



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Europese
Commissie

Biosimilars in de EU

Informatie voor zorgverleners

Gezamenlijk opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau
en de Europese Commissie



Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting	3
Biologische geneesmiddelen: overzicht	5
De belangrijkste kenmerken van biologische geneesmiddelen	5
Biosimilars: definitie en kenmerken	8
Waarom biosimilars niet als generieke geneesmiddelen worden beschouwd	10
Ontwikkeling en goedkeuring van biosimilars in de EU	12
Een solide regelgevingskader voor biosimilars	12
Proces voor de goedkeuring van biosimilars in de EU	12
Voor goedkeuring vereiste gegevens: een wetenschappelijk toegesneden pakket	12
Immunogeniciteit	20
Extrapolatie	22
Veiligheid van biosimilars	24
Algemene veiligheidsoverwegingen voor biosimilars	24
Toezicht op de veiligheid voor alle biologische geneesmiddelen, met inbegrip van biosimilars	24
Traceerbaarheid: het belang van het identificeren van biologische geneesmiddelen aan de hand van de handelsnaam en het batchnummer	25
Hoe zorgverleners de geneesmiddelenbewaking van biologische geneesmiddelen kunnen helpen verbeteren	26
De gegevens in de voorschrijfinformatie en de EMA-beoordelingsrapporten voor biosimilars	27
Gegevens voor het voorschrijven: samenvatting van de productkenmerken (SPC)	27
Gegevens over gelijkwaardigheid: gepubliceerd in het beoordelingsrapport	27
Gevolgen van de beschikbaarheid van biosimilars	28
Uitwisselbaarheid, omzetten en substitutie: verantwoordelijkheden van de EMA en de lidstaten	29
Definities	29
Verantwoordelijkheden van de EMA en de lidstaten	29
Communicatie met de patiënt over biosimilars	30
EU-bijdrage aan de wereldwijde regulering van biosimilars	31
Referenties	32
Afkortingen	33
Verklarende woordenlijst*	34



Voorwoord

door professor Guido Rasi,
uitvoerend directeur EMA

Biologische geneesmiddelen worden vaak geproduceerd met behulp van baanbrekende biotechnologie en hebben de vooruitzichten van patiënten met veelal chronische en vaak beperkende aandoeningen sterk verbeterd. Steeds meer biologische geneesmiddelen zijn 'biosimilars' - geneesmiddelen die in alle essentiële aspecten in hoge mate vergelijkbaar zijn met al goedgekeurde biologische geneesmiddelen.

De EU heeft een voortrekkersrol gespeeld in de regulering van biosimilars door een solide kader voor de goedkeuring ervan vast te stellen en wereldwijd vorm te geven aan biosimilar-ontwikkeling. Sinds de goedkeuring door de EU van de eerste biosimilar in 2006, hebben zorgverleners steeds meer ervaring opgedaan met het gebruik ervan. Tegenwoordig vormen biosimilars een integraal onderdeel van de doeltreffende biologische therapieën die in de EU beschikbaar zijn, ondersteund door adequate waarborgen ter bescherming van de patiëntveiligheid.

Zorgverleners spelen een belangrijke rol in de patiëntenzorg. Daarom is het van essentieel belang dat zij toegang hebben tot betrouwbare informatie over deze geneesmiddelen: wat deze zijn en welke wetenschappelijke beginselen eraan ten grondslag liggen voor wat betreft de klinische ontwikkeling, goedkeuring en de monitoring toezicht van de veiligheid. Deze gids is met name bedoeld om zorgverleners referentie-informatie te verschaffen over zowel de wetenschappelijke basis als de regelgeving waarop het gebruik van biosimilars is gebaseerd.

Samenwerking

Deze gids is opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau in samenwerking met de Europese Commissie en wetenschappelijke deskundigen uit EU-lidstaten.

Tijdens de voorbereiding van dit document is zorgverleners in de EU gevraagd welke informatie zij nodig hebben en feedback te geven.



Samenvatting

- ▶ Sinds de goedkeuring door de EU van het eerste biosimilar geneesmiddel ('biosimilar') in 2006 heeft de EU het voortouw genomen bij de regulering van biosimilars. De afgelopen tien jaar heeft de EU wereldwijd het hoogste aantal biosimilars goedgekeurd en daarbij ruime ervaring opgedaan met het gebruik en de veiligheid ervan.
- ▶ Het bewijsmateriaal dat is verkregen **gedurende tien jaar klinische ervaring** laat zien dat biosimilars die via de EMA zijn goedgekeurd, net zo **veilig en effectief** zijn bij gebruik in al hun goedgekeurde indicaties als andere **biologische geneesmiddelen**.
- ▶ Een biosimilar is een biologisch geneesmiddel dat in hoge mate vergelijkbaar is met een ander biologisch geneesmiddel dat al is goedgekeurd in de EU (het zogeheten 'referentiegeneesmiddel').
- ▶ Omdat biosimilars in levende organismen worden geproduceerd, kunnen er kleine verschillen bestaan ten opzichte van het referentiegeneesmiddel. Deze kleine verschillen zijn klinisch niet van betekenis. Dat wil zeggen dat er **geen verschillen in de veiligheid en werkzaamheid** te verwachten zijn. Natuurlijke variabiliteit is inherent aan alle biologische geneesmiddelen. Er worden altijd strenge controles uitgevoerd om te waarborgen dat die variabiliteit niet van invloed is op de wijze waarop het geneesmiddel werkt of op de veiligheid ervan.
- ▶ Biosimilars worden goedgekeurd volgens **dezelfde normen voor farmaceutische kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid** die gelden voor alle biologische geneesmiddelen die in de EU zijn goedgekeurd.
- ▶ De biosimilar-ontwikkeling is bedoeld om gelijkwaardigheid aan te tonen - **een hoge mate van gelijkwaardigheid in de structuur, biologische activiteit en werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit**.
- ▶ Door gelijkwaardigheid aan te tonen, kan een biosimilar steunen op de ervaring op het gebied van veiligheid en werkzaamheid die is opgedaan met het referentiegeneesmiddel. Dit voorkomt onnodige herhaling van klinische studies die al met het referentiegeneesmiddel zijn uitgevoerd.
- ▶ Het aantonen van gelijkwaardigheid berust op uitgebreide vergelijkende onderzoeken met het referentiegeneesmiddel.
- ▶ Als een biosimilar in hoge mate overeenstemt met een referentiegeneesmiddel en de veiligheid en werkzaamheid ervan vergelijkbaar zijn in één therapeutische indicatie, kunnen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid geëxtrapoleerd worden naar andere indicaties die voor het referentiegeneesmiddel al zijn goedgekeurd. **De extrapolatie** moet worden **ondersteund door al het wetenschappelijke bewijs** dat in vergelijkende onderzoeken (kwaliteits-, niet-klinisch en klinisch onderzoek) is verkregen.
- ▶ Extrapolatie is geen nieuw concept maar een voldoende bewezen wetenschappelijk beginsel dat routinematig wordt gebruikt als biologische geneesmiddelen met meerdere goedgekeurde indicaties ingrijpend gewijzigd worden voor wat betreft het productieproces (bv. invoering van een nieuwe formulering). In de meeste van deze gevallen worden de klinische studies niet voor alle indicaties herhaald en worden wijzigingen goedgekeurd op basis van kwaliteitsstudies en vergelijkende in-vitro-onderzoeken.

- ▶ Alle indicaties van biologische geneesmiddelen (met inbegrip van biosimilars) zijn toegekend op basis van deugdelijk wetenschappelijk bewijs.
- ▶ De veiligheid van biosimilars wordt met geneesmiddelenbewaking op dezelfde wijze gemonitord als alle andere geneesmiddelen. Er zijn geen specifieke veiligheidseisen die uitsluitend op biosimilars van toepassing zijn omdat ze op een andere manier worden ontwikkeld.
- ▶ De afgelopen tien jaar heeft het systeem van de EU voor het toezicht op de veiligheid **geen relevante verschillen geïdentificeerd in de aard, ernst of frequentie van de bijwerkingen** tussen biosimilars en hun referentiegeneesmiddelen.
- ▶ De concurrentie door biosimilars kan voordelen bieden voor de kosten van de gezondheidszorg in de EU, omdat naar verwachting de toegang van de patiënt tot veilige en doeltreffende biologische geneesmiddelen met bewezen kwaliteit wordt verbeterd.
- ▶ De EMA voorziet niet in de regulering van **uitwisselbaarheid, omzetten en substitutie van** een referentiegeneesmiddel naar een biosimilar. Dit valt binnen de bevoegdheid van de EU-lidstaten.



Biologische geneesmiddelen: overzicht

Biologische geneesmiddelen bevatten werkzame stoffen geproduceerd door of geëxtraheerd van een biologische bron, zoals levende cellen of organismen. Biologische geneesmiddelen nemen een belangrijke plaats in, in de klinische praktijk en in veel gevallen zijn zij onmisbaar geworden voor de behandeling van ernstige en chronische aandoeningen zoals diabetes, auto-immuunziekten en kanker.

De belangrijkste kenmerken van biologische geneesmiddelen

De meeste biologische geneesmiddelen die momenteel klinisch worden gebruikt bevatten werkzame stoffen die opgebouwd zijn uit eiwitten. Deze kunnen verschillen in omvang en structurele complexiteit, van eenvoudige eiwitten zoals insuline of groeihormoon tot complexere eiwitten zoals stollingsfactoren of monoklonale antilichamen (afbeelding 1).

Strikt gereguleerde productie van biologische geneesmiddelen

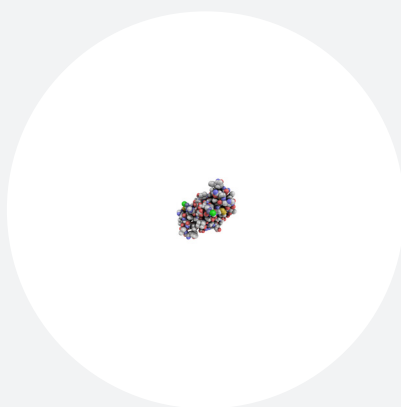
De productie van biologische geneesmiddelen is meestal complexer dan die van chemisch verkregen moleculen. De meeste biologische geneesmiddelen worden vervaardigd met behulp van biotechnologie,

vaak met gebruikmaking van geavanceerde celsystemen en recombinant-DNA-technologie. De EU-wetgeving legt strenge voorschriften op voor de productie van alle geneesmiddelen:

- ▶ Fabrikanten in de EU moeten beschikken over een fabrikantenvergunning en zijn wettelijk verplicht om te voldoen aan kwaliteitsnormen voor het vervaardigen van geneesmiddelen (Good Manufacturing Practice, GMP), de overeengekomen normen voor het verkrijgen van een geneesmiddel met bewezen kwaliteit.
- ▶ De nationale regelgevende instanties in de EU inspecteren regelmatig de productielocaties op de naleving van de GMP-voorschriften.
- ▶ Als sommige productiestappen buiten de EU plaatsvinden, moeten fabrikanten buiten de EU, importeurs en groothandelaars aan dezelfde strikte eisen voldoen en ook regelmatig worden geïnspecteerd.

Voor biologische geneesmiddelen zijn enkele GMP-voorschriften aangepast om hun specifieke eigenschappen (bv. het gebruik van geschikte aseptische technieken, koeling en andere bewaarcondities, stabiliteit, vervoer enz.) in aanmerking te nemen.

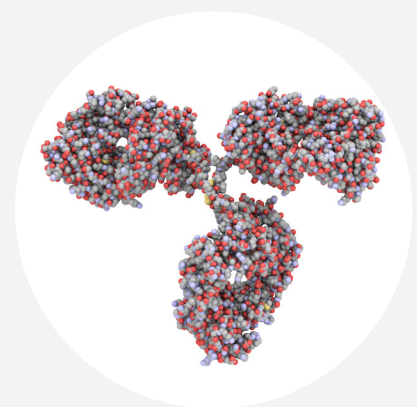
Afbeelding 1. Voorbeelden van soorten eiwitten in biologische geneesmiddelen die in de EU zijn goedgekeurd



Insuline
5,808 daltons



Groeihormoon
22,000 daltons



Monoklonaal antilichaam
150,000 daltons

Grote complexe moleculen

Vergeleken met chemische stoffen bestaan biologische geneesmiddelen uit grote en vaak complexe moleculaire structuren. Geavanceerde analysemethoden (bv. peptide mapping, massaspectrometrie en celgebaseerde assays) worden gebruikt voor het bestuderen van hun fysisch-chemische en functionele eigenschappen, zoals de moleculaire structuur, eiwitmodificaties en de biologische activiteit.

Inherente mate van variabiliteit

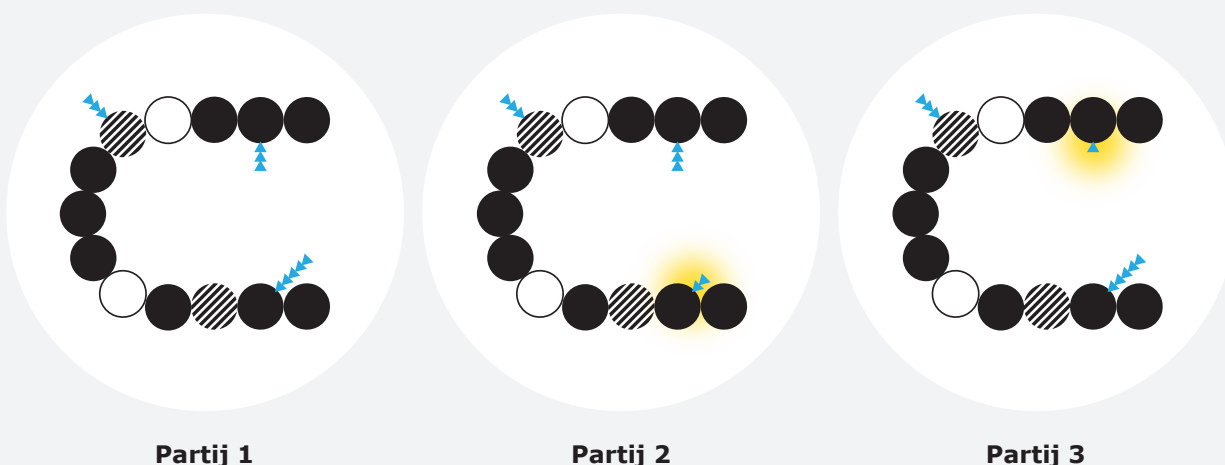
Biologische geneesmiddelen worden gemaakt door levende organismen, die van nature variabel zijn. Hierdoor kan de werkzame stof in het uiteindelijke biologische geneesmiddel een inherente mate van geringe variabiliteit vertonen

(‘microheterogeniteit’). Deze geringe variabiliteit moet binnen de aanvaardbare grenzen vallen om de veiligheid en werkzaamheid te garanderen. Dit gebeurt door aanpassing van het productieproces om te garanderen dat de werkzame stof binnen de gewenste specificaties blijft.

Deze mate van geringe variabiliteit kan aanwezig zijn in of tussen partijen van hetzelfde biologische geneesmiddel (afbeelding 2), met name wanneer de productieprocessen worden gewijzigd tijdens de commerciële levensduur van het geneesmiddel (bv. verhoging van de productieschaal). Er worden altijd strikte controles uitgevoerd om ervoor te zorgen dat de partijen ondanks deze variabiliteit onderling consistent zijn en dat de verschillen niet van invloed zijn op de veiligheid of werkzaamheid. In de praktijk is de variabiliteit (binnen een partij of tussen partijen onderling) zeer laag bij het gebruik van hetzelfde productieproces.

Afbeelding 2. Voorbeeld van variabiliteit tussen verschillende partijen van een biologisch geneesmiddel

Opeenvolgende partijen van hetzelfde biologische geneesmiddel kunnen een geringe mate van variabiliteit (gele schaduw) vertonen binnen de aanvaardbare marge, bijvoorbeeld in glycosylering (suikermoleculen die aan het eiwit zijn gehecht, voorgesteld door blauwe driehoekjes). De aminozuursequentie (voorgesteld door cirkels) en de biologische activiteit van het eiwit blijven in alle partijen hetzelfde, zelfs wanneer deze kleine verschillen in suikerketens aanwezig zijn.



Strikte controle van de kwaliteit van biologische geneesmiddelen

De kwaliteit van alle (biologische en niet-biologische) geneesmiddelen die in de EU zijn goedgekeurd, is onder strikte controle. Voor biologische geneesmiddelen houdt dit in dat hun specifieke fysisch-chemische eigenschappen, biologische activiteit, zuiverheid, steriliteit en stabiliteit wordt onderzocht om te waarborgen dat aan alle vereiste normen wordt voldaan voordat een partij wordt vrijgegeven om in de handel te worden gebracht.

Natuurlijke variabiliteit is inherent aan alle biologische geneesmiddelen en tijdens het productieproces worden altijd strenge controles uitgevoerd om ervoor te zorgen dat die variabiliteit geen gevolgen heeft voor de wijze waarop het geneesmiddel werkt of voor de veiligheid ervan.

Potentiële immunogeniciteit

Het immuunsysteem kan vreemde eiwitten herkennen en hierop reageren. Biologische geneesmiddelen veroorzaken meestal geen of slechts een beperkte immuunrespons (bv. tijdelijk voorkomen van antilichamen). Bijwerkingen van immunologische aard (bv. infusiegerelateerde reacties of reacties op de injectieplaats) zijn gewoonlijk niet ernstig. Maar in uitzonderlijke gevallen kan een immuunreactie tegen een biologisch geneesmiddel ernstig of levensbedreigend zijn.

Ook zouden antilichamen die tegen het biologische geneesmiddel zijn gericht ('antilichamen tegen een geneesmiddel' of ADA's) de activiteit van het geneesmiddel kunnen neutraliseren en de werkzaamheid ervan kunnen verminderen. Daarom moet de potentiële immunogeniciteit altijd worden beoordeeld voor alle biologische geneesmiddelen.

Biosimilars: definitie en kenmerken

Een biosimilar geneesmiddel ('biosimilar') is een geneesmiddel dat in hoge mate gelijkwaardig is met het bestaande biologische geneesmiddel dat al in de EU in de handel is gebracht (het zogeheten 'referentiegeneesmiddel')^{1,2}. Farmaceutische bedrijven kunnen goedgekeurde biosimilars in de handel brengen bij het verstrijken van de periode van marktbescherming van het referentiegeneesmiddel (na tien jaar).

Omdat biosimilars een biologisch geneesmiddel zijn, hebben zij dezelfde kenmerken als biologische geneesmiddelen.

Door de natuurlijke variabiliteit van het biologische uitgangsmateriaal en het voor elke fabrikant unieke productieproces kunnen kleine verschillen ontstaan tussen de biosimilar en het bijbehorende referentiegeneesmiddel (tabel 1 en afbeelding 3). Tijdens het productieproces worden altijd strenge controles uitgevoerd om ervoor te zorgen dat kleine verschillen geen gevolgen hebben voor de wijze waarop het geneesmiddel werkt of voor de veiligheid ervan. Deze verschillen zijn daarom klinisch niet van betekenis in termen van veiligheid of werkzaamheid.

Tabel 1. Specifieke kenmerken van biosimilars

In hoge mate gelijkwaardig met het referentie-geneesmiddel	De biosimilar heeft fysische, chemische en biologische eigenschappen die in hoge mate gelijkwaardig zijn met die van het referentiegeneesmiddel. Er kunnen kleine verschillen bestaan ten opzichte van het referentiegeneesmiddel die klinisch niet relevant zijn in termen van veiligheid of werkzaamheid.
Geen verschillen die klinisch van betekenis zijn in vergelijking met het referentie-geneesmiddel	Er zijn geen verschillen in klinische werking te verwachten. Klinische onderzoeken ter ondersteuning van de goedkeuring van een biosimilar bevestigen dat eventuele verschillen geen gevolgen hebben voor de veiligheid en werkzaamheid.
Variabiliteit van biosimilars blijft binnen strikte grenzen	Geringe variabiliteit is alleen toegestaan als wetenschappelijk is bewezen dat er geen gevolgen zijn voor de veiligheid en werkzaamheid van de biosimilar. De toegestane variabiliteitsmarge voor een biosimilar is dezelfde als de variabiliteitsmarge die is toegestaan tussen partijen van het referentiegeneesmiddel. Dit wordt bereikt met een solide productieproces om te garanderen dat alle partijen van het geneesmiddel van bewezen kwaliteit zijn.
Dezelfde strikte normen voor kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid	Biosimilars worden goedgekeurd volgens dezelfde strikte normen voor kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid als de normen die gelden voor alle andere geneesmiddelen.

Als de werkzame stof een eiwit is, moet zowel de biosimilar als het referentiegeneesmiddel hetzelfde eiwit (d.w.z. aminozuursequentie) bevatten en dezelfde '3D'-structuur (eiwitvouwing) hebben. De aminozuursequentie en de vouwing zijn de belangrijkste factoren die bepalend zijn voor de biologische activiteit. Deze moet hetzelfde zijn voor de biosimilar en het referentiegeneesmiddel.

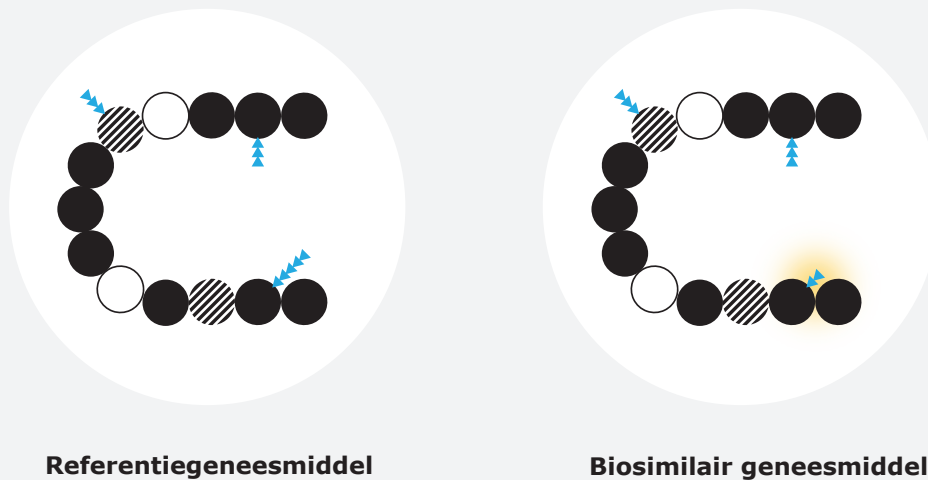
De dosering en de wijze van toediening moeten uiteindelijk hetzelfde zijn voor de biosimilar en het referentiegeneesmiddel. Enkele verschillen zijn

toegestaan als ze geen gevolgen hebben voor de veiligheid en werkzaamheid - bv. verschillen in de formulering van het geneesmiddel (bv. hulpstoffen), presentatie (bv. op te lossen poeder versus gebruiksklare oplossing voor injectie) en toedieningshulpmiddel (bv. type injectiepen).

Tot nu toe bevat het grootste deel van de biosimilars die in de EU zijn goedgekeurd eiwitten als werkzame stof. Tabel 2 bevat een lijst van de klassen van biologische geneesmiddelen waarvoor biosimilars zijn goedgekeurd in de EU.

Afbeelding 3. Voorbeeld van variabiliteit tussen een biosimilar en het referentiegeneesmiddel

De variabiliteit (gele schaduw) tussen een biosimilar en het referentiegeneesmiddel is vergelijkbaar met de variabiliteit die kan optreden tussen verschillende partijen van hetzelfde biologische geneesmiddel (afbeelding 2). Geringe variabiliteit, bv. in glycosylering (voorgesteld door blauwe driehoekjes), kan toegestaan zijn, omdat de aminozuursequentie van het eiwit (cirkels) en de biologische activiteit dezelfde zijn.



Tabel 2. De klassen van biologische geneesmiddelen waarvoor momenteel een biosimilar wordt goedgekeurd in de EU

Klasse van biologische geneesmiddelen	In de EU goedgekeurde biosimilar (09/2019)
Polysachariden	
Laagmoleculaire heparinen	▶ Enoxaparin sodium
Eiwitten	
Groefactoren	▶ Epoëtine ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormonen	▶ Follitropine-alfa ▶ Insuline glargine ▶ Somatotropine (groeihormoon) ▶ Teriparatide ▶ Insuline lispro
Fusie-eiwitten	▶ Etanercept

Klasse van biologische geneesmiddelen	In de EU goedgekeurde biosimilar (09/2019)
Eiwitten	
Monoklonale antilichamen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Waarom biosimilars niet als generieke geneesmiddelen worden beschouwd

Een biosimilar wordt niet beschouwd als een generiek van een biologisch geneesmiddel. Dit komt met name door de variabiliteit die biologische moleculen van nature (moleculaire microheterogeniteit) hebben en de complexe productiewijzen van biologische geneesmiddelen waardoor een exacte replicatie van deze biologische moleculen niet mogelijk is.

Er is daarom meer onderzoek nodig voor de wettelijke goedkeuring van biosimilars dan voor generieke geneesmiddelen om te waarborgen dat kleine verschillen geen gevolgen hebben voor de veiligheid of werkzaamheid. In tabel 3 worden de ontwikkeling en kenmerken van generieke geneesmiddelen vergeleken met die van biosimilars.

Tabel 3. Vergelijking van de ontwikkeling en kenmerken van generieke geneesmiddelen en biosimilars

Generiek geneesmiddel	Biosimilar geneesmiddel
Meestal geproduceerd met chemische synthese	Verkregen van een biologische grondstof
Meestal is het mogelijk om precies dezelfde molecule te verkrijgen	Mogelijkheid om de molecule te reproduceren tot een hoog niveau van vergelijkbaarheid vanwege de unieke biologische productiemethoden en natuurlijke biologische variabiliteit
Vooraf kleinere moleculen, gemakkelijker te karakteriseren	In het algemeen grotere, structureel complexere moleculen, die meerdere technologieën vereisen voor de karakterisering ervan
Volledige naleving gegevensvereisten voor farmaceutische kwaliteit	Volledige naleving van de gegevensvereisten voor farmaceutische kwaliteit, plus aanvullende kwaliteitsonderzoeken waarin de structuur en biologische activiteit van de biosimilar worden vergeleken met het referentiegeneesmiddel

Generiek geneesmiddel	Biosimilair geneesmiddel
Ontwikkeling waarbij de bio-equivalentie wordt aangetoond (d.w.z. dat het generieke geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel de werkzame stof in dezelfde mate en op dezelfde wijze in het lichaam afgeven onder gelijke omstandigheden)	Ontwikkeling waarbij de gelijkwaardigheid wordt aangetoond aan de hand van vergelijkende onderzoeken (uitvoerige rechtstreeks vergelijkende onderzoeken van de biosimilar met het referentiegeneesmiddel om een hoge mate van gelijkwaardigheid aan te tonen van chemische structuur, biologische functie, werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit)
Klinische gegevensvereisten betreffen voornamelijk farmacokinetische onderzoeken naar de bio-equivalentie	In aanvulling op vergelijkende farmacokinetische en farmacodynamische studies kunnen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid worden vereist, met name voor complexere biologische geneesmiddelen
Alle indicaties die voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd, kunnen worden verleend op basis van aangetoonde bio-equivalentie, zonder dat er verdere klinische gegevens nodig zijn	De werkzaamheid en veiligheid moeten in elke indicatie worden gerechtvaardigd. Echter, bevestigende klinische studies met de biosimilar zijn meestal niet nodig in elke indicatie die is goedgekeurd voor het referentiegeneesmiddel. Nadat de gelijkwaardigheid is aangetoond is extrapolatie van gegevens naar andere indicaties mogelijk als de beschikbare wetenschappelijke gegevens de alle specifieke aspecten van deze indicaties in aanmerking neemt



Ontwikkeling en goedkeuring van biosimilars in de EU

Een solide regelgevingskader voor biosimilars

De goedkeuring van geneesmiddelen in de EU berust op een solide rechtskader op grond waarvan in 2004 een speciaal goedkeuringstraject voor biosimilars is geïntroduceerd. De EU heeft het voortouw genomen bij de regulering van biosimilars sinds de goedkeuring van de eerste biosimilar (het groeihormoon somatotropine) in 2006. Sindsdien heeft de EU wereldwijd het hoogste aantal biosimilars goedgekeurd en heeft daardoor de meest uitgebreide ervaring opgedaan op het gebied van het gebruik en de veiligheid van biosimilars.

In de loop der jaren heeft de EMA wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld om ontwikkelaars te helpen om te voldoen aan de strikte wettelijke voorschriften voor het goedkeuren van biosimilars. De richtsnoeren zijn verder ontwikkeld om gelijke tred te houden met de snelle vooruitgang in de biotechnologie en analytische wetenschappen, waarbij rekening wordt gehouden met de toenemende ervaring met het klinisch gebruik.

In de afgelopen tien jaar is expertise verworven. De toezichthouders in de EU hebben de kennis die is gebaseerd op de ervaring geïntegreerd in het concept dat oorspronkelijk door de wetenschap werd aangestuurd. Dit heeft bijgedragen tot de vormgeving van de huidige voorschriften voor goedkeuring.

Proces voor de goedkeuring van biosimilars in de EU

Alle geneesmiddelen die worden geproduceerd met behulp van biotechnologie en alle geneesmiddelen voor specifieke indicaties (onder meer kanker, neurodegeneratie en auto-immuunziekten) moeten in de EU worden goedgekeurd via de EMA (via de zogeheten 'centrale procedure'). Bijna alle biosimilars die zijn goedgekeurd voor gebruik in

de EU zijn op centraal niveau goedgekeurd omdat voor de productie ervan gebruik wordt gemaakt van biotechnologie. Sommige biosimilars kunnen op nationaal niveau worden goedgekeurd, zoals bepaalde laagmoleculaire heparinen die zijn verkregen uit het darmmucosa van varkens.

Als een onderneming bij de EMA een vergunning aanvraagt voor het in de handel brengen, worden de gegevens beoordeeld door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ('CHMP'), het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking ('PRAC') alsook door deskundigen in de EU op het gebied van biologische geneesmiddelen (werkgroep voor biologische geneesmiddelen) en specialisten op het gebied van biosimilars (werkgroep voor biosimilars).

De beoordeling door de EMA levert een wetenschappelijk opinie op, die vervolgens wordt toegezonden aan de Europese Commissie, die uiteindelijk een vergunning verleent voor het in de handel brengen in de hele EU.

Voor goedkeuring vereiste gegevens: een wetenschappelijk toegesneden pakket

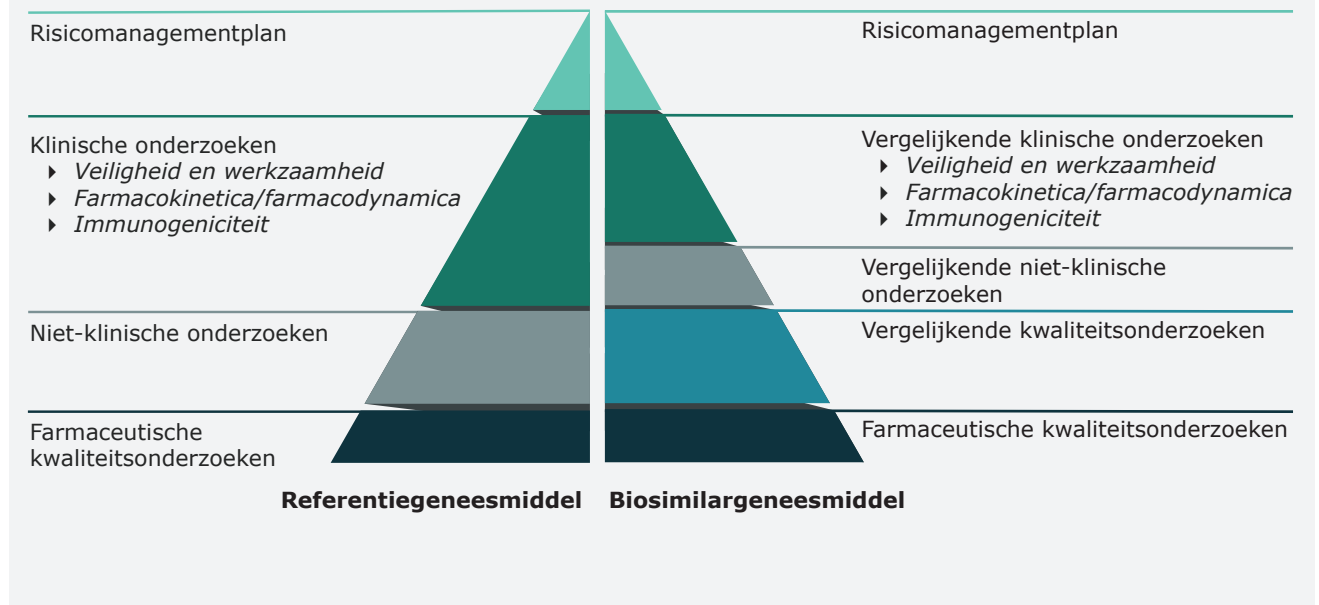
Geneesmiddelen worden goedgekeurd als onderzoeken naar de farmaceutische kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van die geneesmiddelen op overtuigende wijze aantonen dat de voordelen van het geneesmiddel groter zijn dan de risico's ('positieve risico-batenverhouding'). Voor elk biologisch geneesmiddel met een nieuwe werkzame stof wordt een positieve risico-batenverhouding vooral bepaald op basis van het bewijs van veiligheid en werkzaamheid in klinische studies bij de mens (zie afbeelding 4), ondersteund door solide farmaceutische kwaliteitsgegevens en niet-klinische gegevens.

Voor biosimilars wordt een positieve risico-batenverhouding gebaseerd op aangetoonde gelijkwaardigheid, d.w.z. dat de werkzame stof in hoge mate gelijkwaardig is met die van het referentiegeneesmiddel (afbeelding 4). Dit wordt bereikt via uitgebreide vergelijkende onderzoeken

met het referentiegeneesmiddel (afbeelding 5) en op basis van robuuste farmaceutische kwaliteitsgegevens. Door sterke gelijkwaardigheid met het referentiegeneesmiddel aan te tonen, kan de biosimilar in ruime mate steunen op de ervaring die is opgedaan met voor de werkzaamheid en veiligheid van het referentiegeneesmiddel.

Een overzicht van de ontwikkeling van biosimilars in vergelijking met de ontwikkeling van referentiegeneesmiddelen staat in tabel 4.

Afbeelding 4. Vergelijking van de gegevensvereisten voor goedkeuring van een biosimilar ten opzichte van het referentiegeneesmiddelmedicatie



De vereiste niet-klinische en klinische gegevens voor de goedkeuring van een biosimilar verschillen van de niet-klinische en klinische gegevens die nodig zijn voor een biologisch geneesmiddel met een nieuwe werkzame stof.

Dat komt doordat, door gelijkwaardigheid aan te tonen, de biosimilar steunt op de ervaring met de veiligheid en werkzaamheid die is opgedaan met het referentiegeneesmiddel.

Tabel 4. Overzicht van de ontwikkeling van een biosimilar vergeleken met een referentiegeneesmiddel

Biologisch geneesmiddel met nieuwe werkzame stof (bv. referentiegeneesmiddel)	Biosimilair geneesmiddel
Geen eerder opgedane kennis van veiligheid en werkzaamheid	Bouwt voort op de kennis van veiligheid en werkzaamheid door jarenlang klinisch gebruik van het referentiegeneesmiddel
Ontwikkeling is gericht op het rechtstreeks aantonen van de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten	Ontwikkeling is gericht op het aantonen van vergelijkbare veiligheid en werkzaamheid door het vaststellen van gelijkwaardigheid
Vergelijkende onderzoeken alleen voor de wijzigingen in de productie tijdens de ontwikkeling (bv. de productie van grotere partijen voor klinische proeven)	Uitgebreide vergelijkende onderzoeken met het referentiegeneesmiddel
Volledige niet-klinische gegevens (farmacologische en toxicologische studies)	Hoeveelheid niet-klinische gegevens bepaald door de resultaten van kwaliteitsonderzoeken
Conventionele klinische studies om de werkzaamheid en veiligheid in alle gestelde therapeutische indicaties aan te tonen	Vergelijkende klinische studies om verschillen uit te sluiten die klinisch van betekenis zijn
Studies die voornamelijk zijn opgezet om een vergelijking te maken met placebo of de huidige behandelingsnorm met behulp van 'harde' eindpunten (bv. resultaten op lange termijn, sterftecijfer, structurele schade) en een relevante patiëntenpopulatie om het voordeel aan te tonen	Studies die voornamelijk zijn opgezet om de klinische gelijkwaardigheid met het referentiegeneesmiddel aan te tonen met behulp van gevoelige eindpunten in een gebruikersgroep waarbij productgerelateerde verschillen in klinische effectiviteit kunnen worden waargenomen
Positieve risico-batenverhouding wordt voornamelijk vastgesteld op basis van onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid in de beoogde gebruikersgroep	Positieve risico-batenverhouding op basis van het aantonen van gelijkwaardigheid (met behulp van vergelijkende onderzoeken)

Dezelfde farmaceutische kwaliteitsnormen voor alle geneesmiddelen

Bedrijven die geneesmiddelen in de EU ontwikkelen, met inbegrip van biosimilars, moeten met een grote hoeveelheid gegevens aantonen dat het geneesmiddel geproduceerd is volgens de overeengekomen standaarden en dat het geschikt is voor het beoogde klinische gebruik (de zogenoemde 'farmaceutische kwaliteit').

De onderzoeken om de farmaceutische kwaliteit aan te tonen moeten gedetailleerde gegevens verstrekken over:

- ▶ structurele karakterisering en andere fysisch-chemische eigenschappen
- ▶ zuiverheidsgraad (sporen van restanten van het productieproces moeten in de hand worden gehouden en mogen een aanvaardbaar niveau niet overschrijden)
- ▶ biologische activiteit
- ▶ hulpstoffen en grondstoffen
- ▶ sterkte en formulering
- ▶ controle van het productieproces (om ervoor te zorgen dat de werkzame stof en het eindproduct binnen vastgestelde marges voldoen aan de technische specificaties)
- ▶ de stabiliteit van de werkzame stof en het eindproduct tijdens de houdbaarheidstermijn onder vastgestelde bewaarcondities

Vergelijkende onderzoeken: de hoeksteen van de ontwikkeling van biosimilars

De ontwikkeling van biosimilars is grotendeels afhankelijk van 'vergelijkende onderzoeken' om gelijkwaardigheid met het referentiegeneesmiddel vast te stellen. Dit omvat een uitvoerige rechtstreekse vergelijking van de biosimilar en het referentiegeneesmiddel (afbeelding 5).

Het aantonen van gelijkwaardigheid wordt beschouwd als een stapsgewijs proces dat voor elk product op maat wordt gemaakt (afbeelding 5); de kennis uit de oorspronkelijke vergelijkende onderzoeken¹ naar de kwaliteit (stap 1) wordt gebruikt om de mate en aard van niet-klinische (stap 2) en klinische onderzoeken² (stap 3) te bepalen die nodig zijn in de volgende stap van de ontwikkeling. Doel hierbij is altijd om verschillen in klinische prestaties tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel uit te sluiten.

Het aantonen van gelijkwaardigheid is een erkend wetenschappelijk beginsel van 'regulatory science': uitgebreide vergelijkende kwaliteitsonderzoeken tonen aan dat fysisch-chemische eigenschappen en de biologische activiteit in hoge mate overeenkomen.

Vergelijkende klinische en niet-klinische onderzoeken ter ondersteuning van de goedkeuring van een biosimilar sluiten verschillen uit die gevolgen kunnen hebben voor de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

Stap 1 Vergelijkende kwaliteitsonderzoeken

In in-vitro-onderzoeken worden de eiwitstructuur en de biologische functie vergeleken met gebruik van gevoelige technieken die kleine verschillen met klinische relevantie tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel kunnen detecteren. Deze onderzoeken zijn veel gevoeliger dan klinische studies voor het detecteren van dergelijke verschillen, omdat er vaak sprake is van variabiliteit tussen de personen die aan de studies deelnemen. Verschillen die invloed kunnen hebben op de klinische veiligheid, werkzaamheid of immunogeniciteit moeten nader worden onderzocht (bv. in vergelijkende niet-klinische of klinische studies, stappen 2 en 3).

Stap 2 Vergelijkende niet-klinische onderzoeken

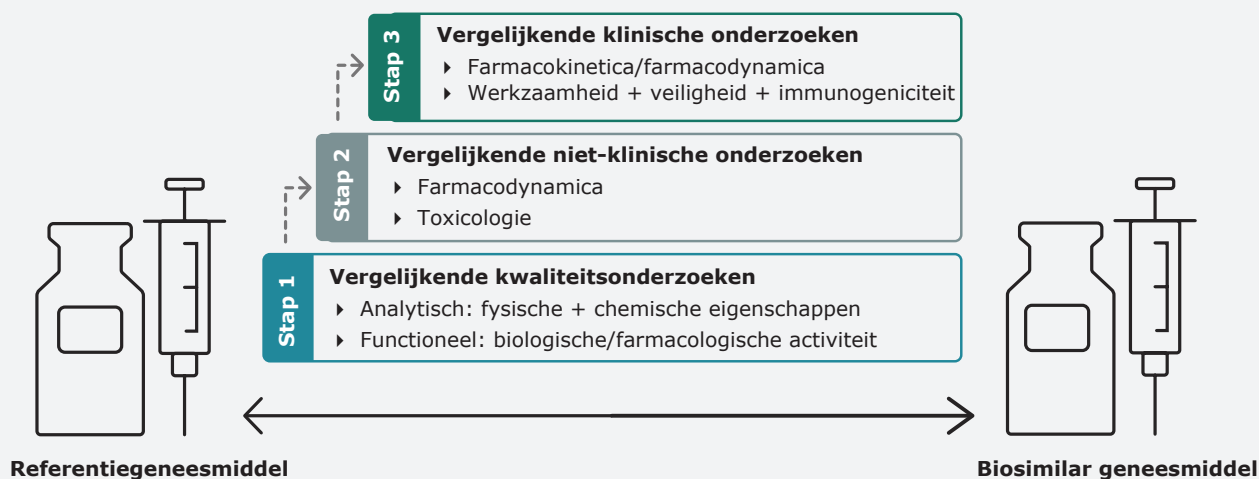
Deze onderzoeken omvatten farmacodynamische in-vitro-studies, waarbij wordt gekeken naar het

binden en activeren (of remmen) van fysiologische doelen en directe fysiologische effecten in cellen. Farmacodynamische in-vivo-studies (diermodellen) worden alleen uitgevoerd als er geen geschikte in-vitromodellen beschikbaar zijn. Toxicologische in-vivo-onderzoeken zijn alleen in bepaalde gevallen noodzakelijk, bijvoorbeeld wanneer de biosimilar geproduceerd wordt in een nieuw type cel of organisme of wanneer de formulering nieuwe, niet eerder gebruikte hulpstoffen bevat.

Stap 3 Vergelijkende klinische onderzoeken

Het doel van studies bij mensen is niet om de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten aan te tonen, omdat deze al zijn vastgesteld voor het referentiegeneesmiddel. Klinische studies worden zodanig opgezet dat deze gelijkwaardigheid kunnen bevestigen en ze eventuele resterende vragen uit eerdere analytische of functionele onderzoeken kunnen beantwoorden.

Afbeelding 5. Biosimilar-ontwikkeling is een vergelijkend en stapsgewijs proces



Goedkeuring van een biosimilar bouwt voort op bestaande wetenschappelijke kennis over de veiligheid en werkzaamheid van het referentiegeneesmiddel die is opgedaan tijdens het klinisch gebruik. Zo zijn er minder klinische gegevens nodig.

Vanuit een wetenschappelijk en regelgevend standpunt is het niet nodig om het hele programma van de klinische ontwikkeling van het referentiegeneesmiddel te herhalen. Dit betekent dat patiënten en gezonde vrijwilligers geen onnodige klinische proeven hoeven ondergaan.

Aantonen van gelijkwaardigheid: een wetenschappelijk principe dat routinematig wordt gebruikt na wijzigingen in de productie van geneesmiddelen op de markt

Het aantonen van gelijkwaardigheid is geen nieuw concept voor regelgeving, maar een erkend

wetenschappelijk principe dat al decennialang wordt gebruikt bij de productie van geneesmiddelen die vervaardigd worden met gebruikmaking van biotechnologie^{3,4,5}. Ondernemingen die biologische geneesmiddelen produceren zullen het productieproces tijdens de commerciële levensduur van een product waarschijnlijk meerdere keren aanpassen of verbeteren (bv. door verhoging van de productieschaal). Het vergelijken van partijen vóór en na een wijziging van de productie zorgt voor consistentie, zodat er geen veranderingen in de veiligheid of werkzaamheid optreden.

Een verandering van het productieproces moet altijd worden goedgekeurd door de toezichthouders. De omvang van de vergelijkende onderzoeken die nodig zijn na een wijziging van het productieproces van een biologisch geneesmiddel is afhankelijk van het verwachte effect op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel. Meestal zijn analytische en functionele gegevens toereikend en zijn klinische studies om de veiligheid en werkzaamheid aan te tonen niet nodig (tabel 5, scenario's 1 en 2). Klinische studies zijn alleen nodig als er een effect op de veiligheid en werkzaamheid wordt verwacht (scenario 3).

Tabel 5. Vergelijkende onderzoeken die nodig zijn na wijzigingen van het productieproces van een geneesmiddel dat geproduceerd is met biotechnologie

Aard van de productiewijziging	Verwacht effect	Noodzakelijke vergelijkende onderzoeken
1. Geringe wijziging (bv. toevoeging van een gevoeligere testmethode voor de karakterisering van de werkzame stof)	Heeft geen invloed op de farmaceutische kwaliteit van het geneesmiddel (geen effect op de productspecificaties)	Beperkte fysisch-chemische onderzoeken ter vergelijking van de partijen vóór en na de wijziging
2. Significante wijziging (bv. wijzigingen van het celsysteem dat gebruikt wordt voor de productie van de werkzame stof)	Kan gevolgen hebben voor de kenmerken of specificaties van het product, maar heeft naar verwachting geen effect op de veiligheid of werkzaamheid	Uitgebreide fysisch-chemische en functionele in-vitro-onderzoeken
3. Grote wijziging (bv. bepaalde wijzigingen van de formulering van het geneesmiddel)	Kan mogelijk effect hebben op de veiligheid of werkzaamheid	Uitgebreide fysisch-chemische en functionele in-vitro-onderzoeken, zo nodig aangevuld met niet-klinische en klinische studies

De meeste van de biologische geneesmiddelen op de markt die op grote schaal worden gebruikt, hebben verscheidene wijzigingen in het productieproces ondergaan. Deze wijzigingen hebben vaak geleid tot kleine verschillen ten opzichte van de oorspronkelijk goedgekeurde versie of de versie die gebruikt is in de klinische proeven die worden ingediend voor goedkeuring.

Toezichthouders hebben ruime ervaring opgebouwd om te concluderen dat deze verschillen geen gevolgen hebben voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

Vergelijkende studies zijn bedoeld om gelijkwaardigheid en klinische prestaties te bevestigen

Vergelijking van de biosimilar met het referentiegeneesmiddel omvat uitgebreide vergelijkende onderzoeken om de mogelijke gevolgen voor de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen. De benadering is hetzelfde als wanneer er belangrijke wijzigingen worden doorgevoerd in het productieproces voor een geneesmiddel dat vervaardigd wordt met gebruik van biotechnologie (scenario 3 in tabel 5).

Klinische studies voor biosimilars hoeven niet alle klinische studies te omvatten die voor het referentiegeneesmiddel zijn uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid bij de mens aan te tonen.

Vergelijkende klinische proeven worden speciaal opgezet om klinisch relevante verschillen op het gebied van veiligheid of werkzaamheid tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel uit te sluiten en om gelijkwaardigheid te bevestigen.

Er moeten bepaalde belangrijke aspecten in aanmerking worden genomen bij de opzet van vergelijkende klinische proeven:

- ▶ Het doel is om potentiële productgerelateerde verschillen uit te sluiten die gevolgen kunnen hebben voor de farmacokinetische eigenschappen, werkzaamheid of veiligheid, met inbegrip van immunogeniciteit.
- ▶ Onderzoeken naar de farmacokinetiek moeten worden uitgevoerd bij een homogene en gevoelige populatie (gezonde vrijwilligers of patiënten) om mogelijke verschillen tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel waar te nemen. Gezonde vrijwilligers kunnen worden geselecteerd als ze de meest geschikte populatie omvatten voor het waarnemen van dergelijke verschillen en als de toxiciteit van het geneesmiddel geen reden tot bezorgdheid geeft.
- ▶ Om de farmacologische effecten te vergelijken, moet een gevoelig eindpunt worden gekozen dat het waarnemen van productspecifieke verschillen mogelijk maakt.
- ▶ Eindpunten voor het meten van farmacodynamische werking ('PD-eindpunten') kunnen worden gebruikt als deze beschikbaar zijn en als ze relevant zijn voor het klinische effect van het geneesmiddel. In veel gevallen zijn deze eindpunten gevoeliger dan klinische resultaten om mogelijke verschillen tussen een biosimilar en het referentiegeneesmiddel waar te nemen. Farmacodynamische eindpunten zijn meestal gebaseerd op laboratoriumtests. Enkele voorbeelden zijn:
 - ▶ infusiesnelheid van glucose in een glucose-clamp-onderzoek voor biosimilaire insuline (in plaats van metingen van HbA1c of de langetermijngevolgen van diabetes)
 - ▶ absolute neutrofieltelling voor biosimilaire granulocyt-kolonie-stimulerende factor (in plaats van het aantal ernstige infecties)
 - ▶ aantal oöcyten dat verkregen wordt tijdens in-vitro bevruchting voor biosimilaire follikelstimulerend hormoon (in plaats van zwangerschappen of levendgeborenen)
- ▶ Bij gebrek aan geschikte farmacodynamische eindpunten is meestal een klinische

werkzaamheidsstudie nodig waarin de biosimilar wordt vergeleken met het referentiegeneesmiddel. Deze studie moet voldoende gevoed en gerandomiseerd zijn, in een parallel-groep, bij voorkeur dubbelblind, en gebruikmaken van werkzaamheidseindpunten.

Deze eindpunten meten bij voorkeur de farmacologische activiteit van het geneesmiddel en worden minder beïnvloed door patiënt- of ziektegerelateerde factoren.

- ▶ Er moeten geschikte equivalentiemarges worden gekozen voor het primaire werkzaamheidseindpunt. Marges worden vastgesteld op basis van kennis van de werkzaamheid van het referentiegeneesmiddel, en klinische beoordeling. Equivalentiemarges worden speciaal voor de bestudeerde indicatie vastgesteld en zijn afhankelijk van het gekozen eindpunt. Zij moeten het grootste verschil in

werkzaamheid vertegenwoordigen dat in de klinische praktijk niet van belang zou zijn; verschillen in behandeling binnen dit bereik zouden dus aanvaardbaar zijn omdat zij klinisch niet relevant worden geacht. De beginselen voor de selectie van equivalentiemarges zijn niet specifiek voor het testen van biosimilars: deze worden routinematig gebruikt in klinische proeven bij het vergelijken van alternatieve behandelingen, of bij het vergelijken van hetzelfde geneesmiddel vóór en na de wijzigingen in de productie die mogelijk klinische gevolgen kunnen hebben³.

- ▶ Net als voor alle klinische studies moet aan de wettelijke voorschriften (bv. goede klinische praktijken (GCP)) worden voldaan.

De omvang van de klinische studies die nodig zijn voor goedkeuring hangt af van diverse factoren, met inbegrip van de factoren die zijn vermeld in tabel 6.

Tabel 6. Factoren met effect op het aantal en de aard van de klinische onderzoeken die moeten worden uitgevoerd voor goedkeuring

Bepalende factor	Reden voor verschillende hoeveelheden en soorten gegevens
Complexiteit van de molecule en beschikbare gegevens over gelijkwaardigheid	<p>Voor eenvoudigere moleculen met erkende werking (bv. filgrastim) en wanneer de vergelijkende kwaliteitsgegevens solide zijn, kan het voldoende zijn om de werking van de biosimilar en het referentiegeneesmiddel te vergelijken aan de hand van farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers.</p> <p>Grotere moleculen (bv. monoklonale antilichamen), ook wanneer gegevens van robuuste kwaliteit en in-vitrovergelijgingsgegevens worden verstrekt, vereisen gewoonlijk een vergelijkend onderzoek bij patiënten met behulp van een conventioneel klinisch werkzaamheidseindpunt.</p>
Beschikbaarheid van een farmacodynamisch eindpunt dat aansluit bij de werkzaamheid	Conventionele klinische werkzaamheidseindpunten zijn meestal niet nodig als het farmacodynamische eindpunt correleert met het klinische voordeel.
Veiligheidskwesties over het referentiegeneesmiddel of de farmacologische klasse	Veiligheidsgegevens worden gedurende het programma van de klinische ontwikkeling verzameld, ook tijdens de farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken. De hoeveelheid gegevens hangt meestal af van het type en de ernst van de geïdentificeerde veiligheidskwesties voor het referentiegeneesmiddel. In beginsel kunnen bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de farmacologische werking met een vergelijkbare frequentie voor de biosimilar en het referentieproduct worden verwacht, waarbij de functionele, analytische, farmacodynamische en farmacokinetische gegevens en die betreffende de vergelijkbaarheid van de werkzaamheid solide zijn.

Bepalende factor	Reden voor verschillende hoeveelheden en soorten gegevens
Potentiële immunogeniciteit	Analytische studies vormen de eerste stap bij het beoordelen van de potentiële immunogeniciteit. Als aanvulling hierop zijn meestal klinische gegevens over immunogeniciteit vereist; dierproeven hebben een beperkte waarde bij het voorspellen van de immuunrespons bij mensen.
Mogelijkheid om naar andere indicaties te extrapoleren	<p>Indicaties van het referentiegeneesmiddel kunnen voor de biosimilar worden goedgekeurd bij gebrek aan specifieke klinische gegevens die verkregen zijn met de biosimilar ('extrapoleren van indicaties'). Dit is aanvaardbaar op voorwaarde dat alle beschikbare wetenschappelijke gegevens uit de vergelijkingsproeven gelijkwaardigheid vaststellen en de specifieke aspecten van de 'geëxtrapoleerde' indicatie kunnen dekken (bv. het werkingsmechanisme, de potentiële unieke veiligheid of immunogeniciteitsaspecten).</p> <p>Extrapolatie van gegevens naar andere indicaties moet altijd worden gestaafd door robuuste fysisch-chemische en in-vitroproeven om alle mogelijke werkingsmechanismen te beoordelen.</p>

Immunogeniciteit

Immunogeniciteit wordt altijd onderzocht voor biologische geneesmiddelen^{6,7}. Dit komt door het intrinsieke vermogen van eiwitten en andere biologische geneesmiddelen om een ongewenste immuunrespons te veroorzaken. Deze kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot een ernstige bijwerking (bv. anafylaxie of vertraagde overgevoeligheid) of verminderde werkzaamheid.

Belangrijke overwegingen over potentiële immunogeniciteit van biologische geneesmiddelen

Hoewel immunogeniciteit een potentiële bron van zorg kan zijn voor alle biologische geneesmiddelen, zijn er verschillende belangrijke overwegingen:

Immunogeniciteit geeft wat veiligheid betreft op zich geen reden tot zorg

Ernstige bijwerkingen als gevolg van een toegenomen immuunrespons zijn zeer zeldzaam en een immuunrespons tegen een biologisch geneesmiddel houdt vaak geen verband met klinische gevolgen (bv. antilichamen tegen geneesmiddelen kunnen tijdelijk zijn).

De aard van de immuunrespons hangt af van veel factoren

Immunogeniciteit kan worden beïnvloed door productkenmerken (bv. er kunnen zich veranderingen voordoen in de structuur van het eiwit bij incorrecte opslag- of transportomstandigheden, of eiwitten kunnen aggregaten vormen), maar ook door factoren die zijn gerelateerd aan de behandeling (bv. het risico kan variëren afhankelijk van onderhuidse of intraveneuze toediening of van een continu of intermitterend behandelingsschema) en patiënt- of ziektegerelateerde factoren (bv. leeftijd, genetische en immuunstatus of co-medicatie).

Schadelijke immunogeniciteit is onwaarschijnlijk na wijzigingen van de productie of na omzetten

Veel biologische geneesmiddelen zijn bestemd voor de langetermijnbehandeling van chronische aandoeningen en daarom kan de patiënt na verloop van tijd biologische geneesmiddelen met geringe verschillen krijgen.

Uit ervaring blijkt dat het onwaarschijnlijk is dat een schadelijke immuunrespons optreedt na een wijziging van het productieproces van een biologisch geneesmiddel. Uit vergelijkingsproeven blijkt namelijk dat de batch geproduceerd met het nieuwe proces van dezelfde kwaliteit is en vrij van onzuiverheden of aggregaten die immunogeniciteit teweeg kunnen brengen⁸.

Er is ook geen reden om aan te nemen dat schadelijke immunogeniciteit te verwachten is na omzetting tussen in hoge mate gelijkwaardige biologische geneesmiddelen⁸.

Na het in de handel brengen wordt immunogeniciteit altijd gecontroleerd

Immunogeniciteit van biologische geneesmiddelen wordt altijd gecontroleerd door de regelgevende instanties wanneer het geneesmiddel op de markt is gebracht. Dit is vooral belangrijk om meer te weten te komen over een zeldzame immuunrespons die alleen kunnen worden geconstateerd na een lange follow-upperiode bij grotere aantallen patiënten.

Gegevens over immunogeniciteit die nodig zijn voor de goedkeuring van een biosimilar

Klinische immunogeniciteitsonderzoeken zijn meestal vereist voor biologische geneesmiddelen. In het geval van monoklonale antilichamen zijn ze altijd vereist, omdat het optreden van ongewenste immunogeniciteit, de kenmerken van de immuunrespons of de klinische gevolgen, moeilijk te voorspellen is. Bij dergelijke onderzoeken wordt gekeken naar de immuunresponsen op zowel korte termijn (bv. infusiegerelateerde reacties) als lange termijn (bv. uitgestelde reacties door een evoluerende immuunreactie).

De gegevens over immunogeniciteit die nodig zijn voor goedkeuring omvatten de incidentie, titer en persistentie van antilichamen tegen het biologische geneesmiddel (ADA's), assays om de neutraliserende werking van de antilichamen te bepalen (omdat neutraliserende antilichamen de werking van het geneesmiddel kunnen verminderen), de beoordeling van de klinische gevolgen en maatregelen voor het beheersen van het potentiële risico van immunogeniciteit (bv. speciale controle van immuungemedieerde bijwerkingen of het gebruik van co-medicatie om infusiereacties te verminderen).

Meestal hangen de hoeveelheid en de aard van de gegevens af van verschillende factoren, met inbegrip van:

- ▶ de aard van het biologische geneesmiddel en het beoogde gebruik
- ▶ productkenmerken: verreweg de meeste immunogeniciteitsonderzoeken zijn gericht op de wijze waarop verschillen op productniveau van invloed kunnen zijn op een immuunrespons. Hierbij wordt onderzoek gedaan naar veranderingen in de structuur of geringe variabiliteit in het eiwit (microheterogeniteit), of hoe eiwitaggregatie zou kunnen optreden als gevolg van bestanddelen die afkomstig zijn van de formulering of verpakking.
- ▶ eerder opgedane kennis van immunogeniciteit: voor biologische geneesmiddelen met een laag immunogeniciteitsprofiel (bv. filgrastim) worden patiënten gewoonlijk getest op antilichamen aan het begin en het einde van het klinische onderzoek met een kortere follow-upperiode en routinematige maatregelen voor geneesmiddelenbewaking om eventuele potentiële risico's te beheren. In gevallen waarin klinisch relevante immuunreacties zijn waargenomen (bv. epoëtin), wordt er vaker op immunogeniciteit getest, wordt de patiënt langer gevolgd met meer klinische controles en kunnen specifieke onderzoeken na het in de handel brengen van het geneesmiddel vereist zijn.

Extrapolatie

Als een biosimilar in hoge mate gelijkwaardig is met een referentiegeneesmiddel en de veiligheid en werkzaamheid ervan in een therapeutische indicatie gelijkwaardig is, kunnen de gegevens over de veiligheid en werkzaamheid geëxtrapoleerd worden naar andere indicaties die voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd. Dit betekent dat in bepaalde indicaties minder of helemaal geen klinische studies met de biosimilar hoeven worden uitgevoerd. Extrapolatie van gegevens naar andere indicaties wordt altijd gestaafd met wetenschappelijk bewijs dat in robuuste vergelijkingsproeven (kwaliteit, niet-klinisch en klinisch) wordt verkregen.

Extrapolatie is een erkend wetenschappelijk beginsel dat al jarenlang wordt toegepast⁹, bijvoorbeeld wanneer een biologisch geneesmiddel met verschillende goedgekeurde indicaties ingrijpende wijzigingen in het productieproces ondergaat (bv. nieuwe productie-inrichting of de ontwikkeling van nieuwe formuleringen). De potentiële invloed van deze wijzigingen op de klinische prestaties van het biologische geneesmiddel wordt zorgvuldig beoordeeld aan de hand van vergelijkingsproeven (voornamelijk kwaliteitsonderzoek en in-vitro-onderzoek). Indien klinische onderzoeken nodig zijn, moeten deze worden uitgevoerd in één relevante indicatie en is extrapolatie naar de andere indicaties op basis van al deze gegevens meestal mogelijk.

Extrapolatie is geen nieuw concept, maar een erkend wetenschappelijk beginsel dat routinematig wordt gebruikt wanneer biologische geneesmiddelen met meerdere goedgekeurde indicaties ingrijpende wijzigingen in het productieproces ondergaan.

In de meeste van deze gevallen keuren de toezichthouders wijzigingen in het productieproces goed op basis van vergelijkingsproeven en worden klinische proeven niet voor alle indicaties herhaald.

Criteria voor extrapolatie

Belangrijke overwegingen moeten in aanmerking worden genomen voordat een indicatie voor een biosimilar goedgekeurd kan worden op basis van geëxtrapoleerde gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Hiertoe behoren:

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van de werkzame stof moet door dezelfde receptor(en) in zowel de initiële als de geëxtrapoleerde indicatie worden gemedieerd.

Als het werkingsmechanisme van de werkzame stof complex is en er meerdere receptoren of bindingsplaatsen bij de werking betrokken zijn (zoals vaak het geval is met monoklonale antilichamen), kan het lastig zijn om vast te stellen wat de bijdrage van elke receptor of bindingsplaats voor elke indicatie is. In dat geval zijn aanvullende onderzoeken (niet-klinische of klinische) nodig om aan te tonen dat de biosimilar en het referentiegeneesmiddel zich in de geëxtrapoleerde indicatie op gelijkaardige wijze gedragen.

Relevante onderzoekspopulatie

Uitgebreide vergelijkingsproeven moeten aantonen dat de biosimilar in hoge mate overeenkomt met het referentiegeneesmiddel (met gegevens over de veiligheid, werkzaamheid en immunogeniciteit) in een belangrijke indicatie bij een populatie waarbij de mogelijke verschillen in klinische prestaties kunnen worden vastgesteld.

Extrapolatie naar verschillende klinische omstandigheden

Gegevens van een bepaalde indicatie (bv. reumatoïde artritis) zijn mogelijk niet rechtstreeks toepasbaar in termen van veiligheid of werkzaamheid op een indicatie die valt binnen een ander therapeutisch gebied waar het werkingsmechanisme, de dosering of de farmacokinetische eigenschappen verschillend kunnen zijn (bv. oncologie). In dat geval kunnen aanvullende onderzoeken nodig zijn.

Extrapolatie van veiligheidsgegevens

Veiligheidsgegevens kunnen alleen worden geëxtrapoleerd nadat een vergelijkbaar veiligheidsprofiel voor de biosimilar is vastgesteld in één therapeutische indicatie. Als gelijkwaardigheid wordt aangetoond op structureel, functioneel, farmacokinetisch en farmacodynamisch niveau, en de werkzaamheid vergelijkbaar is, kan worden verwacht dat de bijwerkingen als gevolg van de farmacologische werking van de biosimilar dezelfde zijn en met een soortgelijke frequentie optreden.

Extrapolatie van gegevens over immunogeniciteit

Extrapolatie van gegevens over immunogeniciteit gebeurt niet automatisch, omdat altijd rechtvaardiging vereist is. De reden hiervoor is dat immunogeniciteit door meer dan alleen productgerelateerde kenmerken wordt bepaald. Factoren van patiënten (leeftijd, immuunstatus), ziekte (co-morbiditeiten, co-medicatie) of de behandeling (wijze van toediening, blootstellingsduur) moeten ook in aanmerking worden genomen.

De wetenschappelijke criteria voor extrapolatie van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid worden ondersteund door ruim tien jaar ervaring met het veilige en doeltreffende gebruik van biosimilars in de EU.

Extrapolatie wordt ook ondersteund door de uitgebreide ervaring die de toezichthouders hebben op het gebied van de routinematige beoordeling van veranderingen in de productie van biologische geneesmiddelen. In de meeste gevallen zonder dat er klinische onderzoeken in alle indicaties herhaald hoeven worden.

Voorschrijvers kunnen vertrouwen hebben in het gebruik van biologische geneesmiddelen (met inbegrip van biosimilars) voor al hun goedgekeurde indicaties, omdat alle goedgekeurde indicaties van een geneesmiddel op basis van wetenschappelijk bewijs worden toegekend.

Veiligheid van biosimilars

Algemene veiligheidsoverwegingen voor biosimilars

Sinds de invoering van de eerste biosimilar in klinisch gebruik in 2006 is een toenemend aantal biosimilars goedgekeurd en veilig gebruikt in de EU.

Afgezien van reacties van immunologische aard kunnen de meeste bijwerkingen op basis van de farmacologische werking worden voorspeld, en treden deze bijwerkingen op bij zowel het referentiegeneesmiddel als de biosimilar (bv. hoog hemoglobinegehalte met epoëten). Geen van de meer dan [50 biosimilars](#) die tot op heden in de EU zijn goedgekeurd, zijn ingetrokken of opgeschort om redenen van veiligheid of werkzaamheid.

De afgelopen tien jaar heeft het systeem van de EU voor het toezicht op de veiligheid geen relevante verschillen geïdentificeerd in de aard, ernst of frequentie van de bijwerkingen tussen biosimilars en hun referentiegeneesmiddelen.

Toeziht op de veiligheid voor alle biologische geneesmiddelen, met inbegrip van biosimilars

Een solide regelgevingskader ter bescherming van de patiëntveiligheid

De EU heeft een beproefd systeem voor het controleren, rapporteren, beoordelen en voorkomen van bijwerkingen voor alle geneesmiddelen, met inbegrip van alle biologische geneesmiddelen. De autoriteiten evalueren voortdurend de risico-batenverhouding van alle geneesmiddelen en nemen de noodzakelijke regelgevende maatregelen (bv. het invoeren van nieuwe waarschuwingen in de productinformatie of het beperken van het gebruik) ter bescherming van de volksgezondheid.

Hetzelfde toezicht op de veiligheid voor alle biologische geneesmiddelen

Het toezicht op de veiligheid van biosimilars voldoet aan dezelfde eisen als de eisen die gelden voor alle biologische geneesmiddelen¹⁰. Er zijn geen specifieke eisen die alleen op biosimilars van toepassing zijn.

Er is altijd een risicobeheerplan van kracht

Ondernemingen die een vergunning aanvragen voor het in de handel brengen in de EU, moeten een risicomanagementplan (RMP) indienen voor elk nieuw geneesmiddel, met inbegrip van biologische geneesmiddelen. Het RMP, dat specifiek is toegesneden op elk product, omvat een plan voor geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen voor het identificeren, karakteriseren en minimaliseren van de belangrijke risico's van een geneesmiddel. Het RMP van een biosimilar is gebaseerd op de kennis en ervaring die zijn opgedaan met het referentiegeneesmiddel.

Voor alle geneesmiddelen die zijn goedgekeurd in de EU kunnen, in aanvulling op de voorwaarden voor gebruik in de productinformatie, aanvullende maatregelen (bv. educatieve brochures, waarschuwingskaarten voor patiënten of de opname van patiënten in registers) nodig zijn om bepaalde risico's te beheren. Wanneer een extra maatregel wordt toegepast op het referentiegeneesmiddel (bv. educatief materiaal), moet die ook voor de biosimilar worden overwogen.

Veiligheidsonderzoeken na het in de handel brengen

Onderzoeken na het in de handel brengen van het geneesmiddel maken het toezicht houden op bekende risico's mogelijk en voorzien ook in het opsporen van zeldzame bijwerkingen die zich alleen voordoen wanneer een groot aantal patiënten gedurende een lange periode wordt behandeld. Daarom kunnen toezichthouders de onderneming op het moment van goedkeuring een verplichting opleggen tot het verrichten van een veiligheidsonderzoek na toelating. Dit verplicht de onderneming tevens tot het registreren van het onderzoek in het openbare/publiekelijk toegankelijke EU PAS-register: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

De criteria voor de beoordeling of een onderzoek naar de veiligheid nodig is na het in de handel brengen, zijn dezelfde voor alle geneesmiddelen, met inbegrip van biosimilars en hun referentiegeneesmiddelen. Als er een veiligheidsonderzoek na toelating wordt uitgevoerd voor een referentiegeneesmiddel, is het meestal ook vereis voor de biosimilar.

Het verzamelen van spontane bijwerkingen en het indienen van periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

Net als voor alle geneesmiddelen moeten ondernemingen die biosimilars in de handel brengen alle meldingen van vermoedelijke bijwerkingen verzamelen en periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's) indienen bij de toezichthouders. De regelgevende instanties beoordelen de verslagen op alle signalen die kunnen wijzen op een mogelijk ongewenste bijwerking. Een vermoedelijk signaal wordt beoordeeld door de wetenschappelijke comités van de EMA, die bepalen of er maatregelen moeten worden getroffen.

Aanvullende controles en zwarte driehoek

Alle nieuwe geneesmiddelen worden nauwgezet gevolgd nadat ze in de handel zijn gebracht. Biologische geneesmiddelen die na 1 januari 2011 zijn goedgekeurd, worden onderworpen aan een zogenoemde 'aanvullende controle' en worden opgenomen in een lijst van geneesmiddelen onder 'aanvullende controle'. Deze lijst omvat de geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten en die door de regelgevende instanties extra nauwlettend worden gemonitord, bijvoorbeeld omdat de werkzame stof nieuw op de markt is en of dat er beperkte gegevens over het gebruik op de lange termijn beschikbaar zijn. In dat geval worden deze geneesmiddelen in de eerste jaren na de goedkeuring extra nauwlettend gemonitord.

De zwarte driehoek staat voor geneesmiddelen die extra nauwlettend gemonitord worden. Het symbool staat in de SPC en de bijsluiter, met de zin:

'Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring'

Aanvullende monitoring zet zorgverleners en patiënten ertoe aan om alle vermoedelijke bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen te melden. Dit maakt een snelle identificatie en analyse van informatie over de geneesmiddelen mogelijk die toegevoegd kan worden aan de kennis die tijdens de klinische studies is opgedaan. Als een biologisch geneesmiddel (of biosimilar) van een zwarte driehoek wordt voorzien, hoeft dit niet noodzakelijkerwijs te betekenen dat er zorgen zijn over de veiligheid van het geneesmiddel.

Monitoren van bijwerkingen op de lange termijn of met een lange latentietijd

Voor het monitoren van de veiligheid van bijwerkingen op de lange termijn of met een lange latentietijd voor biologische geneesmiddelen worden dezelfde beginselen geëerbiedigd als voor geneesmiddelen bestaande uit kleine moleculen.

Het waarnemen en karakteriseren van bijwerkingen van biologische geneesmiddelen op de lange termijn kan echter moeilijk zijn wanneer uitsluitend gebruikgemaakt wordt van spontane meldingen. Daarom zijn in sommige gevallen mogelijk aanvullende geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden (zoals het opnemen van patiënten in registers) vereist.

Traceerbaarheid: het belang van het identificeren van biologische geneesmiddelen aan de hand van de handelsnaam en het batchnummer

Een belangrijke vereiste voor het monitoren van de veiligheid van alle biologische geneesmiddelen is de noodzaak van traceerbaarheid van product en batch tijdens het klinisch gebruik en op alle niveaus in de toeleveringsketen¹⁰. Dit is van toepassing vanaf het ogenblik van vrijgave door de fabrikant en geldt voor de gehele distributieketen totdat het geneesmiddel aan de patiënt wordt toegediend.

Wat betekent de zwarte driehoek?



Volgens het EU-recht heeft elk geneesmiddel een fantasienaam (handelsnaam of -merk), samen met de naam van de werkzame stof (d.w.z. de algemene internationale benaming, of INN, toegekend door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)).

Voor het identificeren en traceren van biologische geneesmiddelen in de EU, moeten geneesmiddelen worden onderscheiden door de handelsnaam en het batchnummer. Dit is vooral belangrijk als er meerdere geneesmiddelen met dezelfde INN op de markt aanwezig zijn. Dit zorgt ervoor dat het geneesmiddel in overeenstemming met de EU-voorschriften voor het melden van bijwerkingen correct kan worden geïdentificeerd als zich problemen voordoen met de productspecifieke veiligheid (of immunogeniciteit).

Zorgverleners dragen in hoge mate bij tot een beter begrip van het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel tijdens het klinisch gebruik. Biologische geneesmiddelen worden goedgekeurd

op basis van een aanvaardbaar veiligheidsprofiel en moeten worden gebruikt in overeenstemming met de aanbevelingen in de SPK en de bijsluiter. Als een vermoedelijke bijwerking wordt waargenomen voor een biologisch geneesmiddel, moeten zorgverleners dit melden. Hierbij moeten ook de handelsnaam en het batchnummer van het geneesmiddel worden vermeld. Het is belangrijk dat zorgverleners elke vermoedelijke bijwerking van een biosimilar melden, ook als de bijwerking al is opgenomen in de SPK van het referentiegeneesmiddel.

De handelsnaam, de INN en het batchnummer van biologische geneesmiddelen staan op de productverpakking. De SPK bevat een verklaring die zorgverleners herinnert aan de noodzaak om de handelsnaam en het batchnummer duidelijk te vermelden in het medisch dossier van de patiënt.

Hoe zorgverleners de geneesmiddelenbewaking van biologische geneesmiddelen kunnen helpen verbeteren:

- ▶ *Het is belangrijk dat zorgverleners de handelsnaam en het batchnummer van het geneesmiddel registreren op alle niveaus, ook bij het verstrekken en toedienen aan de patiënt.*
- ▶ *Voorschrijvers moeten de handelsnaam van het geneesmiddel op het recept vermelden.*
- ▶ *Zorgverleners moeten ervoor zorgen dat de handelsnaam en het batchnummer worden vermeld bij het rapporteren van vermoedelijke bijwerkingen, in overeenstemming met de plaatselijke gebruiken en nationale voorschriften.*
- ▶ *Als het product door een openbare apotheek wordt verstrekt, moeten de handelsnaam en het batchnummer van het biologische geneesmiddel aan de patiënt worden verstrekt.*
- ▶ *Als een patiënt van een biologisch geneesmiddel wordt omgezet naar een ander geneesmiddel met dezelfde werkzame stof, is het van belang dat de handelsnaam en het batchnummer van beide geneesmiddelen worden geregistreerd.*
- ▶ *Zorgverleners moeten contact opnemen met de nationale geneesmiddelenautoriteiten in hun land voor advies over het melden van bijwerkingen. In Nederland is dit Bijwerkingencentrum Lareb.*

De gegevens in de voorschrijfinformatie en de EMA-beoordelingsrapporten voor biosimilars

Gegevens voor het voorschrijven: samenvatting van de productkenmerken (SPK)

De SPK van de EU bevat informatie en aanbevelingen die zorgverleners in staat stellen het geneesmiddel voor te schrijven en patiënten advies te geven over het gebruik ervan.

In onderdeel 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SPK wordt een geneesmiddel als een biosimilar geïdentificeerd met de volgende tekst:

[Merknaam] is een biosimilar geneesmiddel. Gedetailleerde informatie staat op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

In de EU is de SPK van een biosimilar afgestemd op die van het referentiegeneesmiddel. In de SPK van de biosimilar wordt de naam van de werkzame stof (d.w.z. INN) vermeld en niet de handelsnaam van het referentiegeneesmiddel. Details van de onderzoeken die zijn uitgevoerd met de biosimilar en de handelsnaam van het referentiegeneesmiddel staan in het beoordelingsrapport van de EMA, beschikbaar op de website van de EMA.

Een biosimilar kan worden goedgekeurd voor sommige of alle toegelaten indicaties van het referentiegeneesmiddel, omdat een onderneming ervoor kan kiezen om niet alle indicaties van het referentiegeneesmiddel aan te vragen. Zorgverleners moeten controleren of de biosimilar goedgekeurd is voor de beoogde indicatie.

Als een onderneming niet alle indicaties van het referentiegeneesmiddel aanvraagt, worden de gegevens over de werkzaamheid over de aanvullende indicaties niet opgenomen in de SPK van de biosimilar, maar worden de veiligheidsgegevens weergegeven.

Gegevens over gelijkwaardigheid: gepubliceerd in het beoordelingsrapport

Voor elk geneesmiddel dat via de EMA is goedgekeurd, met inbegrip van biosimilars, publiceert de EMA een reeks documenten die bekend staan als het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR). In aanvulling op de productinformatie van de EU (SPK, verpakkingsetikettering en bijsluiter) bevatten de EPAR-documenten de beoordelingsrapporten van de wetenschappelijke evaluatie van het geneesmiddel op het moment van goedkeuring en wanneer ingrijpende wijzigingen worden doorgevoerd (bv. wanneer er een nieuwe indicatie wordt toegevoegd).

Bijzonderheden over de ontwikkeling van elke biosimilar en de vergelijkingsproeven die gelijkwaardigheid aantonen, worden vermeld in de desbetreffende beoordelingsrapporten. Deze omvatten informatie over analytische en functionele vergelijkbaarheid, farmacokinetische eigenschappen, klinische vergelijkbaarheid en immunogeniciteit. In voorkomend geval bevat het beoordelingsrapport ook de wetenschappelijke motivering voor extrapolatie van indicaties.

In april 2017 waren meer dan [50 biosimilars goedgekeurd](#) via de EMA voor gebruik in de EU. De desbetreffende beoordelingsrapporten kunnen worden geraadpleegd op de website van de EMA, op de pagina van elk geneesmiddel, onder de tab 'Assessment history'.



Gevolgen van de beschikbaarheid van biosimilars

Bij het verstrijken van de periode van marktbescherming van het referentiegeneesmiddel (gewoonlijk na tien jaar) kunnen ondernemingen goedgekeurde biosimilars in de handel brengen. In het algemeen wordt verwacht dat biosimilars op de markt worden gebracht tegen een lagere prijs dan hun referentiegeneesmiddel. Daarom wordt verwacht dat zij minder duur zijn voor de gezondheidszorg in de EU. Dit is deels te danken aan een aangepast ontwikkelingsprogramma op basis van wetenschappelijke kennis die is opgedaan met het referentiegeneesmiddel, waarmee voorkomen wordt dat niet-klinische en klinische onderzoeken onnodig herhaald worden. Het kan ook een gevolg zijn van toegenomen concurrentie op de markt.

De ervaring die in de afgelopen tien jaar¹¹ is opgedaan duidt erop dat concurrentie tussen van biosimilars voordelen kan opleveren voor de gezondheidszorg in de EU. Dit omdat verwacht wordt dat de beschikbaarheid van meer alternatieve behandelingen patiënten betere toegang biedt tot biologische geneesmiddelen met bewezen farmaceutische kwaliteit.

Uitwisselbaarheid, omzetten en substitutie: verantwoordelijkheden van de EMA en de lidstaten

Definities

In het kader van biosimilars en referentiegeneesmiddelen is het voor zorgverleners van belang dat ze op de hoogte zijn van de terminologie om te verwijzen naar de praktijken van uitwisselbaarheid en substitutie in de EU.

Uitwisselbaarheid verwijst naar de mogelijkheid om een geneesmiddel te wisselen voor een ander geneesmiddel dat naar verwachting hetzelfde klinische effect heeft. Dit kan betekenen dat een referentieproduct wordt vervangen door een biosimilar (of omgekeerd) of dat een biosimilar wordt vervangen door een andere biosimilar. Vervanging is mogelijk door middel van:

- ▶ **Omzetten**, d.w.z. wanneer de voorschrijver besluit een geneesmiddel te vervangen door een geneesmiddel met hetzelfde therapeutische doel.
- ▶ **Substitutie** (automatisch), d.w.z. de praktijk van het verstrekken van een bepaald geneesmiddel in plaats van een ander gelijkwaardig en uitwisselbaar geneesmiddel op het niveau van de apotheek, zonder raadpleging van de voorschrijver.

Verantwoordelijkheden van de EMA en de lidstaten

Als de EMA de wetenschappelijke beoordeling van een biosimilar verricht, omvatten de evaluaties geen aanbevelingen over de vraag of de biosimilar uitwisselbaar is met het referentiegeneesmiddel, en dus of het referentiegeneesmiddel kan worden omgezet of gesubstitueerd door de biosimilar.

Het besluit over het al dan niet toestaan van uitwisselbaar gebruik en substitutie van het biologisch referentiegeneesmiddel door de biosimilar

wordt op nationaal niveau genomen. Informatie over de wetenschappelijke beoordeling door de wetenschappelijke comités van de EMA kan worden geraadpleegd op de website van de EMA en kan worden gebruikt ter ondersteuning van besluiten.

In de EU vallen het voorschrijfgedrag en het advies aan voorschrijvers onder de verantwoordelijkheid van de lidstaten, die over het noodzakelijke rechtskader beschikken en verordeningen, richtsnoeren en adviezen uitvaardigen binnen hun bevoegdheidsterreinen. Net als voor alle geneesmiddelen moeten zorgverleners zorgvuldige keuzes maken bij het voorschrijven en rekening houden met de medische geschiedenis van de patiënt.

Bij vragen over het voorschrijven of de uitwisselbaarheid is informatie mogelijk te verkrijgen bij de nationale bevoegde autoriteit in de betrokken lidstaat. In Nederland is dit het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. The list can be found on [EMA's website](#)

Elk besluit over omzetten moet plaatsvinden in overleg met de voorschrijver en de patiënt. Hierbij wordt rekening gehouden met al het mogelijke beleid dat het land hanteert over het voorschrijven en gebruik van biologische geneesmiddelen.



Communicatie met de patiënt over biosimilars

Voor patiënten die vragen of een specifiek biologisch geneesmiddel een biosimilar is, kunnen zorgverleners informatie vinden onder onderdeel 5.1 van de SPK. De bijsluiter, waarin de belangrijke aanbevelingen voor patiënten over het juiste gebruik van het geneesmiddel staan, maakt geen melding van gelijkwaardigheid, omdat dit alleen van toepassing is op het ontwikkelingstraject van het geneesmiddel en geen verband houdt met het gebruik van het geneesmiddel.

Als patiënten die biosimilars in een klinische omgeving (bv. in een ziekenhuis) krijgen toegediend informatie over deze biosimilars wensen, kunnen zij de zorgverleners vragen om de bijsluiter. Zij kunnen de bijsluiter ook downloaden van de Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Alternatively, they can download it from [EMA's website](#).

Patiënten die vragen hebben over wat een biosimilar is en hoe de veiligheid en werkzaamheid ervan worden gewaarborgd, kunnen een vragen-en-antwoorden-document¹² in patiëntvriendelijke taal raadplegen op de website van de [Europese Commissie](#) en op de website.

Wanneer er via de EMA een nieuw geneesmiddel wordt goedgekeurd, publiceert het Geneesmiddelenbureau tevens een samenvatting voor het publiek waarin uiteengezet wordt waarom het geneesmiddel in de EU is goedgekeurd. Deze samenvattingen (EPAR-samenvattingen genoemd) staan op de landingspagina van elk geneesmiddel op de website van de EMA in de vorm van een vragen-en-antwoorden-document in alle officiële talen van de EU. De EPAR-samenvattingen voor biosimilars zijn te vinden door te zoeken naar de naam van het geneesmiddel op de homepage van de EMA en in de Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Ook is een lijst van alle EPAR-samenvattingen voor alle biosimilars te vinden op de [website van de EMA](#).

Verscheidene nationale regelgevende instanties verschaffen ook informatie over biosimilars in hun eigen taal.



EU-bijdrage aan de wereldwijde regulering van biosimilars

De regulering door de EU van biosimilars heeft vorm gegeven aan de wereldwijde ontwikkeling van biosimilars doordat de kernbeginselen zijn vastgelegd die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van biosimilars in andere sterk gereguleerde gebieden van de wereld.

De voorschriften voor de goedkeuring van biosimilars in de VS door de FDA zijn gebaseerd op dezelfde wetenschappelijke motivering als in de EU, hoewel bepaalde gegevensvereisten kunnen verschillen tussen deze twee regio's als gevolg van verschillende rechtskaders. Andere internationale toezichthouders, zoals de TGA in Australië, passen de beginselen van de EU-wetgeving rechtstreeks toe voor de ontwikkeling en goedkeuring van biosimilars.

De WHO heeft haar eigen richtsnoeren ontwikkeld voor biosimilars ('similar biotherapeutic products' of SBP's genoemd) en biosimilaire monoklonale antilichamen, met als doel wereldwijd richtsnoeren te verstrekken aan de regelgevende instanties. Deze WHO-richtsnoeren bevatten veel van de wetenschappelijke beginselen die door de EMA en zijn wetenschappelijke comités in de EU-richtsnoeren worden gebruikt, aangezien EU-deskundigen nauw betrokken zijn geweest bij de opstelling van de WHO-richtsnoeren.

De EMA blijft de uitgebreide ervaring met biosimilars die is opgedaan in de EU delen met andere toezichthouders wereldwijd en neemt deel aan een aantal internationale fora, zoals het Internationale Geneesmiddelenautoriteiten Programma.

Referenties

1. Europees Geneesmiddelenbureau: Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen (overkoepelend richtsnoer). CHMP/437/04 (Herz. 1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2017.
2. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. European Medicines Agency: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2017.
5. European Medicines Agency: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2017.
6. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2017.
7. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Geraadpleegd op 14 maart 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Geraadpleegd op 10 april 2017.
12. European Commission: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016 <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Geraadpleegd op 6 maart 2017.

Afkortingen

ADA	Antilichaam tegen een geneesmiddel ('anti-drug antibody')
ADR	Bijwerking ('adverse drug reaction')
BMWP	Biosimilars Werkgroep ('Biosimilar Medicinal Products Working Party': EMA-werkgroep van EU-deskundigen voor biosimilars)
CHMP	Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ('Committee for Medicinal Products for Human Use': wetenschappelijk comité van de EMA, samengesteld uit EU-deskundigen die evaluaties uitvoeren en aanbevelingen doen voor vergunningen voor het in de handel brengen)
DNA	Desoxyribonucleïnezuur ('deoxyribonucleic acid')
EMA	Europees Geneesmiddelenbureau ('European Medicines Agency')
EPAR	Europees openbaar beoordelingsrapport ('European public assessment report')
EU-PAS-register	EU-register van onderzoeken na toelating ('EU post-authorisation study register')
FDA	Food and Drug Administration (de regelgevende instantie voor geneesmiddelen van de Verenigde Staten)
GMP	Goede manier van produceren ('good manufacturing practice')
INN	Algemene internationale benaming ('international non-proprietary name')
PASS	Veiligheidsonderzoek na toelating ('post authorisation safety study')
PD	Farmacodynamica
PK	Farmacokinetica
PRAC	Risicobedoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking ('Pharmacovigilance Risk Assessment Committee': wetenschappelijk comité van de EMA, samengesteld uit EU-deskundigen voor de veiligheid van geneesmiddelen)
PSUR	Periodiek veiligheidsverslag ('periodic safety update report')
RMP	Risicomanagementplan
SBP	'Similar biotherapeutic products' (WHO-term voor biosimilars)
SPK	Samenvatting van de productkenmerken (door de EU vastgestelde informatie voor het voorschrijven)
TGA	Therapeutic Goods Administration (de regelgevende instantie voor geneesmiddelen van Australië)
WHO	Wereldgezondheidsorganisatie ('World Health Organization')

Verklarende woordenlijst*

Antilichaam tegen een geneesmiddel	Antilichamen worden geproduceerd door het immuunsysteem van het lichaam tegen een werkzame stof (in het bijzonder een grote molecule, zoals een eiwit). Antilichamen tegen een geneesmiddel kunnen leiden tot een verminderde werkzaamheid of immunologische reacties.
Bijwerking	Een ongewenst medisch voorval na het gebruik van een geneesmiddel. Vermoedelijke bijwerkingen zijn bijwerkingen die aan de autoriteiten zijn gemeld, maar niet noodzakelijkerwijs door het geneesmiddel veroorzaakt hoeven te zijn.
Bio-equivalentie	Wanneer twee geneesmiddelen dezelfde werkzame stof in het lichaam afgeven met dezelfde snelheid en in dezelfde mate onder vergelijkbare omstandigheden.
Biotechnologie	<p>Technologie die berust op biologische systemen, levende organismen of componenten uit levende organismen (zoals genen of enzymen) voor de vervaardiging van een bepaald product.</p> <p>Een geneesmiddel dat verkregen wordt met gebruikmaking van biotechnologie wordt vaak geproduceerd door het invoegen van een gen in cellen zodat deze het gewenste eiwit kunnen produceren.</p>
Centrale procedure	Procedure voor de goedkeuring van geneesmiddelen met een enkele toepassing, een enkele evaluatie en, voor succesvolle aanvragen, een enkele toelating die in de gehele EU geldig is. Deze procedure is verplicht voor bepaalde categorieën geneesmiddelen, met inbegrip van alle geneesmiddelen die met gebruikmaking van biotechnologie worden geproduceerd en geneesmiddelen voor bepaalde aandoeningen zoals kanker, neurodegeneratie en auto-immuunziekten.
Extrapolatie	Uitbreiding van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens van een therapeutische indicatie waarvoor de biosimilar klinisch onderzocht is naar een andere goedgekeurde therapeutische indicatie van het referentiegeneesmiddel.
Farmacodynamische studies	Studies van de biochemische en fysiologische effecten van een geneesmiddel in het lichaam, met inbegrip van het werkingsmechanisme.
Farmacokinetische studies	Studies naar de wijze waarop een geneesmiddel wordt verwerkt door het lichaam, met inbegrip van de absorptie, distributie, biotransformatie en uitscheiding ervan.
Gelijkwaardigheid	Aantonen van een hoge mate van overeenkomst met een biologisch referentiegeneesmiddel voor wat betreft de chemische structuur, biologische activiteit en het werkzaamheids-, veiligheids- en immunogeniciteitsprofiel, met name op basis van uitgebreide vergelijkende onderzoeken.

* De definities in dit document en de verklarende woordenlijst zijn omschrijvingen en geen regelgevende definities.

Geneesmiddelenbewaking	Activiteiten ter opsporing en beoordeling van bijwerkingen en andere effecten van geneesmiddelen tijdens gebruik.
Glycosylering	Wijziging van een eiwit na de productie ervan, met toevoeging van koolhydraatgroepen (suiker). Afhankelijk van de hoeveelheid en aard van de toegevoegde suikergroepen kan de biologische activiteit veranderen.
INN	De algemene internationale benaming, een unieke naam waarmee werkzame stoffen worden geïdentificeerd. De lijst van algemene internationale benamingen, die wereldwijd erkend en openbaar eigendom is, wordt beheerd door de WHO.
Microheterogeniteit	Geringe moleculaire variabiliteit onder biologische stoffen als gevolg van natuurlijke biologische variabiliteit en geringe wijzigingen in de productiemethoden.
Omzetten	Wanneer de voorschrijver besluit een geneesmiddel uit te wisselen met een ander geneesmiddel met hetzelfde therapeutische oogmerk.
Periodiek veiligheidsverslag	Het verslag dat een onderneming dat in de EU geneesmiddelen in de handel brengt op gezette tijden (bv. om de zes maanden) moet indienen bij de regelgevende instanties, dat onder meer nieuwe meldingen van vermoedelijke bijwerkingen bevat.
Posttranslationele wijziging	Wijziging van een eiwit na de productie ervan, met hechting van moleculen of groepen zoals fosfaten of koolhydraten (suikers).
Recombinant-DNA-technologie	Technologie die betrekking heeft op het combineren van DNA-sequenties die van nature niet voorkomen, bijvoorbeeld het invoegen van een gen om een therapeutisch eiwit te produceren.
Referentiegeneesmiddel	Een in de EU goedgekeurd biologisch geneesmiddel dat een onderneming dat een biosimilar ontwikkelt heeft gekozen als referentie voor het rechtstreeks vergelijkende onderzoek naar de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid.
Specificaties	Acceptatiegrenzen voor belangrijke kwaliteitsnormen waaraan een werkzame stof of eindproduct moet voldoen.
Substitutie	De praktijk van het verstrekken van een bepaald geneesmiddel in plaats van een ander gelijkwaardig en uitwisselbaar geneesmiddel op het niveau van de apotheek, zonder raadpleging van de voorschrijver.
Uitwisselbaarheid	Verwijst naar de mogelijkheid om een geneesmiddel uit te wisselen met een ander geneesmiddel dat naar verwachting hetzelfde klinische effect heeft.
Vergelijkbaarheid	Rechtstreeks vergelijkende onderzoeken van een biosimilar met zijn referentiegeneesmiddel om aanzienlijke verschillen daartussen in termen van structuur en werking uit te sluiten. Dit wetenschappelijke beginsel wordt in de regel gebruikt wanneer een wijziging wordt ingevoerd in het productieproces van geneesmiddelen die met gebruikmaking van biotechnologie zijn vervaardigd om ervoor te zorgen dat de wijziging de veiligheid en werkzaamheid niet aantast.



Europees Geneesmiddelenbureau

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Telefoonnummer +31 (0)88 781 6000

Stuur een vraag naar www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu