkingen:** de meest ernstige en/of meest voorkomende bijwerkingen (bij i.v. en s.c.) zijn cardiale aandoeningen, toedieningsgerelateerde reacties, hematotoxiciteit (in het bijzonder neutropenie), infecties en pulmonale bijwerkingen. *Zeer vaak:* infectie, nasofaryngitis, febrile neutropenie, anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, gewichtsverlies, anorexia, slaperigheid, tremor, duizeligheid, hoofdpijn, paraesthesie, dysgeusie, conjunctivitis, toegenomen lacrimatie, verlaagde of verhoogde bloeddruk, onregelmatige hartslag, palpitations, cardiaal fibrilleren, verminderde ejectione fractie, opvliegers, piepende ademhaling, dyspnoe, hoest, epistaxis, rinorroe, diarree, braken, misselijkheid, gezwollen lippen, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, stomatitis, erytheem, uitslag, zwelling van het gezicht, alopecia, nagelaandoening, palmoplantaire erythrodysesthesie, artralgie, verkrampte spieren, myalgie, asthenie, pijn op de borst, rillingen, vermoeidheid, griepachtige symptomen, infusiegerelateerde reactie, pijn pyrexie, mucosale ontsteking en perifeer oedeem. Het veiligheidsprofiel van Herceptin s.c. was in het algemeen gelijk aan dat van Herceptin i.v. met uitzondering van infecties met of zonder neutropenie, cardiale disfunctie, post-operatieve wondinfecties, toedieningsgerelateerde reacties en hypertensie. **Afleverstatus:** U.R. Op versterking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website [www.roche.nl](http://www.roche.nl) voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. **Datum:** 09/2016 (v7.1).

richtlijnen van de beroepsgroep. “Een biosimilar is goedkoper, maar niet vergelijkbaar met een generiek – de eigenschappen kunnen verschillen van mens tot mens, van fabriek tot fabriek en zelfs van batch tot batch. Met name de immunogeniciteit is een factor die veel invloed kan hebben op de veiligheid en effectiviteit.”

Bovendien merkt Tas op dat niet alle biosimilars gelijkwaardig zijn aan het referentie-

wel binnen de vooraf afgesproken grenzen, maar toch.”

Als lid van de Richtlijnencommissie van de Federatie Medisch Specialisten geeft Tas zijn visie op de discussie over biosimilars voor schrijven bij nieuwe en bestaande patiënten. “Het standpunt van de Federatie is dat er geen bezwaren zijn om bij een nieuw te starten biologisch middel een biosimilar voor te schrijven in plaats van het origineel. Bij patiënten die al behandeld worden met een biologisch

**De eigenschappen van een biosimilar kunnen verschillen van mens tot mens én van fabriek tot fabriek**

product. “Zo heeft Flixabi®, een similar van infliximab, een positieve EMA-beoordeling gekregen. Maar in fase III-studies is een iets hogere incidentie van antilichaamvorming te zien en lijkt de effectiviteit lager dan van de originator. Statistisch niet significant, en alles

genesmiddel, kan dat echter alleen onder strikte voorwaarden, bijvoorbeeld dat de similar effectief is en geen bijwerkingen geeft, de patiënt goed geïnformeerd is en de beroepsgroep het erover eens is. Verder moeten patiënt en arts de mogelijkheid



hebben om terug te keren naar de originator bij bijwerkingen of een mindere werking.” Tot slot hamert Tas op het belang van communicatie met de patiënt: “Omzetten geeft altijd onrust. Investeer in extra inzet van arts of

verpleegkundige voor voorlichting en begeleiding, het beantwoorden van vragen en het beoordelen van de ziekteactiviteit. Zeker als vanwege niet-medische redenen besloten wordt om patiënten over te zetten, kun je daar vanuit de verwachte besparing geld voor vrijmaken.”

**Kosten en baten**

Over kosten en baten heeft adviserend apotheker Lonneke Timmers van zorgverzekeraar Menzis duidelijke ideeën. “Ons doel is betaalbare en toegankelijke zorg voor iedereen, met ruimte voor innovatie. Dure geneesmiddelen als adalimumab, etanercept, infliximab, trastuzumab en rituximab zijn echte blockbusters: samen kosten alleen al de eerste middelen bijna een half miljard euro per jaar. Bij een kostenreductie van 50% gaat het dus echt om miljoenen besparingen in het zorgbudget.”

De zorgverzekeraar ziet door de komst van biosimilars ook de prijzen van het referentieproduct dalen. “Een goede ontwikkeling, want wij streven naar een duurzame markt met meerdere aanbieders, een gelijk speelveld en bereidheid om bij voorschrijvers alle producten te gebruiken. Maar in hoeverre is het speelveld gelijk als de ene fabrikant een groot speelveld heeft, en de ander alleen over nieuwe patiënten mag onderhandelen? We hebben het uiteindelijk wel over geregistreerde geneesmiddelen die zijn toegelaten voor alle patiënten.” Bij de bereidheid om voor te schrijven noemt Timmers een aantal factoren van belang. “Het gaat om de kennis: om vertrouwen te hebben in het biosimilar-concept, de middelen, de ervaringen en de richtlijnen van het CBG, de Federatie Medisch Specialisten en de eigen beroepsgroep. In dat laatste mag wel meer uniformiteit komen.”

Oog voor barrières heeft Timmers ook. “Onwetendheid, angst, wantrouwen, praktische problemen, nieuwe toedieningsvormen en transitiekosten. Daarmee moet het ziekenhuis de randvoorwaarden goed organiseren, zoals de mogelijkheid om terug te keren naar het origineel, en budget vrijmaken voor voorlichting en begeleiding. De zorgverzekeraar kan wel een rol spelen bij die transitiekosten: je moet soms eerst investeren om te kunnen besparen.”

Mw. drs. N. Querido, wetenschapsjournalist



# Prettiger<sup>1</sup> en Efficiënter<sup>2,3</sup>



Vraag uw Roche Product Specialist naar de ervaringen of ga naar [mamma-oncology.nl](http://mamma-oncology.nl)



Vraag uw Roche Hospital Contract Manager op welke manieren u kunt besparen met Herceptin SC



Herceptin SC is geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen voor behandeling van HER2-positieve borstkanker. Voor de volledige indicatietekst en de verkorte productinformatie: zie achterzijde.

Referentie:  
1. Pivot X et al. Ann Oncol 2014;25: 1979-1987. 2. Burcombe R et al. Advances in Breast Cancer Research 2013;2:133-140. 3. North R et al. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015;7:423-430.



A/Z/ADVERTISEMENT/HERS/1699/0011a