

Pas biosimilars zonder terughoudendheid toe

Anton Franken, Karel Rosmalen, Arnold Vulto

Biosimilars zijn kopieën van biologische geneesmiddelen en worden al meer dan tien jaar door specialisten in ziekenhuizen voorgeschreven. De laatste tijd krijgen ook huisartsen de beschikking over biosimilars. Hoe verloopt de ontwikkeling van deze nieuwe categorie geneesmiddelen en hoe gebruikt u ze in de praktijk?

EEN NIEUWE CATEGORIE GENEESMIDDELEN

Nieuw ontwikkelde geneesmiddelen genieten gedurende een periode van jaren marktexclusiviteit als gevolg van patentbescherming en andere regelingen. Het gevolg daarvan: door gebrek aan concurrentie zijn de prijzen van die middelen (soms extreem) hoog. Na het verlopen van de marktexclusiviteit kunnen geneesmiddelen worden ‘nagemaakt’. Gaat het om chemische middelen, dan noemen we dat generieke (merkloze) geneesmiddelen. Kopieproducten van biologische geneesmiddelen noemen we biosimilars. Beide varianten kunnen leiden tot aanzienlijke besparingen op de geneesmiddelenuitgaven vanwege lagere ontwikkelkosten en door het op gang brengen van marktwerking.

Biosimilars zijn al meer dan tien jaar in gebruik in ziekenhuizen. Als huisarts kreeg u er vaak alleen maar mee te maken als ze in het ziekenhuis waren voorgeschreven. Sinds biosimilars van glargine-insuline beschikbaar zijn kunt u ze inmiddels ook voorschrijven. Hoog tijd dus om uw aandacht te vragen voor deze nieuwe categorie geneesmiddelen op de markt. In dit artikel vindt u achtergrondinformatie over de ontwikkeling van biosimilars en het gebruik in de praktijk.

GENERIEKE GENEESMIDDELEN VERSUS BIOSIMILARS

Generieke geneesmiddelen zijn exacte kopieën van het origineel. Ze worden tot de markt toegelaten op basis van een compleet farmaceutisch kwaliteitsdossier en een beperkt onderzoek bij mensen naar gelijke blootstelling in het bloed. Omdat de ontwikkeling van deze middelen veel goedkoper is, zijn de prijzen ervan ook heel veel lager dan die van het originele product, soms minder dan 10%.

Het ontwikkelen van kopieproducten van biologische geneesmiddelen is lastiger. Biologische productiesystemen kennen een natuurlijke variatie, waardoor er tijdens de productie voortdurend kleine verschillen optreden. Het maken van exacte

DE KERN

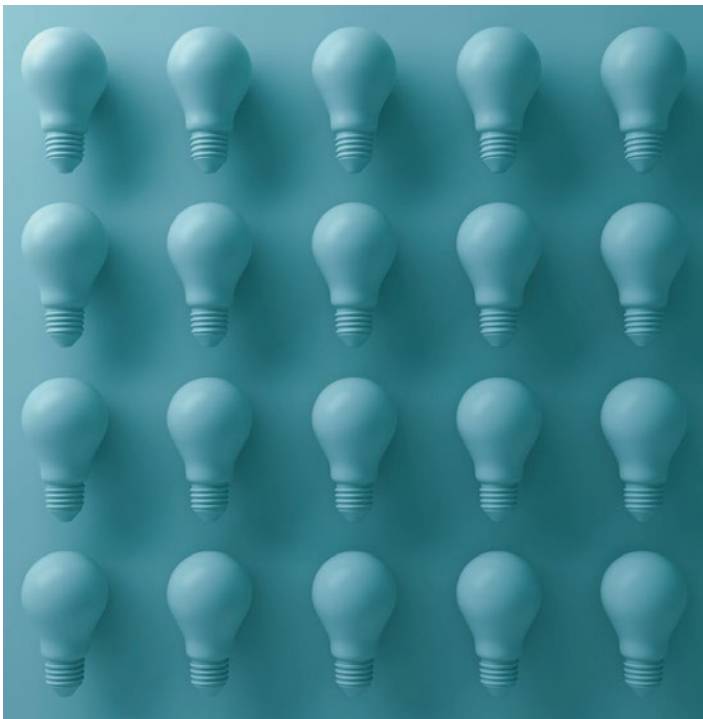
- Biosimilars zijn kwalitatief gelijkwaardige en minder dure versies van innovatieve geneesmiddelen
- Biosimilars leiden tot lagere prijzen en een betere toegankelijkheid tot deze middelen.

kopieën is daarom niet mogelijk. Blijkbaar is een beetje variatie niet erg voor de werkzaamheid en veiligheid van biologische geneesmiddelen, want we leven daar al jaren mee. Op basis van die gedachte kan je dus goed gelijkende kopieën maken, die weliswaar niet identiek zijn, maar wel zo goed lijken dat ze hetzelfde doen. Die versies van een dergelijk geneesmiddel worden *biosimilar* genoemd: niet identiek, wel functioneel hetzelfde. De ontwikkel- en registratieprocessen zijn daardoor veel uitgebreider dan die van de eenvoudigere generieke geneesmiddelen. Uitgebreid vergelijkend onderzoek, de zogeheten *comparability exercise*, moet aantonen dat de verschillen in samenstelling tussen het referentiegeneesmiddel (het origineel) en de biosimilar zo minimaal zijn dat beide geneesmiddelen gelijkwaardig zijn met betrekking tot essentiële

Biosimilars zijn functioneel hetzelfde als het originele middel

kwaliteitskenmerken, biologische activiteit, veiligheid en werkzaamheid. De nadruk ligt op het vergelijken van fysisch-chemische en biologische kenmerken van de biosimilar, aangevuld met bevestigend, meestal beperkt, patiëntenonderzoek. Uitgangspunt bij het registratietraject is dus het vaststellen van de gelijkwaardigheid van het biosimilar en niet het vaststellen van de werkzaamheid per se.

Het vergelijkende patiëntenonderzoek is daarom optimaal ingericht om verschillen tussen referentieproduct en biosimilar op te kunnen pikken. Bij dit onderzoek gaat het er dus niet om te bewijzen dat het middel werkt: dat weten we immers al van het origineel. We willen weten of er verschillen in werking zijn tussen origineel en het kopieproduct.



Biosimilars zijn kwalitatief gelijkwaardige en minder dure versies van innovatieve geneesmiddelen.

Foto: iStock

Het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) beoordeelt dit proces en toetst het dossier aan de richtlijnen en kijkt of aan alle kwaliteits- en veiligheidseisen is voldaan. Na goedkeuring worden biosimilars in de 28 Europese landen toegelaten.¹ De eerste biosimilar, Omnitrope® (een biosimilar van een groeihormoon) werd in Europa in 2006 geregistreerd. Inmiddels zijn er meer dan dertig biosimilars toegelaten en zitten er tientallen in de pijplijn.

Exacte kopieën van biologische geneesmiddelen zijn niet te maken

BIOSIMILARS IN DE PRAKTIJK

We onderscheiden drie generaties biosimilars. De eerste generatie zijn de vervangingsproducten (lichaamseigen), zoals groeihormoon en insuline. De tweedegeneratiebiosimilars betreffen monoklonale antilichamen met een gedefinieerd effect, zoals de TNF-alfablokkers (infliximab, etanercept en adalimumab), die onder andere worden ingezet bij de behandeling van reumatoïde artritis, psoriasis en inflammatoire darmziekten. Biosimilars van de derde generatie zijn de oncologische/hematologische geneesmiddelen. Deze klasse kenmerkt zich door complexe monoklonale eiwitten met een uitgesteld klinisch effect.

Eerstegeneratiebiosimilars

Tien jaar ervaring met het biosimilar groeihormoon heeft

geen problemen opgeleverd, ook niet bij patiënten die van het referentieproduct op biosimilar zijn overgestapt. Abasaglar® is de eerste insuline glargine-biosimilar, geregistreerd in 2014. In 2017 werd een tweede geregistreerd, LUSDUNA®, die vooralsnog niet beschikbaar is voor de Nederlandse markt. Dit jaar volgt de registratie van een derde, Semglee®. Tevens is de eerste biosimilar van kortwerkende insuline geregistreerd, Insuline Lispro Sanofi®. Ook deze is nog niet verkrijgbaar.

Bij het gebruik van insuline speelt het toedieningssysteem (pensysteem) ook een belangrijke rol. Insulines zijn meestal gekoppeld aan een specifiek pensysteem, zo heeft de biosimilar Abasaglar® bijvoorbeeld een andere pen (kwikpen) dan het origineel Lantus® (solostar). Patiënten die overstappen moeten dus een nieuwe prikinstructie krijgen.

De biosimilar van insuline wordt in Nederland nog zelden gebruikt. Dit komt doordat het prijsverschil tussen Lantus® en de biosimilar Abasaglar® nog steeds klein is (ongeveer 10%), maar dit verandert naar verwachting als de andere biosimilars van insuline op de markt komen. Marktwerking en daardoor prijsdaling vormen een belangrijk aspect van de inzet van biosimilars. Onbekendheid en terughoudendheid bij huisartsen en patiënten spelen eveneens een rol bij het geringe gebruik van biosimilar van insuline in de praktijk.

De Nederlands Diabetes Federatie steunt de inzet van biosimilars onder bepaalde voorwaarden. Belangrijk is dat de keuze voor de start van een biosimilar of het overstappen op de biosimilar wordt gemaakt in samenspraak tussen de patiënt en zijn voorschrijfbevoegde zorgverlener. Monitoring is ook een voorwaarde, wat in het kader van goede praktijkvoering (monitoring van parameters als glucosewaarden, HbA1c, optreden van hypers/hypo's) natuurlijk al moet gebeuren. Daarnaast speelt de zorgverlener een proactieve rol door de patiënt van de nodige informatie te voorzien en aandacht te geven aan algemene patiëntenervaringen rond het gebruik van de nieuwe medicatie en het toedieningssysteem.

Het overstappen op een biosimilar van insuline vergt extra uitleg en dus tijd van huisartsen, diabetesverpleegkundigen en praktijkondersteuners. Het diabetessteam moet deze logistieke inspanningen en de prijs op doelmatigheid beoordelen. Overigens hebben de verzekeraars Menzis en VGZ Abasaglar® ingezet als voorkeursmiddel bij nieuwe diabetespatiënten.

Tweedegeneratiebiosimilars

Inmiddels zijn er drie biosimilars van infliximab (Remicade®) op de markt en twee van etanercept (Embrel®). In 2018 volgen meerdere biosimilars van adalimumab (Humira®). Bij onderhandelingen in ziekenhuizen ligt de kostprijs van de biosimilar ongeveer 40% lager dan die van het oorspronkelijke merkartikel.

Niet alleen nieuwe patiënten kunnen met deze biosimilars worden behandeld, overstappen van innovator naar biosimilar behoort ook tot de mogelijkheden. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft hieraan wel enkele voorwaarden gesteld.² Zo mag overstappen alleen gebeuren

in overleg met de patiënt en pas nadat deze is voorgelicht, er klinische monitoring heeft plaatsgevonden en op apothekeniveau te herleiden is wie welk product heeft gekregen, dit laatste met het oog op de traceerbaarheid van bijwerkingen. Switch-onderzoeken, zoals het recente Nor-Switch-onderzoek met infliximab,³ hebben laten zien dat er op korte termijn geen nadelige effecten zijn bij overstappen, niet op het gebied van effectiviteit, noch dat van bijwerkingen, in het bijzonder immunogeniciteit. Dat laatste is een punt van zorg bij sommige TNF-alfablokkers (infliximab en adalimumab). Het immuunsysteem kan het eiwitgeneesmiddel als lichaamsvreemd zien, waardoor de patiënt antilichamen tegen dit geneesmiddel gaat maken, zogenaamde anti-drug-antilichamen (ADA). Als deze ADA aan het geneesmiddel op een manier binden die de farmacologische werking van het geneesmiddel blokkeert, spreken we van neutraliserende ADA. Wanneer de titer van neutraliserende ADA hoog genoeg is, gaat dit ten koste van de werkzaamheid van het geneesmiddel. Het onderzoek naar eventuele immunogeniciteit vormt een belangrijk onderdeel van het registratietraject van biosimilars. Overigens spelen neutraliserende ADA bij diabetes en insulinegebruik geen rol van betekenis.

Overstappen van referentieproduct naar biosimilar binnen de TNF-alfablokkers gebeurt in ons land inmiddels op grote schaal en met succes. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) heeft voor ziekenhuizen een tool box ontwikkeld met praktijkadviezen bij het overstappen. De juiste voorlichting aan de patiënt speelt een cruciale rol bij de implementatie van biosimilars, want het belang is voor patiënten toch vaak lastig in te zien. Voor hen is er geen direct voordeel en ze wantrouwen begrijpelijkerwijze de overstap naar een goedkoper medicijn waarmee ze niet vertrouwd zijn. Het ligt in de lijn der verwachting dat een dergelijke tool box er ook zal komen voor de eerste lijn (insuline).

Derdegeneratiebiosimilars

Inmiddels is Truxima®, de eerste biosimilar van rituximab, beschikbaar gekomen voor de behandeling van reumatoïde artritis, non-hodgkin lymfoom en chronische lymfatische leukemie. Onlangs werd een tweede biosimilar voor rituximab geregistreerd, Rixathon®. Later dit jaren volgen meerdere biosimilars van Herceptin®, een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij bepaalde vormen van borst- en maagkanker, met een positieve expressie van het HER2-eiwit.

ZONDER TERUGHOUDENDHEID TOEPASSEN

De ontwikkeling van biologische geneesmiddelen heeft veel nieuwe behandelmogelijkheden geschapen. De prijs die hiervoor betaald wordt is echter zo hoog dat het ontwikkelen van alternatieven in de vorm van biosimilars nodig is om deze middelen breed toegankelijk te houden. Biosimilars zijn kwalitatief gelijkwaardige en minder dure versies van innovatieve geneesmiddelen, die tot lagere prijzen en een betere toegankelijkheid tot deze middelen leiden.

Het belang van biosimilars is voor patiënten vaak lastig in te zien

Na eerst hun effectiviteit en veiligheid in de tweede lijn te hebben bewezen vinden biosimilars in toenemende mate hun weg naar de praktijk van de huisarts, te beginnen bij de behandeling van diabetes met insuline. Ze voldoen aan dezelfde strenge kwaliteitseisen als de andere geneesmiddelen en u kunt ze dus zonder terughoudendheid toepassen. ■

LITERATUUR

1. Biosimilars in the EU. Information guide for health care professionals. Londen: European Medicines Agency, 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Standpunt CBG over biosimilars. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2015. <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars>.
3. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304.

Franken AAM, Rosmalen K, Vulto AG. Pas biosimilars zonder terughoudendheid toe. *Huisarts Wet* 2018;61(5):DOI:10.1007/s12445-018-0119-y.

Isala Ziekenhuis, Afdeling Interne geneeskunde, Zwolle: dr. A.A.M. Franken, internist. Huisartsenpraktijk De Groene Beuk, Vught: K. Rosmalen, huisarts. Erasmus MC, Afdeling Farmacie, Rotterdam: prof. dr. A.G.

Vulto, ziekenhuisapotheker/farmacoloog.

Correspondentie: a.a.m.franken@isala.nl

Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven