

# Biologische geneesmiddelen en biosimilars



**Marinka van Dalfsen**

M. van Dalfsen, apotheker,  
Instituut Verantwoord  
Medicijngebruik, Utrecht



**Marjorie Nelissen-Vrancken**

Dr. H.J.M.G. Nelissen-Vrancken,  
apotheker, Instituut  
Verantwoord Medicijngebruik,  
Utrecht

**Samenvatting** Met de komst van biologische geneesmiddelen is gerichte therapie voor ernstige en chronische aandoeningen mogelijk. De productie van deze middelen vindt plaats in levende organismen. Daardoor zijn kleine variaties mogelijk in de werkzame stof (microheterogeniteit). Microheterogeniteit mag de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van het eindproduct niet beïnvloeden. Aandachtspunten voor biologische geneesmiddelen zijn het infectierisico, vaccineren en bewaarinstructies.

Biosimilars zijn gelijkwaardige alternatieven voor biologische geneesmiddelen. Door hun komst zijn marktwerking en kostenbesparing mogelijk. Kostenbesparing is nodig om de relatief dure behandeling met biologische geneesmiddelen betaalbaar te houden. Nieuwe patiënten kunnen direct een biosimilar gebruiken. Bij bestaande gebruikers is omzetting onder voorwaarden mogelijk, waaronder adequate klinische monitoring en patiëntenvoorlichting.

Anno augustus 2019 is één biosimilar van insuline glargine in Nederland op de markt. Artsen schrijven dit middel slechts beperkt voor. Sommige zorgverzekeraars hebben deze biosimilar aangewezen als preferent middel. Een specifiek aandachtspunt bij deze biosimilar is een juiste instructie van het pensysteem.

## Leerdoelen

### Na het lezen van dit artikel:

- weet u wat biologische geneesmiddelen en biosimilars zijn;
- kent u de belangrijkste aandachtspunten bij gebruik van biologische geneesmiddelen;
- kent u de belangrijkste aandachtspunten bij omzetten van biologische geneesmiddelen naar biosimilars en andersom;
- kent u de belangrijkste aandachtspunten bij voorschrijven en afleveren van de biosimilar insuline glargine;
- kunt u uitleggen waarom biologische geneesmiddelen en biosimilars gelijkwaardig zijn.

## Biologische geneesmiddelen

Een biologisch geneesmiddel is een eiwit dat ontwikkeld is voor een specifieke doelgerichte therapie. Deze eiwitten kunnen de werking van lichaamseigen stoffen nabootsen of beïnvloeden. Veel biologische geneesmiddelen zijn dan ook onmisbaar in de behandeling van ernstige en chronische aandoeningen, zoals diabetes mellitus, auto-immuunziekten en kanker.<sup>1</sup> Insuline is het oudste en bekendste voorbeeld van een biologisch geneesmiddel. In 1922 behandelden artsen de eerste patiënt met insuline die afkomstig was uit een varken. Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw kunnen fabrikanten met behulp van een speciale techniek ook menselijk insuline produceren in schimmels en dierlijke cellen.<sup>2</sup>

## Biologische geneesmiddelen versus synthetische middelen

Biologische geneesmiddelen bestaan uit een complexe eiwitstructuur (zie figuur 1). Synthetische middelen hebben vaak een eenvoudigere structuur en zijn ook minder groot. Biologische geneesmiddelen hebben een complex productieproces en hoge ontwikkelkosten. Daarom zijn ze meestal veel duurder dan synthetische geneesmiddelen. Vanwege de grote eiwitstructuur hebben de biologische geneesmiddelen meestal een parenterale toedieningsroute. Daarnaast kunnen biologische geneesmiddelen gevoelig zijn voor invloeden van buitenaf. Ze verliezen bijvoorbeeld hun werking als de temperatuur te hoog is. Vaak zijn specifieke bewaar- en gebruiksvorschriften nodig.<sup>1,3</sup>

## Entreevragen

- 1 Welke verschillen zijn er tussen biologische geneesmiddelen en synthetische geneesmiddelen?
- 2 De werkzame stof in verschillende batches biologische geneesmiddelen is identiek aan elkaar.  
**a** juist  
**b** onjuist
- 3 Wat zijn biosimilars?
- 4 Biosimilars hebben dezelfde merknaam (handelsnaam) als het referentiegeneesmiddel.  
**a** juist  
**b** onjuist
- 5 Wat zijn mogelijke voordelen van biosimilars? (Meerdere antwoorden mogelijk)  
**a** kostenbesparing door marktwerking  
**b** prijsdaling van het referentiegeneesmiddel  
**c** minder kans op ernstige bijwerkingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel  
**d** minder kans op toxiciteit in vergelijking met het referentiegeneesmiddel

## Levende organismen

Fabrikanten produceren de werkzame stoffen in biologische geneesmiddelen met behulp van levende organismen, zoals bacteriën en dierlijke cellen.<sup>1,3</sup> Het DNA van deze organismen is zo aangepast, dat zij onder de juiste omstandigheden de werkzame stof van het biologisch geneesmiddel produceren. Aan het einde van het productieproces verwijdert de fabrikant alle organismen en reststoffen, zodat alleen de werkzame stof overblijft. Na het toevoegen van hulpstoffen en verpakken van het biologisch geneesmiddel ontstaat het eindproduct.

Het werken met levende cellen maakt het productieproces complex.<sup>1,3</sup> Levende organismen hebben voedingsstoffen nodig om te groeien. Daarbij zijn ze afhankelijk van allerlei omgevingsfactoren, zoals de zuurgraad, de temperatuur en het zuurstofgehalte. Al deze factoren kunnen het eindproduct van het biologisch geneesmiddel beïnvloeden. De productie van synthetische middelen is relatief eenvoudig. De fabrikant produceert deze geneesmiddelen door middel van chemische processen.

Dat de productie van biologische geneesmiddelen plaatsvindt in levende organismen heeft gevolgen voor het eindproduct.<sup>1,3</sup> Er is namelijk altijd een bepaalde mate van variatie (microheterogeniteit) van de werkzame stof. Dat wil zeggen, dat de werkzame stof in het eindproduct van verschillende batches nooit identiek is. Microheterogeniteit

kan bijvoorbeeld optreden in de suikerzijgroepen (glycosylering). De aminozuurvolgorde moet echter gelijk blijven. In figuur 2 is schematisch weergegeven welke verschillen kunnen optreden tussen verschillende batches.

## Registratie-eisen

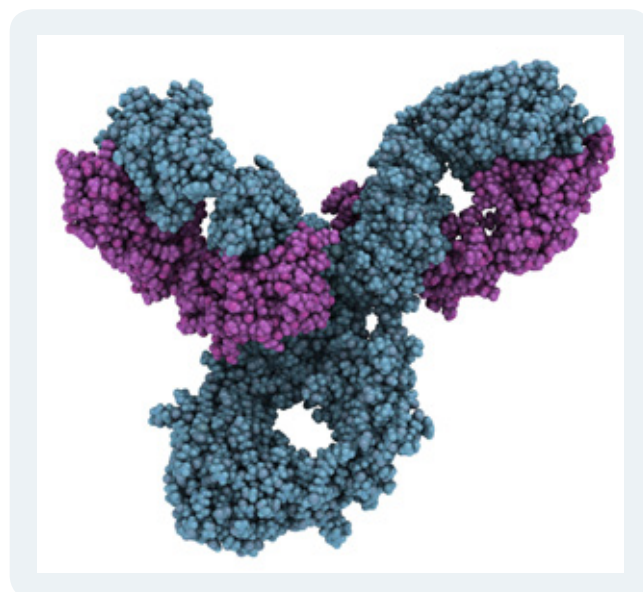
Het European Medicines Agency (EMA) geeft aan dat de heterogeniteit van de werkzame stoffen in biologische geneesmiddelen geen invloed mag hebben op de effectiviteit, kwaliteit of veiligheid van het biologische geneesmiddel.<sup>1</sup> Ondanks een bepaalde mate van heterogeniteit zijn de verschillende batches van biologische geneesmiddelen dus gelijkwaardig aan elkaar.

## Bijwerkingen

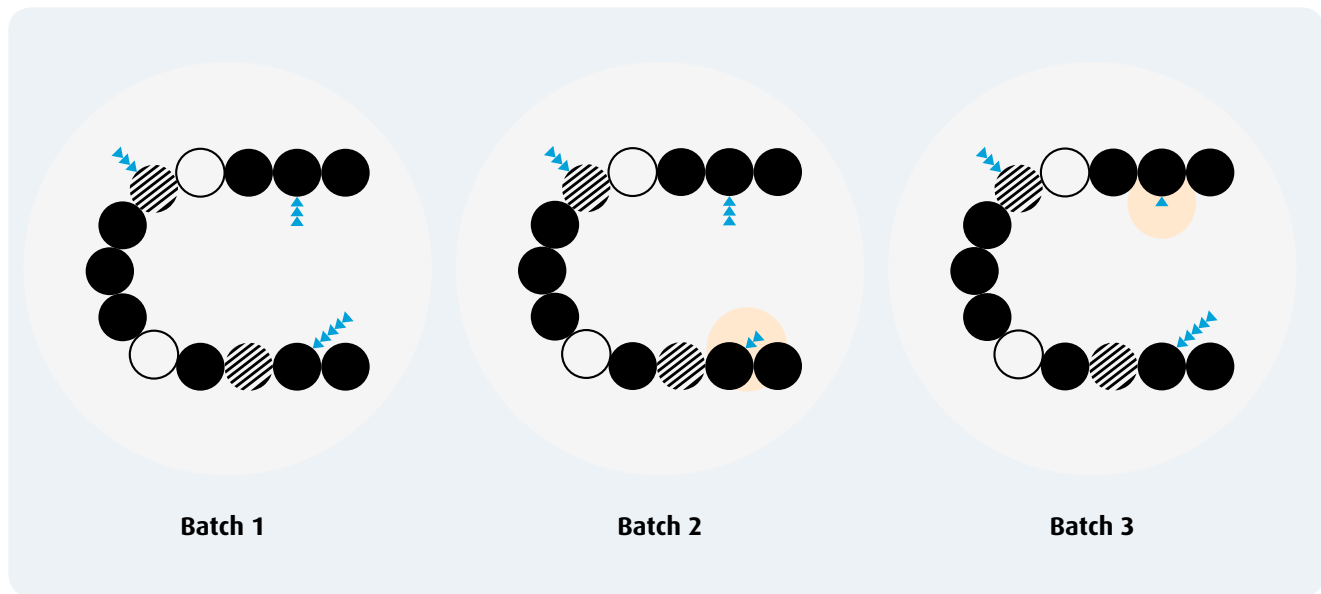
De meeste bijwerkingen van biologische geneesmiddelen zijn gerelateerd aan het farmacologische effect. TNF-alfa-remmers, zoals adalimumab of etanercept, remmen bijvoorbeeld de ontstekingsreactie. Doordat ze het immuunsysteem remmen, hebben ze als bijwerking een hoger risico op infecties. Insuline verlaagt de bloedglucose, dus behandeling met insuline heeft als bijwerking het risico op een hypoglykemie.<sup>5</sup>

Een andere vorm van bijwerkingen zijn bijwerkingen die optreden door een ongewenste immunrespons, meestal door de vorming van antilichamen tegen het biologische geneesmiddel.<sup>1,6</sup> Biologische geneesmiddelen bestaan uit grote moleculen, waardoor het immuunsysteem deze moleculen kan signaleren als lichaamsvreemd. Daardoor kan een ongewenste immunrespons optreden, zoals infusiegerelateerde reacties of reacties op de injectieplaats.

**Figuur 1** Schematische weergave monoklonaal antilichaam (pembrolizumab).<sup>4</sup>



**Figuur 2** Schematische weergave microheterogeniteit.<sup>1</sup>



Veelvoorkomende symptomen bij een milde immunorespons zijn griepachtige symptomen, zoals koorts, hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, moeheid, spier- en gewrichtspijn.<sup>1,6</sup> In zeldzame situaties kunnen ook ernstige overgevoelighedsreacties optreden, zoals een anafylactische reactie. Symptomen zijn bijvoorbeeld angio-oedeem of plotselinge zwelling van de huid en/of slijmvliezen.

Ongewenste immunogeniciteit is vooral een probleem bij de oudere biologische geneesmiddelen. Zo kunnen bij behandeling met infliximab acute infusiereacties, maar ook vertraagde overgevoelighedsreacties optreden.<sup>8</sup> De nieuwere biologische middelen zijn zodanig aangepast aan het menselijk lichaam (gehumaniseerd), dat dit geen grote problemen meer oplevert.<sup>1</sup> Voorbeelden van gehumaniseerde biologische geneesmiddelen zijn benralizumab, bevacizumab, pembrolizumab en trastuzumab, herkenbaar aan de lettergreep '-zu' in de stofnaam.<sup>5</sup>

### Kosten

Biologische geneesmiddelen zijn vaak aanzienlijk duurder dan synthetische middelen. Uit de monitor *Dure geneesmiddelen* van de Nederlandse Zorgautoriteit blijkt dat de uitgaven aan dure geneesmiddelen stegen van 1,91 miljard euro in 2016 naar 2,08 miljard euro in 2017.<sup>7</sup> Zorgverzekeraars verwachten dat deze groei doorzet. Gemiddeld stegen de totale uitgaven aan dure geneesmiddelen de afgelopen jaren met 8% per jaar. Enerzijds hangt dit samen met de introductie van nieuwe geneesmiddelen, anderzijds met een groei van het aantal gebruikers. De middelen met de hoogste kosten in 2016 waren de TNF-alfaremmers, biologische geneesmiddelen voor de behandeling van onder andere reuma. Op nummer 1 stond adalimumab (216 miljoen

euro), gevolgd door etanercept (143 miljoen euro) en infliximab (140 miljoen euro).

### Aandachtspunten in de praktijk

Het optreden van infecties is een aandachtspunt bij behandeling met biologische geneesmiddelen met een immunosuppressieve werking, zoals TNF-alfaremmers.<sup>8,9</sup> Aangezien bij deze patiënten de afweerreactie verstoord is, kunnen infecties een ernstiger verloop hebben. Bij het optreden van ernstige infecties kan de arts overwegen de behandeling met een biologisch geneesmiddel tijdelijk te onderbreken. Adviseer patiënten contact te laten opnemen bij tekenen van een infectie, zoals malaise en koorts.

Een ander aandachtspunt bij immunosuppressieve biologische geneesmiddelen zijn vaccinaties.<sup>8,9</sup> Bij toediening van levende vaccins bestaat het risico op een ernstige infectie. Voorbeelden van levende vaccins zijn het BMR-vaccin (MMRVaxPro<sup>®</sup>) en het gelekoortsvaccin (Stamaril<sup>®</sup>). Vaccinatie met geïnactiveerde of niet-levende vaccins kan wel plaatsvinden tijdens de behandeling met deze biologische geneesmiddelen. In theorie kan de effectiviteit van de vaccinatie iets afnemen als de patiënt biologische geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem beïnvloeden. Bij patiënten die starten met biologische geneesmiddelen, kan de arts mogelijk al voorafgaand aan de behandeling een vaccinatie geven. Bij chronische gebruikers van biologische geneesmiddelen kan het vaccin in sommige gevallen herhaald worden of kan een titerbepaling worden gedaan.

Een derde aandachtspunt zijn de bewaarinstructies. Voor de meeste biologische geneesmiddelen gelden bewaarinstructies, zoals een temperatuur tussen 2 en 8 °C.<sup>5</sup>

Opvolgen van de bewaarinstructies is belangrijk, omdat anders de werkzaamheid en veiligheid van het biologische geneesmiddel kunnen afnemen. Uit een onderzoek bij 255 patiënten bleek dat slechts 6,7% van de patiënten de biologische geneesmiddelen tussen 2 en 8 °C bewaarde.<sup>10</sup> Ruim een kwart van de patiënten bewaarde de geneesmiddelen gedurende een langere tijd zelfs onder 0 °C of boven 25 °C. Schenk daarom in de patiëntvoorlichting uitdrukkelijk aandacht aan bewaarinstructies.

### Biosimilars

Een nieuw biologisch geneesmiddel is, net als een synthetisch geneesmiddel, gedurende een aantal jaren met een patent beschermd.<sup>1</sup> In deze periode heeft de fabrikant van het biologische geneesmiddel marktexclusiviteit. Als het patent verloopt, mogen fabrikanten een vergelijkbaar product op de markt brengen. Vergelijkbare producten van biologische geneesmiddelen noemen we biosimilars.

Alle geregistreerde biosimilars in de EU staan op de website van [www.biosimilars-nederland.nl](http://www.biosimilars-nederland.nl) onder het kopje 'EMA overzicht'. Ook is hier een overzicht te vinden van de biosimilars die momenteel ter beoordeling bij het EMA zijn aangemeld.

### Vergelijkbaarheid

Zoals eerder vermeld, is de productie van biologische geneesmiddelen een ingewikkeld proces. Daardoor is er altijd een kleine variatie tussen verschillende batches van biologische geneesmiddelen. Deze variatie treedt ook op tussen de biosimilar en het oorspronkelijke biologische geneesmiddel (het referentiegeneesmiddel). De variabiliteitsmarge voor een biosimilar is gelijk aan de variabiliteitsmarge die is toegestaan tussen verschillende batches van het referentiegeneesmiddel. De biosimilar is dus gelijkwaardig aan het referentiegeneesmiddel.<sup>1</sup>

Het EMA beoordeelt de biosimilars voor toelating tot de Europese markt.<sup>1</sup> De fabrikant moet aantonen dat microheterogeniteit ten opzichte van het referentiegeneesmiddel geen invloed heeft op de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van de biosimilar. De fabrikant voert daarvoor verschillende gelijkwaardigheidsstudies uit (figuur 3).

Stap 1 (kwaliteitsstudies) is het belangrijkste om verschillen tussen het biologische geneesmiddel en de biosimilar op te sporen. Stap 2 (niet-klinische studies, vooral in-vitrostudies) onderzoekt met name de farmacodynamiek en farmacokinetiek.

Stap 3 (studies bij mensen) moet bevestigen dat de gevonden verschillen geen invloed hebben op de veiligheid en effectiviteit van een biosimilar.

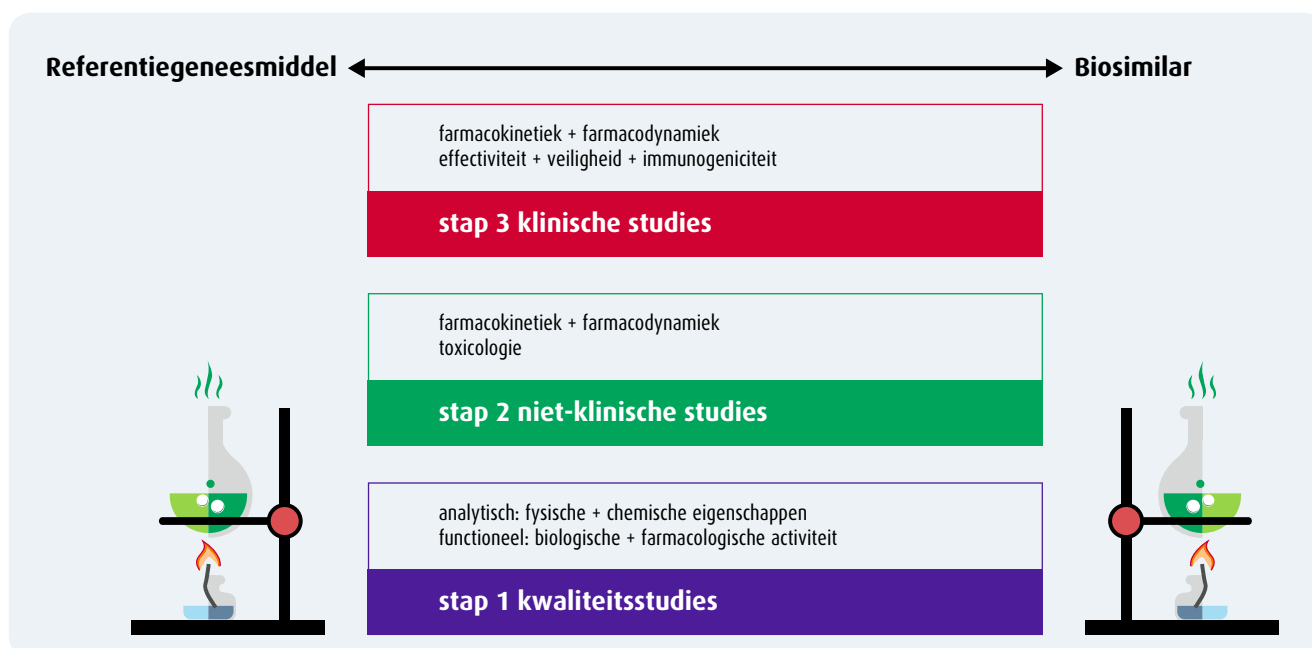
Stap 2 (niet-klinische studies, vooral in-vitrostudies) onderzoekt met name de farmacodynamiek en farmacokinetiek.

Stap 3 (studies bij mensen) moet bevestigen dat de gevonden verschillen geen invloed hebben op de veiligheid en effectiviteit van een biosimilar.

### Stap 1 Kwaliteitsstudies

Bij de gelijkwaardigheidsprocedure ligt de nadruk op kwaliteit.<sup>1</sup> Om gelijkwaardige kwaliteit aan te tonen, vergelijkt de fabrikant in de eerste stap de fysische en chemische eigenschappen én de biologische en farmacologische activiteit van de biosimilar en het referentiegeneesmiddel. De fabrikant voert in de eerste stap ook functionele studies uit. In deze functionele studies vergelijkt de fabrikant de biologische en farmacologische activiteit van de biosimilar met die van het referentiegeneesmiddel. Denk aan de binding aan receptoren. Deze (in-vitro)studies doet de fabrikant met

**Figuur 3** Studies voor registratie van biosimilars.



micro-organismen of cellen. Het aantal en type studies hangt af van de biosimilar.

### Stap 2 Niet-klinische studies

In de tweede stap van het gelijkwaardigheidsproces gaat het om niet-klinische gelijkwaardigheid.<sup>1</sup> De hoeveelheid niet-klinische studies wordt bepaald door de resultaten van de kwaliteitsstudies. De fabrikant onderzoekt de farmacodynamiek en farmacokinetiek. Dus wat zijn de effecten van de biosimilar op het lichaam (farmacodynamiek) en wat zijn de effecten van het lichaam op de biosimilar (farmacokinetiek). Vaak gebruikt de fabrikant in-vitro-modellen. Soms zijn dierstudies nodig. Toxicologische studies zijn alleen in bepaalde gevallen nodig, bijvoorbeeld als de biosimilar met een ander type cel of organisme wordt geproduceerd of als de formulering hulpstoffen bevat die nog niet eerder zijn gebruikt.

### Stap 3 Klinische studies

Het doel van vergelijkende klinische studies is de resterende onzekerheid over gelijkwaardigheid na de kwaliteitsstudies en niet-klinische onderzoeken weg te nemen.<sup>1</sup> Het doel is niet de effectiviteit en veiligheid aan te tonen, want die zijn al vastgesteld voor het referentiegeneesmiddel. Het wel of niet doen van klinische studies is onderdeel van het stapsgewijze proces en verschilt per biosimilar. Welke onderzoeken nodig zijn, staat in beginsel in de richtlijnen van het EMA.<sup>25</sup> De fabrikant van de biosimilar wordt echter aangemoedigd wetenschappelijk advies op maat aan te vragen bij het EMA. Na iedere stap kijkt het EMA dan welk aanvullend onderzoek nodig is.

### Naamgeving

Net als generieke geneesmiddelen hebben biosimilars dezelfde *international non-proprietary name* (INN of stofnaam) als het referentiegeneesmiddel.<sup>1</sup> De werkzame stof in biosimilars is namelijk gelijkwaardig aan die in het referentiegeneesmiddel. Biosimilars krijgen in tegenstelling tot generieke geneesmiddelen ook een eigen merknaam (handelsnaam) om ze daarmee te onderscheiden van het referentiegeneesmiddel. Een duidelijk herkenbare merknaam helpt zorgverleners het juiste geneesmiddel voor te schrijven en af te leveren en maakt farmacovigilantie (geneesmiddelenbewaking om bijwerkingen van geneesmiddelen op te sporen en te voorkomen) mogelijk.

### Extrapolatie van indicatie

Fabrikanten van biosimilars hoeven niet voor alle indicaties van het referentiegeneesmiddel klinische gelijkwaardigheidsstudies uit te voeren.<sup>1</sup> Als een biosimilar voor één therapeutische indicatie gelijkwaardig is aan het referentiegeneesmiddel, dan mogen fabrikanten de gegevens over veiligheid en werkzaamheid extrapoleren naar de andere indicaties die voor het referentiegeneesmiddel al zijn goedgekeurd. Het

werkingsmechanisme van de werkzame stof moet bij de verschillende indicaties wel hetzelfde zijn. Ook mag er geen afwijkende toxiciteit worden verwacht. De extrapolatie van gegevens moet wel met wetenschappelijk bewijs uit gelijkwaardigheidsstudies (zowel kwaliteitsstudies als niet-klinische en klinische studies) worden ondersteund.

### Kostenbesparing

Fabrikanten van biosimilars maken gebruik van onderzoek naar het referentiegeneesmiddel. Daardoor zijn de ontwikkelkosten voor biosimilars lager en kunnen fabrikanten deze middelen voor een lagere prijs aanbieden. Bovendien treedt er marktwerking op als er meerdere vergelijkbare middelen op de markt zijn.<sup>11</sup> Kortingen kunnen ervoor zorgen dat ook de prijs van het referentiegeneesmiddel daalt. Dit alles draagt bij aan kostenbeheersing in de gezondheidszorg. In een tijdperk waarin er veel dure biologische geneesmiddelen op de markt komen, is dat noodzakelijk om de gezondheidszorg betaalbaar te houden.

### Veiligheid

Het EMA heeft nu ruim tien jaar ervaring met biosimilars. Uit hun ervaringen blijkt dat biosimilars net zo veilig en effectief zijn als de andere biologische geneesmiddelen.<sup>1</sup> Het EMA ziet geen relevante verschillen in de aard, ernst of frequentie van de bijwerkingen tussen biosimilars en de referentiegeneesmiddelen. Bijwerkingencentrum Lareb is in 2016 gestart met een project voor het monitoren van biologische geneesmiddelen. Meer informatie (ook voor patiënten) is te vinden op [www.lim.nl](http://www.lim.nl) en [www.mijnbiologischmedicijn.nl](http://www.mijnbiologischmedicijn.nl).

### Nieuwe gebruikers

Nieuwe gebruikers kunnen zonder meer starten met een biosimilar. Dat is het standpunt van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).<sup>12</sup> Wel moeten zorgverleners het product en de batch op detailniveau vastleggen in het patiëntendossier. Dit geldt zowel voor biologische referentiegeneesmiddelen als biosimilars. Zo is bij problemen de traceerbaarheid geborgd.

### Omzetten

Soms gebruiken patiënten een biologisch geneesmiddel waarvan ook een biosimilar beschikbaar is. Het wisselen van een biologisch referentiegeneesmiddel naar een biosimilar (of andersom) noemen we omzetten. Voor het omzetten geldt een aantal aandachtspunten.

De Federatie Medisch Specialisten (FMS) noemt in het standpunt over biologische geneesmiddelen de volgende aandachtspunten bij omzetten:

- De arts moet er zeker van zijn dat er geen signalen zijn dat omzetten van het referentiegeneesmiddel naar een biosimilar tot problemen heeft geleid.



- De arts moet de omzetting monitoren aan de hand van relevante (uitkomst)parameters.
- Goede communicatie en begeleiding van de omzetting zijn essentieel.
- Zorgverleners moeten frequente of herhaalde omzetting tussen biologische geneesmiddelen vermijden.
- In het patiëntendossier moet informatie over product en batch op detailniveau worden vastgelegd. Als er problemen zijn, is de traceerbaarheid van het product geborgd.<sup>13</sup>

Als patiënten wisselen van een biologisch referentie-geneesmiddel naar een biosimilar, moet er adequate klinische monitoring plaatsvinden. Dat wil zeggen, dat de verantwoordelijke zorgverlener aspecten als effectiviteit en bijwerkingen in kaart moet brengen. Ook spelen praktische consequenties een rol. In sommige gevallen zal de patiënt na het omzetten een ander device, zoals pensysteem, moeten gebruiken. Dan vraagt het omzetten om een extra instructie.<sup>13</sup> Frequent omzetten is niet wenselijk. Dit kan de therapietrouw en het vertrouwen in de behandeling negatief beïnvloeden.<sup>13</sup> Ten slotte is het belangrijk dat de patiënt de juiste informatie krijgt.

Onderzoeksinstituut Nivel publiceerde in 2018 onderzoek naar shared decision-making en informatievoorziening bij biologische geneesmiddelen.<sup>14</sup> De onderzoekers concludeerden dat zowel shared decision-making als voorlichting beter kan. Het Nivel onderzocht daarvoor patiënten met de ziekte van Crohn en/of colitis ulcerosa, reumatische aandoeningen of psoriasis (deel 1 van het onderzoek) en patiënten met reumatoïde artritis (deel 2 van het onderzoek).<sup>15,16</sup> Van de patiënten met reumatoïde artritis hadden drie op de tien patiënten wel eens gewisseld tussen biologische geneesmiddelen. Als patiënten omgezet werden van een biologisch geneesmiddel naar een biosimilar, gebeurde dit vaak op initiatief van de arts of het ziekenhuis. Bij slechts vier op de tien patiënten was de keuze voor omzetting met hun volledige instemming gemaakt. Bij een op de vijf patiënten gebeurde dit zelfs zonder instemming. Veertien procent van de patiënten kreeg geen informatie voorafgaand aan de omzetting. Zij wisten bijvoorbeeld niet of ze na de omzetting konden terugkeren naar het referentiegeneesmiddel of dat ze de omzetting konden weigeren. Patiënten die wel informatie ontvingen voorafgaand aan de omzetting, kregen deze bijvoorbeeld tijdens het consult, maar ook op andere manieren zoals een (persoonlijke of algemene) brief of folder.<sup>16</sup>

### Insuline glargine

De praktische aspecten van een behandeling met biologische referentiegeneesmiddelen en biosimilars bespreken we aan de hand van een voorbeeld: insuline glargine. Insuline glargine (Lantus®) is een biologisch geneesmiddel voor de behandeling van diabetes mellitus type 2.<sup>8</sup> Het patent van insuline glargine (Lantus®) is verlopen, waardoor andere

fabrikanten vergelijkbare producten op de markt mogen brengen. Er zijn drie biosimilars van insuline glargine (Lantus®) bekend: Abasaglar®, Lusduna® en Semglee®.<sup>17</sup> De eerste biosimilar van insuline glargine (Abasaglar®) kwam in 2014 op de markt. In 2017 en 2018 volgde de registratie van de biosimilars Lusduna® en Semglee®. Eind 2018 is de registratie van Lusduna® ingetrokken. Semglee® is wel geregistreerd, maar anno augustus 2019 nog niet in Nederland op de markt. Mogelijk komt Semglee® in de toekomst wel beschikbaar in Nederland.

### Effectiviteit en veiligheid

Bij biosimilars van insuline zijn de volgende studies vereist voor het aantonen van gelijkwaardigheid aan het referentiegeneesmiddel:

- vergelijking van de fysische en chemische eigenschappen;
- vergelijking van de farmacodynamiek;
- vergelijking van de farmacokinetiek.

Soms zijn aanvullende studies nodig:

- vergelijking van de toxicologie;
- vergelijking van de immunogeniciteit.<sup>18</sup>

Volgens het EMA zijn toxicologische studies meestal niet nodig voor de registratie van biosimilars van insuline. In bepaalde gevallen moet de fabrikant wel overwegen om toxicologische studies uit te voeren, bijvoorbeeld wanneer nieuwe hulpstoffen zijn toegevoegd. Meestal moet de fabrikant daarnaast de immunogeniciteit van de biosimilar onderzoeken. Als de fabrikant de gelijkwaardigheid op basis van eerdere studies overtuigend kan aantonen en als de onzuiverheden of hulpstoffen geen reden tot bezorgdheid geven, zijn studies naar immunogeniciteit echter niet nodig.<sup>18</sup>

Het EMA concludeerde dat de biosimilars van insuline glargine gelijkwaardig zijn aan het referentiegeneesmiddel insuline glargine.<sup>17</sup> De fabrikanten moeten – net als bij alle nieuwe geneesmiddelaanvragen – wel een risk-management plan aanleveren. In dit plan beschrijft de fabrikant onder andere de mogelijke risico's van het geneesmiddel en hoe deze risico's te voorkomen of minimaliseren. Ook licht de fabrikant toe hoe deze risico's gemonitord blijven worden.<sup>18</sup>

Voor de biosimilars van insuline glargine zijn studies naar het effect op HbA<sub>1c</sub> en de bijwerkingen volgens het EMA niet nodig, omdat ze niet gevoelig genoeg zijn om eventuele verschillen tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel aan te tonen.<sup>18</sup> Toch doen fabrikanten meestal wel onderzoek naar HbA<sub>1c</sub> en bijwerkingen. Uit deze onderzoeken bleek geen relevant verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling tussen het referentiegeneesmiddel en de biosimilars.<sup>19-21</sup> Ook was er geen relevant verschil in optreden van hypoglykemieën. Dit bevestigt het oordeel van het EMA dat de biosimilars

gelijkwaardig zijn aan het referentiegeneesmiddel insuline glargine (Lantus®).

### Voorschrijven

Nieuwe gebruikers van insuline glargine kunnen direct starten met een biosimilar.<sup>12</sup> Omzetten van bestaande gebruikers van het referentiegeneesmiddel insuline glargine naar een biosimilar is ook mogelijk. Een voorwaarde voor omzetting is dat de zorgverlener de klinische situatie adequaat monitort en de patiënt instrueert.<sup>12</sup> Ook is bij bestaande gebruikers aandacht voor het pensysteem noodzakelijk, omdat het pensysteem verschilt van dat van het referentiegeneesmiddel.<sup>22,23</sup> Patiënten die overstappen, moeten een nieuwe prikinstructie krijgen.

De Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) verstaat onder adequate monitoring het volgende:

- goede educatie van de patiënt over verschillen in medicatie(toediening) en alertheid op mogelijke bijwerkingen;
- duidelijke afspraken met de patiënt over de gewenste monitoring op parameters als glucosewaarden, HbA<sub>1c</sub>, optreden hyper- en hypoglykemieën (mogelijk gedurende een eerste fase intensievere monitoring);
- aandacht voor algemene patiëntervaringen rond gebruik nieuwe medicatie en/of toedieningssystemen;
- een proactieve rol van de zorgverlener bij informatievoorziening/instructie/begeleiding op maat;
- voor alle bovengenoemde aspecten geldt: extra aandacht voor kwetsbare groepen.<sup>24</sup>

De zorgverzekeraars CZ, Menzis en VGZ hebben anno augustus 2019 de biosimilar insuline glargine (Abasaglar®) als preferent middel aangewezen bij nieuwe en bestaande gebruikers.<sup>25-27</sup> Voor zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden en kinderen is het overigens wel mogelijk om insuline glargine (Lantus®) te blijven gebruiken.

Er ligt een taak voor huisartsen, apothekers en praktijk-ondersteuners/diabetesverpleegkundigen om de overstap van het referentiegeneesmiddel insuline glargine naar de biosimilar voor de patiënt zo soepel mogelijk te laten verlopen. Uit de praktijk komen signalen dat de omzetting nog onvoldoende zorgvuldig plaatsvindt.<sup>28</sup> De aandachtspunten van de NDF en een stappenplan geven handvatten voor een zorgvuldige omzetting.<sup>29,30</sup> De NDF benadrukt daarin het belang van een goede samenwerking tussen zorgverleners, goede afstemming met de patiënt en aandacht voor monitoring en evaluatie.

Bij specifieke patiëntengroepen is omzetten naar de biosimilar insuline glargine niet gewenst. Denk aan kwetsbare ouderen, patiënten met verminderde gezondheidsvaardigheden en in het algemeen patiënten bij wie ontregeling van de glucose-

waarden leidt tot risicovolle situaties. In de praktijk zijn voorbeelden bekend waarbij patiënten schade opliepen door omzetting van het biologische geneesmiddel naar een biosimilar. Daarom blijft alertheid bij omzetten en aandacht voor risicopatiënten belangrijk.<sup>31</sup>

### Voorschrijfcijfers

Ondanks dat nieuwe gebruikers direct kunnen starten met een biosimilar en bestaande gebruikers onder voorwaarden kunnen worden omgezet, schrijven zorgverleners de biosimilar van insuline glargine nog maar beperkt voor. In 2017 gebruikten ruim 136.000 patiënten insuline glargine, van wie 77,5% Lantus® in vergelijking met 6,8% Abasaglar®.<sup>32</sup> Het is onduidelijk waarom artsen de biosimilar niet vaker voorschrijven. Mogelijk speelt een rol dat onduidelijk is hoeveel kostenbesparing het voorschrijven van de biosimilar oplevert en waar de kostenbesparing naartoe gaat. De prijsafspraken die zorgverzekeraars maken, zijn niet bekend. Ook is het onduidelijk wat de omzetting naar de biosimilar de patiënt oplevert.

### Conclusie

Biosimilars zijn gelijkwaardige alternatieven voor de behandeling met biologische geneesmiddelen. Ze leveren een kostenbesparing op, wat helpt de zorg betaalbaar te houden. Nieuwe patiënten kunnen zonder meer met een biosimilar starten. Als zorgverleners bestaande gebruikers willen omzetten, gelden praktische aandachtspunten, zoals adequate klinische monitoring en juiste patiëntinformatie.

### Literatuur

- 1 Biosimilars in the EU. Information guide for health care professionals. Londen: European Medicines Agency; 2017 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).
- 3 Introduction to biosimilar medicines. Plano: Research Advocacy Network; 2016.
- 7 NZa. Monitor geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg januari 2019. Utrecht: Nederlandse Zorgautoriteit; 2019 ([www.nza.nl](http://www.nza.nl)).
- 10 Vlieland ND, Gardarsdottir H, Egberts ACG, Bouvy ML, Bemt BJJ van den. Bewaren geneesmiddelen thuis gaat vaak niet goed. Pharm Weekbl. 2018;153(47):10-1.
- 11 Franken A, Rosmalen K, Vulto A. Pas biosimilars zonder terughoudendheid toe. Huisarts Wet. 2018(5):48-50.
- 12 CBG. Standpunt CBG over voorschrijven van 'biosimilars'. Laatste update: 31 maart 2015. Geraadpleegd via [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl) op 29 april 2019.
- 13 FMS. Standpunt Biosimilars Federatie Medisch Specialisten. Laatste update: 14 september 2017. Geraadpleegd via [www.demedischspecialist.nl](http://www.demedischspecialist.nl) op 29 april 2019.
- 14 Nivel. Patiënten beter betrekken bij gebruik biologisch geneesmiddel. Laatste update: 5 juli 2018. Geraadpleegd via [www.nivel.nl](http://www.nivel.nl) op 29 april 2019.
- 22 SmPC Insuline glargine 100 E/ml (Lantus). Laatste update: 13 juli 2018. Geraadpleegd via [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl) op 29 april 2019.

29 NDF. NDF stelt aandachtspunten op voor overstap patiënten naar biosimilars van insulines. Laatste update: 13 november 2018. Geraadpleegd via [www.diabetesfederatie.nl](http://www.diabetesfederatie.nl) op 29 april 2019.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar [www.pil-nascholing.nl](http://www.pil-nascholing.nl).

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.

In de eerste aflevering van *Pil in de praktijk*, gaan huisarts Daan van der Stap en apotheker Nancy Overmars-Zonneveld dieper in op de praktische consequenties van omzetting naar de biosimilar.

Ga naar [www.pil-nascholing.nl/podcast](http://www.pil-nascholing.nl/podcast) om de aflevering te beluisteren.

## Eindtoets

- 1 Welke stelling is juist?  
Stelling 1. Variatie in de aminozuurvolgorde van de werkzame stof is inherent aan verschillende batches van een biologisch geneesmiddel.  
Stelling 2. Microheterogeniteit tussen verschillende batches mag geen effect hebben op de effectiviteit, kwaliteit en veiligheid.  
**a** alleen stelling 1 is juist  
**b** alleen stelling 2 is juist  
**c** beide stellingen zijn juist  
**d** beide stellingen zijn onjuist
- 2 Welke studies zijn het belangrijkste om eventuele verschillen tussen een biologisch geneesmiddel en biosimilar uit te sluiten?  
**a** klinische studies  
**b** kwaliteitsstudies  
**c** niet-klinische studies  
**d** toxicologische studies
- 3 Welke stelling is juist?  
Stelling 1. Een biosimilar is identiek aan het referentiegeneesmiddel.  
Stelling 2. Een biosimilar is gelijkwaardig aan het referentiegeneesmiddel.  
Stelling 3. Een biosimilar is een kopie van het referentiegeneesmiddel.
- 4 Welke stelling is juist?  
Stelling 1. Extrapolatie van indicatie mag plaatsvinden als voor één indicatie gelijkwaardigheid van de biosimilar aan het referentiegeneesmiddel is aangetoond in wetenschappelijk onderzoek.  
Stelling 2. Bij extrapolatie van indicatie moet het werkingsmechanisme van de werkzame stof bij de verschillende indicaties hetzelfde zijn.  
**a** alleen stelling 1 is juist  
**b** alleen stelling 2 is juist  
**c** beide stellingen zijn juist  
**d** beide stellingen zijn onjuist
- 5 Welke studies stelt het EMA niet verplicht voor de registratie van biosimilars van insuline?  
**a** studies naar het effect op HbA1c  
**b** studies naar farmacokinetiek  
**c** studies naar farmacodynamiek  
**d** studies naar fysische eigenschappen