

# Biosimilar medicijnen in Europa en Benelux

**Het vragen en antwoorden hoofdstuk gaat enkel over biotechnologisch ontwikkelde geneesmiddelen die via centrale evaluatie door het Europese Medicijnen agentschap (EMA) worden goedgekeurd door de Europese commissie.**

Het vragen en antwoorden hoofdstuk gaat enkel over biotechnologisch ontwikkelde geneesmiddelen die via centrale evaluatie door het Europese Medicijnen agentschap (EMA) worden goedgekeurd door de Europese commissie.

De kennis van patiënten over Biosimilars en biologics varieert van zeer laag tot heel gekend. De vragen in dit document zijn zeer eenvoudig en kunnen zeer evident lijken voor expert lezers, maar geven een zeer reëel beeld weer van de ongerustheid, gebaseerd op terugkoppeling ontvangen van EPF. De relatie tussen patiënt en zorgverstreker is de sleutel tot het verzekeren van de beste behandeling/zorgbeslissingen en behandelresultaten voor iedere patiënt. Patiënten ontvangen in veel gevallen niet voldoende verstaanbare informatie van zorgverstrekkers, en zorgverstrekkers overschatten de hoeveelheid en kwaliteit van de informatie die ze geven. Het is belangrijk dat alle mogelijke therapeutische opties worden besproken en dat de zorgverstreker ervoor zorgt dat de patiënt de opties, voordelen en risico's begrijpt. Onderling overleg is de basis voor het tot stand komen van het voor te schrijven product.

**Patiënten stellen meestal vragen die direct te maken hebben met hun eigen situatie en in hun eigen woorden, wat niet altijd de medische terminologie weergeeft. Het doel van deze V/A is om een antwoord te geven in eenvoudige en gemakkelijk te verstane manier.**

## 1. Wat is een biologisch geneesmiddel?

'Een biologisch geneesmiddel is een medicijn dat één of meerdere proteïnen (eiwitten) bevat, zoals insuline, groeihormonen en erythropoëtine (EPO)', actieve bestanddelen verkregen uit een biologische bron. Sommige van deze proteïnen zijn reeds aanwezig in het menselijk lichaam, zoals hormonen om rode bloedcellen te produceren (EPO).

## 2. Hoe worden biologische medicijnen gemaakt?

'Klassieke' medicijnen worden voornamelijk gemaakt via een chemisch proces of synthese, daarentegen worden biologische medicijnen gemaakt uit genetisch aangepaste levende cellen. Deze cellen hebben genetisch materiaal gekregen hetwelk hen aanzet tot het produceren van specifieke proteïnen. De productie van biologische medicijnen wordt verkregen via fermentatie en purificatie. Elke producent heeft zijn eigen unieke cellijn en ontwikkelt zijn eigen productieproces.

## 3. Hoe verschillen biologische medicijnen van 'klassieke' medicijnen?

Zoals alle medicijnen werken biologische medicijnen in het lichaam om een therapeutische reactie te krijgen. Het mechanisme waarop ze dit doen kan verschillend zijn van product tot product en afhankelijk van de te behandelen aandoening. Het actieve bestanddeel van biologische medicijnen is groter en meer complex dan deze van niet biologische medicijnen. Enkel levende organismen kunnen deze complexe moleculen maken en herhalen. De complexiteit van de moleculen en de manier waarop ze gemaakt worden kunnen een zekere variabiliteit geven aan een molecule met eenzelfde actief bestanddeel, vooral in verschillende productie partijen. Deze variabiliteit is natuurlijk voor biologische medicijnen.

#### **4. Wat zijn biosimilars?**

Een biosimilar medicijn is een biologisch medicijn dat is ontwikkeld om similar (gelijkend) te zijn op een bestaand biologisch medicijn (het 'referentie medicijn'). Biosimilars zijn niet hetzelfde als generieken. Generieken hebben een eenvoudiger chemische structuur en zijn identiek aan hun referentie medicijn. Het actief bestanddeel van een biosimilar en zijn referentie medicijn zijn essentieel hetzelfde biologisch product, doch kunnen er zeer kleine verschillen zijn ten gevolge van hun complexe natuur en van de productie methode. Net zoals het referentie medicijn heeft de biosimilar een natuurlijke graad van variabiliteit. Bij goedkeuring heeft deze variabiliteit en mogelijk andere verschillen tussen de biosimilar en het referentie medicijn geen enkel verschil getoond in de veiligheid en effectiviteit van het product.

Biosimilars worden gewoonlijk goedgekeurd meerdere jaren na de goedkeuring van het referentie medicijn, ten gevolge van een periode van exclusiviteit waarin een biosimilar niet kan worden goedgekeurd.

#### **5. Wat betekent 'similar'?**

Geen enkele cel, onafhankelijk ontwikkeld, kan identiek zijn aan een andere. Dit betekent dat biotechnisch ontwikkelde medicijnen niet kunnen gekopieerd worden. In erkenning van dit gegeven heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) de term 'biosimilar' erkend. Een biosimilar medicijn is ontwikkeld om sterk similar (gelijkend) te zijn op zijn referentie medicijn op gebied van kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Het actieve bestanddeel van een biosimilar en zijn referentie medicijn zijn in principe hetzelfde biologische product, doch kunnen er uiterst kleine verschillen zijn ten gevolge de complexiteit en de productie methode van het product.

#### **6. Zijn biosimilars generieken?**

Biosimilar medicijnen zijn geen generieken. Een generiek medicijn is ontwikkeld om hetzelfde te zijn als zijn referentie medicijn. Generieken hebben een veel eenvoudigere chemische structuur.

#### **7. Wat is een referentie product (kan ook merk medicijn genoemd worden)?**

Een referentie product is een medicijn dat een marktgoedkeuring heeft ontvangen van een EU lidstaat of van de Europese commissie. Een marktgoedkeuring wordt gegeven op basis van kwaliteit, preklinische en klinische gegevens, bekomen door laboratoriumonderzoek en klinische studies. De aanvraag voor marktgoedkeuring voor een biosimilar refereert naar de gegevens van het referentie product.

#### **8. Is een biosimilar 'gepersonaliseerde therapie'?**

Neen. Gepersonaliseerde therapie is een gerichte behandelingsaanpak die gebruik maakt van moderne diagnostische middelen om de behandeling aan te passen aan de individuele patiënt. Door patiënten in subgroepen te verdelen, gebaseerd op bepaalde karakteristieken zoals genetische mutaties, wordt gericht op de waarschijnlijkheid van voordeel van een specifieke behandeling.

#### **9. Hebben biosimilars iets te maken met 'parallel import'?**

Neen. Parallel import of parallel distributie is een legale vorm van handel drijven in de EU. Een farmaceutisch product, dat een marktgoedkeuring heeft in een EU-lidstaat en daar verhandeld wordt, mag ook in een ander EU-lidstaat verhandeld worden. Parallel verhandelen bestaat bijvoorbeeld wanneer er zeer grote prijsverschillen bestaan tussen verschillende lidstaten.

# Biosimilar medicijnen in Europa en Benelux

Het vragen en antwoorden hoofdstuk gaat enkel over biotechnologisch ontwikkelde geneesmiddelen die via centrale evaluatie door het Europese Medicijnen agentschap (EMA) worden goedgekeurd door de Europese commissie.

## Kwaliteit en veiligheid

### 1. Is het goedkeuringsproces verschillend van generieke medicijnen? Wie keurt biosimilar medicijnen goed voor gebruik in de EU?

Het wettelijke en reglementaire pad voor goedkeuring van biosimilar medicijnen is verschillend van de generieke medicijnen. Vanaf 1995 moeten alle biotechnologisch ontwikkelde medicijnen centraal onderzocht worden door het Europees Medicijn Agentschap (EMA). In het geval van een positieve wetenschappelijke opinie, uitgevaardigd door het wetenschappelijk comité, zal de Europese commissie een markttoelating beslissen. Vanaf 2003 is er een specifieke wettelijke en reglementaire regeling voor de ontwikkeling en goedkeuring van biosimilarmedicijnen. Het algemene principe van medicijn ontwikkeling en herziening door de Europese autoriteiten geldt zowel voor biosimilar medicijnen als voor hun referentie biologische medicijnen.

### 2. Is er enig verschil in veiligheid tussen de biosimilar en het referentie product?

Neen. Een goedgekeurd biosimilar medicijn en zijn referentie medicijn hebben hetzelfde profiel op gebied van veiligheid en effectiviteit.

EU wetgeving bepaalt welke studies die moeten uitgevoerd worden voor het biosimilarmedicijn, om similariteit aan te tonen in kwaliteit, veiligheid en effectiviteit (therapeutisch effect) ten opzichte van het referentiemedicijn en dat er geen verschil is ten opzichte van het referentiemedicijn.

### 3. Is 'switching' (wisselen) tussen het referentiemedicijn en een biosimilar medicijn (en omgekeerd) veilig?

Op dit moment zijn er weinig gegevens beschikbaar over het aantal patiënten waarbij gewisseld werd tussen biofarmaceutische medicijnen in de praktijk. Voor vragen over wisselen tussen één biologisch medicijn naar een ander moeten patiënten contact opnemen met hun arts of apotheker.

Verschillende officiële instanties en medische verenigingen hebben richtlijnen uitgevaardigd in welke omstandigheden switching tussen biosimilarmedicijnen en het referentiemedicijn moet verlopen.

Algemeen moet, voor het switchen (wisselen) tussen een biosimilarmedicijn en het referentieproduct, de arts dit bespreken met de patiënt én de switch opnemen in het patiëntendossier om farmacovigilantie toe te laten.

### 4. Gaan biosimilars méér ongewenste bijwerkingen veroorzaken dan de referentiemedicijnen?

Neen. Eenmaal goedgekeurd wordt verwacht dat het biosimilarmedicijn en zijn referentieproduct hetzelfde veiligheids- en effectiviteitsprofiel zullen hebben, inclusief dezelfde soort ongewenste bijwerkingen.

Biologische medicijnen hebben algemeen de mogelijkheid om door het lichaam herkend te worden als 'lichaamsvreemd', wat ongewilde immuunreacties kan veroorzaken. Deze 'immunogeniciteit' is een gevolg van de samenstelling en grotere moleculaire vorm in vergelijking met chemische medicijnen.

Anderzijds is er geen bewijs of wetenschappelijke reden om te verwachten dat biosimilarmedicijnen méér immuunreacties zouden veroorzaken dan hun referentiemedicijn.

## 5. Wat moet ik doen als ik denk een ongewenste bijwerking te hebben op een medicijn?

Het is belangrijk dat patiënten alle mogelijke ongewenste bijwerkingen melden. Dit helpt in de continue evaluatie van de kwaliteit en veiligheid van medicijnen. Ongewenste bijwerkingen kunnen soms optreden lang nadat een persoon de medicijnen heeft genomen of zelf na het beëindigen van de medicatie.

In eerste instantie, als u een ongewenste bijwerking vermoedt of als u denkt dat het medicijn geen effect heeft, neem contact op met uw behandelende arts of apotheker. Om de vermoede bijwerking te rapporteren zal uw arts het juiste medicijn bepalen en de naam van het product (merknaam). Als patiënt is het aan te raden de merknaam, stofnaam (INN), de naam van de producent en de partijnummer (batch) van het voorgeschreven medicijn te noteren.

In nieuwe EU farmacovigilantie wetgeving ([www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu)) is het mogelijk dat patiënten zelf bijwerkingen direct melden bij de nationale autoriteiten. Dit heeft niet als doel om het contact met de arts of apotheker te vervangen, maar het is van grote waarde om gegevens te verzamelen over bijwerkingen.

## 6. Is er enig verschil in kwaliteit en efficaciteit tussen biosimilar medicijnen en hun referentie medicijnen?

Neen. Van biosimilarmedicijnen en hun referentiemedicijnen wordt hetzelfde veiligheids- en efficaciteitsprofiel verwacht. Biosimilar medicijnen worden volgens dezelfde standaard geproduceerd als andere biologische medicijnen. Alvorens de EU commissie beslist om een EU marktgoedkeuring te geven aan een biosimilarmedicijn, wordt het nieuwe biosimilarmedicijn geëvalueerd op vergelijkbare efficaciteit (therapeutisch effect), kwaliteit en veiligheidsprofiel ten opzichte van zijn referentie medicijn. Dit wordt gedaan door het comité voor medische producten voor menselijk gebruik (CHMP) op last van de EMA.

De onderzoeken die verplicht zijn voor een nieuw biosimilarmedicijn omvatten vergelijkingen op verschillende aspecten van het biosimilarmedicijn en zijn referentiemedicijn, zoals de structuur en activiteit van de moleculen. Specifieke onderzoeken worden gedaan om de comparabiliteit (vergelijkbaarheid) aan te tonen. Wetenschappelijke richtlijnen bepalen welke klinische gegevens nodig zijn en de beslissing daarover wordt op individueel product genomen. Gedetailleerde informatie over alle goedgekeurde biosimilarmedicijnen in de EU is te vinden op de website van EMA.

## 7. Welk bewijs bestaat dat het biosimilarmedicijn minstens even effectief is als het referentiemedicijn voor het behandelen van alle indicaties van het referentiemedicijn. Of wordt dit enkel veronderstelt gezien de hoge similariteit (vergelijkbaarheid)?

Biologische medicijnen hebben veelal meerdere indicaties(aandoeningen) waarvoor het product goedgekeurd is om te gebruiken. Aangezien het mechanisme van actie hetzelfde is, is het wetenschappelijk gerechtvaardigd om het biosimilarmedicijn te gebruiken bij dezelfde indicaties. De beslissing, om de efficaciteit en veiligheids gegevens voor een indicatie waarvoor het biosimilar medicijn klinisch is getest, uit te breiden naar andere indicaties waarvoor het referentiemedicijn is goedgekeurd, wordt 'extrapolatie' genoemd. De beslissing om bijkomende vergelijkende klinische studies te eisen worden op een case-by-case basis genomen door het wetenschappelijk comité (CHMP). Het comité neemt deze beslissing op basis van uitvoerige evaluatie van de wetenschappelijke bewijzen.

De wetenschappelijke basis voor de extrapolatie van indicaties is dat het product dezelfde actiemodus heeft als het referentieproduct; dat het biosimilar en het referentieproduct bewezen vergelijkbaar zijn in kwaliteit en biologisch en dat er afdoend bewijs is van gelijke veiligheid en effectiviteit voor minstens één indicatie van het referentieproduct. Een goedgekeurd biosimilarmedicijn moet aan dezelfde dosis gebruikt worden voor dezelfde aandoening als het referentieproduct.

## 8. Hoe wordt de veiligheid van een biosimilar gecontroleerd na goedkeuring?

Zoals met alle medicijnen is het opvolgen en rapporteren van patiënten reacties en mogelijke bijwerkingen belangrijk om de veiligheid en effectiviteit van de behandeling te verzekeren.

Biosimilarmedicijnen, zoals alle biologische medicijnen, moeten, na goedkeuring, continu opgevolgd worden op bijwerkingen. De opvolging van bijwerkingen is een onderdeel van de farmacovigilantie (het systeem voor opvolging van de veiligheids- en risico verhouding van goedgekeurde medicijnen). Alle producenten moeten een opvolgingssysteem opzetten.

Patiënten reageren individueel op medicijnen, zowel chemische als biologische. Zij bevinden zich in de beste positie om het effect van een medicijn te evalueren op hun gezondheid en leven. Een patiënt moet volledig betrokken worden in de beslissing om een biologisch medicijn te nemen, na een uitvoerig gesprek met de behandelende arts over alle mogelijke behandelingsmogelijkheden. Ze moeten het medicijn leren kennen en begrijpen en de mogelijke reacties die ze kunnen ervaren, zowel positief als negatief. Het correct toedienen en opvolgen van de reacties zijn daarbij zeer belangrijk. Daarnaast moeten patiënten zich zelfzeker voelen om vermoedelijke bijwerkingen te bespreken met hun zorgverstreker.

Om vermoedelijke bijwerkingen te rapporteren en het medicijn correct te identificeren, moeten patiënten bij gebruik van biologische medicijnen, inclusief biosimilars, altijd de informatie ontvangen over de naam (gebruiksnaam) van het medicijn, de internationaal niet-merkgebonden stofnaam (het actief bestanddeel), naam van de producent en het batch nummer van het voorgeschreven medicijn. De patiënt kan deze informatie vinden op de bijsluiter.

De nieuwe EU wetgeving over farmacovigilantie maakt het verplicht aan alle lidstaten om directe rapportering van bijwerkingen mogelijk te maken aan hun nationale autoriteiten. In het ideale geval moeten patiënten zich zelfzeker voelen om vermoedelijke bijwerkingen te bespreken met hun zorgverstreker, maar dit is niet altijd het geval.

De nieuwe EU farmacovigilantie wetgeving heeft ook geleid tot het publiceren van een lijst van medicijnen onderworpen aan bijkomende opvolging voor een bepaalde tijd. Een omgekeerde zwarte driehoek identificeert de medicijnen waarvoor deze bijkomende opvolging geldt. Een bijkomende uitleg is toegevoegd aan de bijsluiter, welke patiënten moet motiveren om vermoedelijke bijwerkingen te rapporteren.

## 9. Is het meer waarschijnlijk dat biosimilars kunnen worden vervalst/nagemaakt dan andere medicijnen?

Neen. Er is geen bewijs dat biosimilars een grotere kans hebben om te worden vervalst/nagemaakt.

### Gebruik van biosimilars

## 10. Waarom zijn biosimilars ontwikkeld?

Biologische medicijnen bieden behandelmogelijkheden voor invaliderende en levensbedreigende ziekten, zoals kanker, ontstekingsziekten zoals hepatitis, auto-immuun aandoeningen, neurodegeneratieve ziekten en zeldzame ziekten. Anderzijds zijn behandelingen met biologische medicijnen kostelijk in vergelijking met 'klassieke' chemische medicijnen.

Biosimilarmedicijnen worden geïntroduceerd als de exclusiviteitsperiode van het referentiemedicijn verlopen is (patenten, data bescherming,...). Biosimilarmedicijnen kunnen een minder kostelijk alternatief bieden ten opzichte van bestaande biologische medicijnen en competitie versterken. Als resultaat kan de beschikbaarheid van biosimilar medicijnen de toegang tot biologische medicijnen voor meer patiënten verbeteren en de financiële druk op het gezondheidsbudget van de overheid verminderen. De beschikbaarheid van biosimilarmedicijnen kan economische voordelen bieden voor de gemeen-

schap én de toegang voor patiënten tot nieuwe medicijnen ondersteunen.

#### **11. Zal ik de keuze hebben tussen het referentiemedicijn en het biosimilarmedicijn?**

Het is belangrijk om een uitvoerig gesprek te hebben met uw voorschrijvende arts, over alle therapeutische mogelijkheden, de veiligheid, voordelen en risico's, en de verschillen tussen de medicijnen, alvorens tot een beslissing van behandeling te komen. Het beleid rond het gebruik van biologische medicijnen, inclusief uitwisseling, zijn de verantwoordelijkheid van de autoriteiten van elk van de EU lidstaten. Indien u vragen hebben over het voor u voorgeschreven medicijn, bespreek dit met uw handelende arts.

#### **12. Als het referentiemedicijn wordt teruggetrokken uit de markt, zal dan het biosimilarmedicijn ook worden teruggetrokken?**

Dit is afhankelijk van de reden voor terugtrekking van het referentiemedicijn. Elk medicijn, goedgekeurd op de markt, heeft zijn eigen marktgoedkeuring en elk medicijn wordt individueel onderzocht. Als het referentiemedicijn wordt teruggetrokken uit veiligheidsoverwegingen, dan kan dit in overweging genomen worden bij de beoordeling van het biosimilarmedicijn. Als er ernstige veiligheidsproblemen zijn over het actieve onderdeel van het referentiemedicijn, zal het nieuwe farmacovigilantie risico beoordeling comité (PRAC) van de EMA beoordelen of andere medicijnen met hetzelfde actieve onderdeel ook betrokken zijn. De regelgevende autoriteiten zullen dit onderzoeken en gepaste actie ondernemen.

#### **13. Kan ik een biosimilarmedicijn op exact dezelfde manier gebruiken (na voeding, ...) als het referentieproduct? Moet ik kennis nemen over het bewaren van een biosimilarmedicijn?**

Alle biologische medicijnen, ook biosimilarmedicijnen, kunnen minder stabiel zijn dan chemische medicijnen, waardoor meer voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor de productie, transport en bewaring. Bij het voorschrijven van een nieuw medicijn moet uw arts u adviseren over specifieke belangen i.v.m. het betrokken medicijn, dewelke belangrijk kunnen zijn om de effectiviteit en correct gebruik te garanderen.

De meeste biologische medicijnen moeten toegediend worden via injectie of infusie. Met uitzondering van producten die moeten genomen worden tijdens maaltijden, zoals insulines, zal het nemen van voeding geen invloed hebben op de veiligheid en effectiviteit van het product. Algemeen moet een biosimilar medicijn op exact dezelfde manier genomen worden zoals het referentie medicijn.

#### **14. Waar kan ik meer informatie vinden?**

[http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)