

VERSLAG

Tweede Nationaal IBN Biosimilar Symposium

Donderdag 12 januari 2017, Amersfoort

E.G. van Laar

Op donderdag 12 januari 2017 vond het tweede nationaal IBN (Initiatiefgroep Biosimilars Nederland) Biosimilar Symposium plaats in Amersfoort, met als thema overstappen. Centrale vragen die aan bod kwamen, waren: kan je overstappen, is het veilig, wat zijn de randvoorwaarden en wat zijn de ervaringen tot nu toe? In dit verslag besteden we aandacht aan de besproken onderzoeksresultaten van overstappen naar biosimilars en de visies van de betrokken stakeholders.

Gedurende het ochtendprogramma werd stilgestaan bij overstapstudies naar biosimilars. De opening werd verzorgd door prof. dr. Arnold G. Vulto (Ziekenhuisapotheker/farmacoloog en hoogleraar ziekenhuisfarmacie & praktische farmacotherapie, Erasmus MC Rotterdam en tevens een van de oprichters van IBN). Biosimilars zijn volgens Vulto net zo goed als de oorspronkelijke biologicals waar ze op lijken. Gezien de grote besparingen is hij er dan ook voorstander van om, waar mogelijk en verantwoord, patiënten op de goedkopere varianten te krijgen. 'Generieke geneesmiddelen hebben geleid tot enorme besparingen, bij biologische geneesmiddelen kan dat ook met biosimilars. Als IBN willen we marktwerking op gang brengen', zei Vulto. De regelgeving voor het op de markt brengen van biosimilars is een stuk strenger dan voor generieke middelen. Voor die laatste groep volstaat het om aan te tonen dat het werkzame molecuul gelijk is aan die in het oorspronkelijke middel en in het lichaam dezelfde concentratie bereikt. Om een biosimilar op de markt te krijgen, moet de fabrikant kunnen aantonen dat deze in de kliniek net zo goed werkt als het referentiemiddel (biological) waar het van afgeleid is. De complexe én bovendien heterogene biologicals (met verschillen van batch tot batch) zijn niet eenvoudig na te maken aangezien ze het resultaat zijn van een biologisch productieproces, waarbij gebruik wordt gemaakt van levende cellen. Biosimilars zijn geen

generieke equivalenten van de oorspronkelijke biologicals. Ze zijn structureel erg vergelijkbaar, zonder klinisch relevante verschillen. 'Deze andere ontwikkelmethode die bij biosimilars komt kijken past niet in het traditionele plaatje van trials en denken over evidence-based medicine. Ik begrijp dat het kan leiden tot terughoudendheid bij artsen, maar het zijn volwaardig geregistreerde geneesmiddelen die door het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) getoetst zijn op kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid, zoals alle andere geneesmiddelen. Eigenlijk is het gek dat er twijfel is. Het woord switchen helpt daarbij niet, overstappen is wellicht een betere term. Het gaat om overstappen van de ene versie naar een andere versie van hetzelfde molecuul. Switchen duidt op veranderen van therapie. Het overstappen van originator (origineel biological) naar biosimilar is geen verandering van therapie, maar voortzetten van dezelfde therapie met een variant van hetzelfde molecuul', legde Vulto uit.

SWITCH-STUDIES

Keynote speaker prof. dr. Tore Kvien (Diakonhjemmet Ziekenhuis en Universiteit van Oslo) besprak de resultaten van het Noorse NorSwitch-onderzoek, een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroepstudie om de veiligheid en werkzaamheid van het overstappen van originator infliximab naar biosimilar CT-P13 te vergelijken met voortgezette behandeling met originator infliximab in 500 patiënten met reumatoïde artritis (RA), spondyloartritis, artritis psoriatica en colitis ulcerosa, ziekte van Crohn en chronische plaque psoriasis. 'We krijgen te maken met een explosie van biosimilars de komende periode. Ze komen overeen met het originator product, ze zijn niet beter en niet slechter maar wel goedkoper. Biosimilars zouden de toegang tot goede therapieën voor meer mensen met reumatische aandoenin-



Prof. dr. Tore Kvien.

gen kunnen verbeteren. Mijn advies is om goede switch-studies uit te voeren', vertelde Kvien. Wat hem betreft zijn er twee hoofdvragen: 1) schrijven we een biosimilar voor bij het starten van een nieuwe therapie en/of bij het wijzigen van therapie om medische redenen en, de meer controversiële vraag, 2) kunnen patiënten die goed reageren op een origineel merkproduct worden omgezet naar een goedkopere biosimilar van dit middel? 'Eerdere studies, PLANETRA en PLANETAS bij respectievelijke reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew (AS), hebben aangetoond dat CT-P13 en originator infliximab gelijkwaardig zijn als het gaat om farmacokinetiek, veiligheid en effectiviteit. Dit geeft, voor dit middel, antwoord voor vraag 1. Om antwoord te kunnen geven op vraag 2 is de NorSwitch-studie uitgevoerd, waarin we de ziekteverergering toetsten van patiënten die gedurende minimaal de laatste zes maanden een stabiele behandeling met originator infliximab ervoeren. De helft van de deelnemende patiënten die goed op de originator gediende, stapte blind over op het biosimilar. Het primaire eindpunt was de ziekteverergering in week 52. Ook veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid werden getoetst. Bij 26,2% van de patiënten die op infliximab bleef, was er sprake van ziekteverergering en dit gold voor 29,6% van de patiënten die switchten, wat binnen de marge (van 15%) valt. De switch van infliximab naar CT-P13 deed niet onder voor de gecontinueerde originator infliximab-behandeling, dit gold voor alle verschillende ziektebeelden gezamenlijk en voor de verschillende gemeten parameters, zoals CRP, *Global Assessment of Disease Activity* (patient en arts) en diverse ziekteactiviteitparameters (ASDAS, PASI etc.). Ook in anti-drugantilichamen en bijwerkingen werd geen verschil gevonden. Dit ondersteunt de gedachte dat switchen van infliximab naar CT-P13 om niet medische redenen – kostenreductie – veilig kan. Kunnen deze resultaten vertaald worden naar andere middelen? Om die vraag te beantwoorden zullen we meer

overstaponderzoeken nodig hebben', benadrukte Kvien. Een opmerkelijke bevinding in het onderzoek was, dat na het (blinde) omzetten in beide behandelgroepen, er een toename was in door patiënten gerapporteerde ziekteklachten, die de behandelende artsen echter niet terugzagen in de door hen gemeten ziektematen.

Naast de ervaringen van Kvien werd stilgestaan bij Nederlandse ervaringen met overstappen van originator naar biosimilar. Anne Strik (promovendus op onderzoek naar *inflammatory bowel disease* (IBD), AMC Amsterdam) praatte de aanwezigen bij over de SECURE-studie, een open-label, multicenter fase IV-studie die als doel heeft te laten zien dat de infliximab-serumconcentratie van CT-P13 niet-inferieur is aan de serumconcentratie van de originele biological 16 weken na omzetten. Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en RA. 'We hopen alle resultaten over een paar maanden te hebben. Uit de voorlopige resultaten kunnen we concluderen dat de infliximab-serumconcentratie van CT-P13 niet inferieur is aan de serumconcentratie van de originele biological, zowel acht als zestien weken na het overstappen, in patiënten met de ziekte van Crohn', toonde Strik. Bovendien was de werkzaamheid en verdraagzaamheid van CT-P13 na switchen vergelijkbaar met de baseline-situatie voor patiënten met deze aandoening. De klinische ziekteactiviteit bleek vergelijkbaar met de originele biological op beide ijkmomenten, week acht en zestien. Tevens waren de biomarkeractiviteit en de kwaliteit van leven niet inferieur vergeleken met baseline, en er werden geen bijzonderheden met betrekking tot bijwerkingen gevonden. Eén patiënt ontwikkelde anti-infliximab-antilichamen (ATI) en één was al ATI-positief.



Anne Strik.

PERSPECTIEF MEDISCH SPECIALIST

's Middags kwamen onder meer verschillende stakeholders aan het woord, zoals een medisch specialist, patiënt en zorgverzekeraar, en wer-

den randvoorwaarden besproken. Internist-reumatoloog dr. Sander Tas (AMC, Amsterdam) gaf inzicht in het perspectief van de medisch specialist. 'Wij zijn als arts primair de verdediger van het patiëntenbelang en richten ons naar de richtlijnen van onze beroepsgroep. Secundair zijn we ons bewust van de beperkte financiële middelen waardoor soms keuzes gemaakt dienen te worden. Dit betekent dat we, met betrekking tot het gebruik van dure geneesmiddelen, regelmatig in een spagaat terecht komen. Het levert bijvoorbeeld problemen op bij zeldzame ziekten of onduidelijke diagnoses. Biosimilars zijn welkome opties, die zorgen voor prijsdalingen. Maar hoe gaan we ermee om? Wat doen we bijvoorbeeld bij een patiënt die het goed doet op de originator? Is de goedkopere prijs reden om de patiënt om te zetten naar een biosimilar? Zoals gezegd zijn biosimilars niet volledig vergelijkbaar met gewone generieke middelen, omdat de eigenschappen van een biologisch geneesmiddel niet volledig zijn vast te stellen met behulp van analysetechnieken. Bio-equivalentiestudies voldoen niet om vast te stellen of effectiviteit en veiligheid equivalent zijn aan het referentieproduct. Daarom eisen registratieautoriteiten klinische studies naar de vergelijkbaarheid', stelde Tas, die voor de term omzetten in plaats van overstappen of switchen is aangezien de dokter 'in the lead' is. Daarbij zijn eventuele verschillen in immunogeniciteit ook van belang. Anti-drugantilichamen kunnen tot (ernstige) reacties leiden of resulteren in verlies van effectiviteit. Feit is dat er op dit moment veel biosimilars in ontwikkeling zijn over de volle breedte van de reumatologie (meer dan 40!). 'We hebben daarom behoefte aan studies en richtlijnen die ons kunnen helpen beslissingen te nemen met betrekking tot de inzet van deze middelen, vooral omdat veelvuldig switchen voorkomen moet worden. Het NorSwitch-onderzoek is een mooi begin, het geeft antwoord op de vraag of patiënten veilig eenmalig kunnen switchen van originator naar biosimilar.



Maar we willen ook informatie over vaker switchen of tussen verschillende biosimilars binnen één productgroep', benadrukt Tas. Hij ging ook in op de Bio-Switch studie (Sint Maartenskliniek; van infliximab originator naar biosimilar) die laat zien dat het switchen kan bij de meerderheid van de patiënten, hoewel het wel voor onrust bij de patiënten zorgt. 'Omzetten vraagt extra tijd en aandacht. Als arts is het belangrijk om omzetten op een goede manier te bespreken met de patiënt. Dit vraagt extra inzet van artsen en verpleegkundigen met betrekking tot voorlichting en het beoordelen van ziekteactiviteit. Er moet ruimte komen voor de extra tijd die deze begeleiding vraagt, wat mij betreft zou een deel van de kostenbesparing hier dan ook ingestoken moeten worden', aldus Tas. Tot slot toonde hij het conceptstandpunt van de Federatie Medisch Specialisten uit 2013 (FMS): 1) Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten biologisch geneesmiddel in plaats van het originele referentieproduct een geregistreerde biosimilar van dat product voor te schrijven. 2) Switchen/omzetten kan overwogen worden indien: er geen signalen zijn dat uitwisseling bij deze specifieke innovator-biosimilarcombinatie tot problemen heeft geleid; de patiënt van tevoren geïnformeerd is over de voorgenomen switch en de consequenties daarvan; er nauwkeurige klinische monitoring van effectiviteit en bijwerkingen plaatsvindt. Daarnaast is het uitgangspunt om zo min mogelijk te switchen. Tot slot moet in het patiëntendossier informatie wordt vastgelegd zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is', vertelde Tas.



Dr. Sander Tas.

PERSPECTIEF PATIËNT EN ZORGVERZEKER- RAAR

Tineke Markus (directeur Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) en zelf ook patiënt) besprak het perspectief van de patiënt, en dan met name vanuit IBD-patiënten. 'Voor deze chronische patiënten is zorg op maat van belang. De meeste patiënten vinden het belangrijk



Tineke Markus.

om samen met hun arts beslissingen te nemen over hun behandeling. Kan een operatie voorkomen worden, wordt het spuiten of slikken? Het is niet zo dat patiënten het duurste middel willen hebben, het gaat om wat het beste werkt', meent Markus. Overstappen naar biosimilars is een onderwerp dat binnen de patiëntenvereniging ook besproken wordt. 'Steeds meer patiënten worden geconfronteerd met het bestaan van biosimilars en de keuze om over te stappen. En ze hebben vragen als: hoe zit het met bijwerkingen, kan ik eventueel weer terug? Helaas krijgen wij meldingen binnen waaruit blijkt dat de communicatie tussen arts en patiënt als het gaat om switchen te wensen over laat', vertelde Markus en illustreerde dat met enkele voorbeelden. De CCUVN maakt zich dan ook onder meer zorgen over het gebrek aan overleg met de patiënt bij omzetten. 'Uit de praktijk blijkt dat samen beslissen niet altijd aan de orde is. Dit terwijl de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) duidelijk is in hun brief van 8 december 2016: 'De NVMDL is van mening dat switchen alleen onder gecontroleerde omstandigheden met informed consent van de patiënt en met de mogelijkheid van switchen af te zien om persoonlijke of om medische redenen en dit zonder consequenties voor de gehele behandeling dient plaats te vinden.' Voor patiënten zouden een medicijnpaspoort – waarin batch, (bij)werkingen en andere medicatie kunnen worden bijgehouden –, informatiebijeenkomsten door ziekenhuizen, duidelijkheid over financiering en geen preferentiebeleid van meerwaarde zijn', stelt Markus.

Dr. Lonneke Timmers (adviseur apotheker, zorgverzekeraar Menzis) ging vervolgens in op het perspectief van de zorgverzekeraar. Ze besteedde aandacht aan de doelstellingen van Menzis – onder meer betaalbare zorg voor iedereen – en de noodzaak om in te grijpen in de kostenstijging met betrekking tot dure geneesmiddelen. 'We moeten de betaalbaarheid, toegankelijkheid en ruimte

voor innovatie borgen. Het gaat om veel geld. Biologicals zijn de geneesmiddelen met de grootste omzet, voor de top vijf middelen (adalimumab, etanercept, infliximab, trastuzumab en rituximab) zijn biosimilars beschikbaar of biosimilarkandidaten in registratie bij EMA. Door concurrentie kunnen biosimilars voor een prijsdaling van 50-70% zorgen, bovendien daalt ook de prijs van originators en van andere medicijnen in de therapeutische klasse. Na anderhalf jaar beschikbaarheid van een infliximab-biosimilar is bijna 50% van de patiënten overgestapt; daarmee lopen we als Nederland niet voorop. In bijvoorbeeld Denemarken gaat het een stuk sneller omdat het daar op centraal niveau is besloten. In Nederland wordt de discussie in elk ziekenhuis en elke vakgroep apart gevoerd. Onze rol als zorgverzekeraar is het versterken van een duurzame biosimilarmarkt. Daarvoor zijn meerdere aanbieders, een gelijk speelveld en bereikbaarheid om alle producten te gebruiken voorwaarden. Met name dat laatste is nog lastig. Wij willen helpen om barrières voor gebruik van biosimilars te overwinnen en we willen een rol spelen bij educatie, het delen van informatie, scheiden van feiten van fictie en bijdragen aan het publieke debat. Onze rol zit hem dus in aanjagen en faciliteren, dat laatste vooral op het gebied van transitiekosten. De randvoorwaarden voor overstappen worden door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen bepaald. Ze geven aan dat overstappen mogelijk is indien er adequate klinische monitoring plaatsvindt en de patiënt goed wordt geïnformeerd', lichte Timmer toe.



Dr. Lonneke Timmers.

EVIDENTIE

Apotheker en promovendus Liese Barbier (KU Leuven) doet onderzoek naar de evidentie voor overstappen en toonde de voorlopige resultaten van haar systematische literatuuronderzoek. Haar onderzoeksvraag is of patiënten veilig kunnen overstappen van biologisch referentiemiddel naar biosimilar. Wat is de huidige evidentie? 'Om dat te bepalen ben ik momenteel aan het kijken naar

uitgevoerde overstapstudies voor alle therapeutische klassen met geautoriseerde/in registratie zijnde biosimilars. Een belangrijke vraag is of overstappen leidt tot (verhoogde) immunogeniciteit, een potentieel risico van biologische moleculen. Immunogeniciteit leidt overigens meestal niet tot klinisch significante verandering in de uitkomst. Vandaag focus ik me met name op anti-TNF-middelen', zei Barbier en ze vertelde over de methodologie van haar onderzoek. 'In totaal heb ik 40 anti-TNF-overstapstudies kunnen includeren, waarvan 18 binnen de reumatologie zijn uitgevoerd (8 retrospectief en 10 prospectief). Er zijn verschillende types overstapstudies. De meeste studies maken gebruik van een enkele overstap (van referentieproduct (R) naar biosimilar (B)) of enkele overstap met cross-over (van R naar B en B van naar R). Slechts een enkele studie maakt gebruik van een meervoudige overstap, alternerend, wat wellicht in de toekomst dichterbij de reallifesituatie komt.' In de reumatologische anti-TNF-overstapstudies concludeerden de auteurs in 15 gevallen een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid tussen biosimilar en referentieproduct na overstappen. Bij 3 studies werd een verschil geobserveerd in verlies van respons, bijwerkingen of stoppen met de behandeling. 'Het totale aantal patiënten in anti-TNF-overstapstudies was substantieel met 3.572 patiënten, en meer dan 2.000 hiervan binnen de reumatologiepopulatie. Op basis van deze studies zijn er geen noemenswaardige aanwijzingen dat overstappen leidt tot veiligheidsproblemen of responsafname. Een belangrijke beperking is echter dat sommige van deze overstapstudies onvoldoende gevoelig zijn om zeldzame bijwerkingen te kunnen identificeren, daarom zou ingezet moeten worden op geneesmiddelbewaking met traceerbaarheid aangezien er geen sluitend bewijs kan worden geleverd op basis van bestaande studies', concludeerde Barbier.

Gedurende het symposium was verder onder meer aandacht voor de principes en statistiek achter



Liese Barbier.

BIOSIMILARS IN HET KORT

- Biosimilars zijn kwalitatief gelijkwaardige en goedkopere varianten van biologische merkgeneesmiddelen (biologicals).
- De eerste biosimilar is in 2006 geïntroduceerd. Op 1 januari 2017 waren er 27 biosimilars geregistreerd door het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA). Eind 2017 zijn er naar verwachting 40 biosimilars.
- Biosimilars mogen alleen op de markt komen als bewezen is dat de werking, kwaliteit en veiligheid hetzelfde zijn als het originele middel waar het van is afgeleid.
- De kennis over deze nieuwe groep middelen onder artsen en patiënten is nog beperkt en zorgt voor onzekerheid en terughoudendheid bij de acceptatie van biosimilars.
- De Initiatiefgroep Biosimilars Nederland (IBN) is in 2013 opgericht en heeft als hoofddoel om feitelijke informatie over biosimilars te verstrekken in de Nederlandse setting.
- Naar verwachting kunnen de structurele besparingen tegen 2019-2020 oplopen tot 200 miljoen euro per jaar.

gelijkwaardigheids- en non-inferioriteitsstudies (hoeveel mag het behandelings-effect afwijken van het referentiemiddel), een toolkit voor ziekenhuizen om het proces van overstappen in goede banen te leiden en het initiatief van het Bijwerkingencentrum Lareb om de veiligheid van alle biologische geneesmiddelen te gaan volgen.

CONCLUSIE

Over het gebruik van biosimilars bij patiënten die nog niet worden behandeld met een biological bestaat inmiddels overeenstemming, maar kunt u als arts een patiënt die naar tevredenheid met een originator wordt behandeld laten overstappen naar een goedkoper alternatief? Deze vraag wordt nog niet volmondig met ja beantwoord. Bovendien is terugswitchen een item waar duidelijkheid over moeten komen. Daarnaast was het registreren van batchnummers een item dat veel discussie oproep, zowel wat betreft zinvolheid als de uitvoering. Alle sprekers waren het erover eens dat goede communicatie de basis is om de implementatie van biosimilars te laten slagen. Als de verschillende betrokken partijen met elkaar in gesprek gaan en blijven kan succesvol overstappen gerealiseerd worden.

Een integraal verslag met alle presentaties (video's en dia's) is te vinden op de website van IBN (www.biosimilars-nederland.nl/symposium/).

CORRESPONDENTIE

Emma van Laar, MSc
dchg medische communicatie, Heemstede
E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl