

Vragen en antwoorden over biologische geneesmiddelen

UITGEBREIDE INFORMATIE

ER BESTAAT OOK EEN VERKORTE VERSIE VAN DEZE FOLDER





U wilt meer weten over biologische geneesmiddelen en biosimilar geneesmiddelen? Dan kan de informatie in deze folder u daarbij helpen. Er is ook een verkorte versie van deze folder beschikbaar.

1 → Wat is een biologisch geneesmiddel?

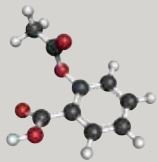
Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel dat een of meer werkzame stoffen bevat die zijn gemaakt door een levend organisme, zoals bacteriën, schimmels, dierlijke of menselijke cellen. Door deze wijze van productie zijn deze middelen bijzonder en afwijkend van andere chemisch geproduceerde geneesmiddelen.

Veel werkzame stoffen van biologische geneesmiddelen zijn eiwitten die geheel of gedeeltelijk overeenkomen met menselijke eiwitten. Soms kunnen deze stoffen al in het lichaam aanwezig zijn. Voorbeelden hiervan zijn insuline, groeihormoon en erythropoëtine.

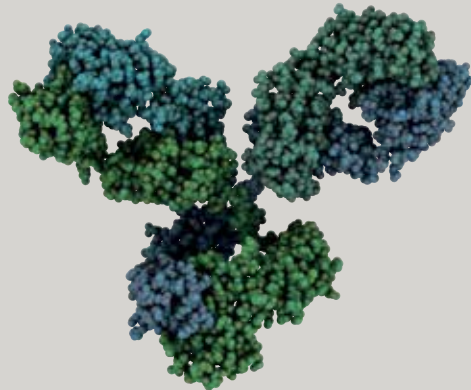
De werkzame stoffen van biologische geneesmiddelen zijn groter en hebben een complexere structuur dan die van niet-biologische geneesmiddelen. Voor de productie van deze middelen worden levende organismen gebruikt, omdat deze in staat zijn stoffen met een dergelijke complexiteit te maken. Hierbij wordt vaak gebruik gemaakt van recombinant DNA techniek. Het genetisch materiaal dat nodig is voor de productie van het juiste eiwit wordt ingebracht in speciale cellen. Zo wordt een unieke cellijn (de master cellijn) gemaakt. Deze cellen kunnen het specifieke eiwit produceren. Daarna zijn er nog drie stappen nodig voor de productie van het eiwit: (a) vermenigvuldigen van de cellen; (b) productie van het eiwit, en (c) oogst, zuivering en eventuele nabehandeling van de geproduceerde stoffen. Elk van deze stappen bestaat weer uit een groot aantal sub-stappen.

Veel factoren in dit proces zijn van invloed op het geproduceerde eiwit. Doordat deze stoffen zo complex zijn en door de manier waarop ze worden gemaakt, kan bij deze stoffen enige variabiliteit optreden. Door de variabiliteit is het eindproduct niet één exact gedefinieerde molecuul, maar een mengsel van sterk op elkaar gelijkende eiwitten. Kleine fluctuaties in de samenstelling van deze mengsels van eiwitten leidt er toe dat verschillende partijen (batches) van een biologisch geneesmiddel nooit exact gelijk zijn. Om teveel variatie te voorkomen is het van belang dat alle stappen van het productieproces goed worden vastgelegd. Nauwgezette controle zorgt ervoor dat hier niet van afgeweken wordt.

De meeste medicijnen hebben een klein aantal atomen (bouwstenen), zoals op deze afbeelding. We zien 21 atomen.



Een biologisch medicijn is opgebouwd uit een groot aantal atomen (bouwstenen), zoals op deze afbeelding. Hier zien we meer dan 20.000 atomen.



Ook bij andere typen biologische geneesmiddelen, waarbij de werkzame stof wordt verkregen door extractie uit weefsel of bloedplasma afkomstig van een levend organisme, zijn de wijze van extractie en de daaropvolgende bewerkingsstappen voor een groot deel bepalend voor de kwaliteit van het product. Voorbeelden hiervan zijn heparine en plasmaproducten.

2 → **Waarvoor kunnen biologische geneesmiddelen worden toegepast**

Biologische geneesmiddelen worden gebruikt voor een breed scala aan aandoeningen. Voorbeelden hiervan zijn:

- Hormonen, voor de behandeling van aandoeningen als gevolg van een tekort aan hormonen, zoals insuline bij suikerziekte, groeihormoon voor de behandeling van groeistoornissen en stofwisselingsstoornissen
- Monoclonale antilichamen, voor de behandeling van ontstekingsziekten, kanker en andere aandoeningen

- Stollingsfactoren, voor de behandeling van hemofilie
- Immunoglobulines, voor de behandeling van afweerstoornissen
- Cytokines, zoals bèta-interferon voor de behandeling van multiple sclerose
- Enzymen, voor de behandeling van bepaalde stofwisselingsziekten als de ziekte van Pompe of Fabry
- Vaccins, voor de preventie van een aantal ziekten, zoals influenza (griep). Hiertoe behoren de vaccins uit het rijksvaccinatieprogramma.

Biologische geneesmiddelen worden ook ontwikkeld voor het behandelen van andere ziektes. Hun rol zal in de toekomst nog belangrijker worden in de farmacotherapie.

Biologische geneesmiddelen worden vaak gegeven als injectie of via een infuus.

3 → **Wat is een biosimilar geneesmiddel?**

Na een aantal jaar mogen fabrikanten een origineel geneesmiddel namaken. Bij biologische geneesmiddelen heet dat nagemaakte middel een 'biosimilar'. Omdat biologische geneesmiddelen gemaakt worden door een levend organisme, gaat het nooit om exact hetzelfde middel. Het bevat een versie van het werkzaam bestanddeel van een biologisch geneesmiddel (het referentiegeneesmiddel). De werking en veiligheid van een 'biosimilar' geneesmiddel komt overeen met dit referentiegeneesmiddel.

Fabrikanten van biosimilar geneesmiddelen hebben een eigen productieproces ontwikkeld. Dit productieproces is net zo lang bijgesteld totdat het werkzaam bestanddeel zoveel mogelijk lijkt op dat van het referentiegeneesmiddel. Net als het referentiegeneesmiddel vertoont het biosimilar geneesmiddel enige natuurlijke variabiliteit. Ze worden volgens dezelfde kwaliteitsnormen geproduceerd als het referentiegeneesmiddel. Een biosimilar geneesmiddel wordt alleen goedgekeurd wanneer is aangetoond dat de variabiliteit ervan en de verschillen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel geen negatieve invloed hebben op de veiligheid of de werkzaamheid ervan.

Het resultaat is dat twee onafhankelijk ontwikkelde productieprocessen voor hetzelfde werkzaam bestanddeel toch tot gelijkwaardige biologische geneesmiddelen kunnen leiden.

Biosimilar geneesmiddelen en referentie biologische geneesmiddelen worden in gelijke dosering toegepast bij de behandeling van dezelfde aandoening. De naam, het uiterlijk en de verpakking van een biosimilar product kunnen afwijken van die van het referentiegeneesmiddel. Als bij gebruik van het referentiegeneesmiddel specifieke voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen, gelden voor het biosimilar geneesmiddel meestal dezelfde maatregelen.

Biosimilar geneesmiddelen worden pas een aantal jaar na de goedkeuring van het referentiegeneesmiddel toegelaten. Dat komt doordat voor referentiegeneesmiddelen bij de toelating voor een bepaalde periode marktexclusiviteit wordt toegekend, gedurende welke biosimilar geneesmiddelen niet mogen worden toegelaten.

Fabrikanten ontwikkelen biosimilar geneesmiddelen omdat dit een interessante markt is door de doorgaans hoge prijs die er voor biologische geneesmiddelen betaald wordt. Voor de patiënt en de samenleving is een dergelijke ontwikkeling gunstig omdat door concurrentie de prijs uiteindelijk zal dalen, wat de betaalbaarheid van de gezondheidszorg ten goede komt.

Een lijst van alle biosimilar geneesmiddelen die zijn toegelaten in de EU, is te vinden op de website van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). Informatie over de vraag of een geneesmiddel een biosimilar is, is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken van het geneesmiddel (SmPC) en in de bijsluiter.

4 → Hoe wordt een biosimilar beoordeeld?

Omdat het biologische referentiegeneesmiddel al enkele jaren op de markt is, is er informatie beschikbaar die niet opnieuw vergaard hoeft te worden. In de regelgeving worden de onderzoeken omschreven die uitgevoerd

moeten worden om aan te tonen dat het biosimilar geneesmiddel net zo veilig en effectief is als het referentiegeneesmiddel. Deze onderzoeken worden stapsgewijs uitgevoerd, te beginnen met een vergelijking van de kwaliteit en de consistentie van het geneesmiddel en van het productieproces. Waar nodig worden aanvullende vergelijkende preklinische en klinische gegevens verzameld. Bij elkaar moeten deze onderzoeken aantonen dat er geen verschillen van betekenis zijn tussen de veiligheid en de werkzaamheid van het biosimilar geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel.

Wanneer het biologisch referentiegeneesmiddel bij verschillende aandoeningen wordt toegepast, dient voor elke aandoening te worden aangetoond dat de werkzaamheid en de veiligheid van het biosimilargeneesmiddel gelijkwaardig is. De firma kan dit doen door het uitvoeren van klinisch onderzoek. Het is ook mogelijk om met een goede onderbouwing aan te tonen dat de werkzaamheid en veiligheid die voor de ene aandoening is vastgesteld ook geldt voor de andere aandoening. Dit wordt extrapolatie van indicaties genoemd. Waar nodig dienen voor de onderbouwing aanvullende data verzameld te worden.

Het is bekend dat biologische geneesmiddelen een reactie van het natuurlijk afweermechanisme kunnen oproepen. Dit kan impact hebben op de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel. Deze reactie (immunogeniciteit) kan worden beïnvloed door (kleine) verschillen tussen de biosimilar en het referentieproduct en is daarom een belangrijk onderdeel van het registratieproces. Voor biosimilar geneesmiddelen die chronisch gebruikt worden, worden gewoonlijk 1-jaar immunogeniciteitsgegevens gevraagd.

Een beschrijving van de uitgevoerde studies staat in het openbare beoordelingsrapport (EPAR) van het biosimilar geneesmiddel. Dit openbare beoordelingsrapport is gepubliceerd op de website van het EMA. In rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) staat vermeld of een geneesmiddel een biosimilar geneesmiddel is. Bij een biosimilar geneesmiddel staan in rubriek 5.1 van de SmPC de studies beschreven die met het referentiegeneesmiddel zijn uitgevoerd.

5 → Hoe wordt een biosimilar geneesmiddel toegelaten?

Net als voor alle andere geneesmiddelen moet ook voor een biosimilar geneesmiddel een vergunning verkregen worden voordat het in de handel gebracht kan worden. De vergunning voor het in de handel brengen wordt afgegeven nadat het Europese geneesmiddelenbeoordelingscomité CHMP de werkzaamheid, de veiligheid en de kwaliteit van het geneesmiddel wetenschappelijk beoordeeld heeft. Nederlandse vertegenwoordigers in dit comité worden voorgedragen door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

6 → Hoe wordt de veiligheid van biosimilar geneesmiddelen gecontroleerd?

Biosimilar geneesmiddelen worden geproduceerd volgens dezelfde kwaliteitsnormen die voor alle andere geneesmiddelen gelden. De verantwoordelijke Europese inspecties, in Nederland is dit de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), voeren net als bij alle andere geneesmiddelen periodieke inspecties uit op de productlocatie(s).

Net als bij alle andere geneesmiddelen wordt ook de veiligheid van biosimilar geneesmiddelen na toelating voortdurend in de gaten gehouden. Voor ieder nieuw geneesmiddel, dus ook voor een biosimilar, moet een Risk Management Plan zijn opgesteld. Daarnaast moet de firma een systeem invoeren waarmee adequate geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie) mogelijk wordt gemaakt. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) kan dit systeem ook inspecteren. Het is hierbij belangrijk dat de traceerbaarheid (welke patiënt heeft welk geneesmiddel ontvangen op welk ogenblik) gegarandeerd wordt.

Als er specifieke waarschuwingen in acht genomen moeten worden bij het gebruik van het referentiegeneesmiddel, dan zullen deze in het algemeen ook gelden voor het biosimilar geneesmiddel.

Sommige geneesmiddelen, ook sommige biosimilars, staan onder extra toezicht, ofwel aanvullende monitoring. Deze geneesmiddelen herkent u aan de omgekeerde zwarte driehoek in de bijsluiter. Zowel nieuwe als bestaande geneesmiddelen kunnen onder aanvullende monitoring komen. De zwarte driehoek duidt dat het CBG zorgverleners en patiënten nadrukkelijk vraagt om vermoede bijwerkingen van een geneesmiddel te melden. De zwarte driehoek betekent niet dat het geneesmiddel meer risico heeft dan in de bijsluiter staat. Het geeft aan dat het CBG meer informatie wil verzamelen om de balans tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel goed te kunnen blijven inschatten.

In geval een bijwerking wordt ervaren tijdens het gebruik dan kan dit gemeld worden bij het Bijwerkingencentrum Lareb (www.lareb.nl). Hierbij is het van groot belang dat zo veel mogelijk gegevens worden ingevuld over het gebruikte geneesmiddel, zoals de naam van het geneesmiddel en ook het batchnummer. Het batchnummer vindt u op het doosje van uw geneesmiddel of op de infusiezak. Door het melden van bijwerkingen draagt u zelf bij aan het goed in de gaten houden van de veiligheid van medicijnen, zodat er – als het nodig is – tijdig actie genomen kan worden.

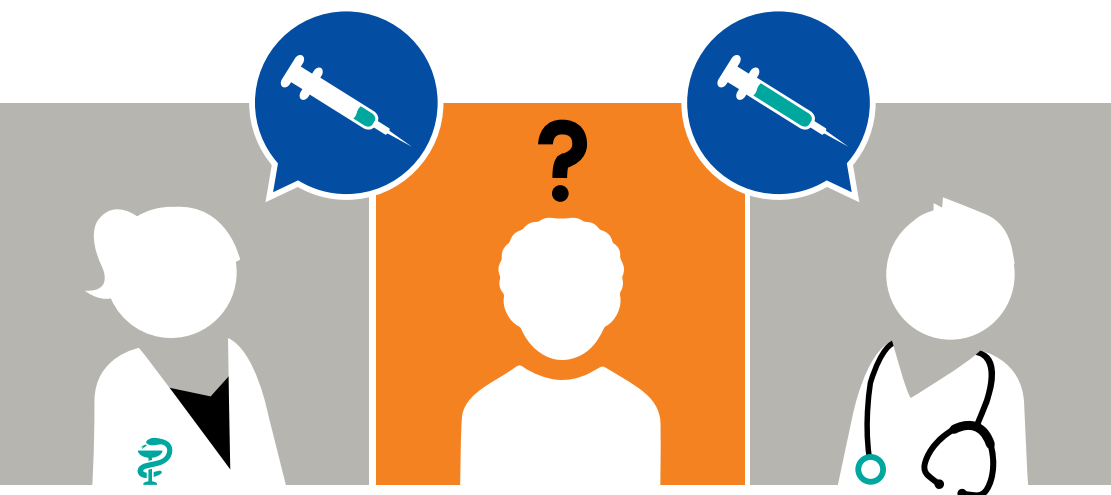
7 → Kunnen een biosimilar geneesmiddelen en het referentiegeneesmiddel door elkaar heen worden gebruikt?

Van biosimilar geneesmiddelen is aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van een referentiegeneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. In 2010 heeft het CBG een positie ingenomen over biosimilar geneesmiddelen. Op dat moment was het CBG van oordeel dat patiënten zo veel mogelijk op hetzelfde biologisch geneesmiddel moesten worden gehouden als ze daar klinisch goed op reageerden.

Op basis van zorgvuldige bestudering van de meest recente literatuur en ervaringen met de beoordeling van biosimilar geneesmiddelen, vindt het CBG dat strikte voorbehoud niet meer valide. Er is voldoende grond om biosimilar geneesmiddelen zorgvuldig en onder voorwaarden in te zetten in de klinische praktijk. Die voorwaarden zijn echter wel essentieel.

In maart 2015 heeft het CBG, na overleg met artsen, apothekers, patiënten en andere direct betrokkenen, zijn standpunt over biosimilar geneesmiddelen als volgt vastgesteld:

- Nieuwe patiënten kunnen zonder meer met een biosimilar behandeld worden.
- Ongecontroleerde uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier referentiegeneesmiddelen of biosimilar geneesmiddelen betreft) moet worden vermeden. Dit wil zeggen dat een patiënt adequaat klinisch gemonitord wordt en duidelijke instructies moet krijgen. Dit standpunt heeft uitsluitend betrekking op uitwisseling tussen het referentiegeneesmiddel en de biosimilar geneesmiddelen die hierop gebaseerd zijn, of onderling tussen biosimilars die gebaseerd zijn op hetzelfde referentiegeneesmiddel.
- Wanneer een patiënt met een biologisch geneesmiddel wordt behandeld, moet op detailniveau (product en batch) informatie worden vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is.



OVERSTAPPEN, DAT GAAT IN OVERLEG

Het CBG benadrukt de noodzaak dat de behandelend arts en de (ziekenhuis)apotheker betrokken zijn bij een overgang van het ene naar het andere biologische geneesmiddel, zodat een weloverwogen beslissing genomen wordt. Hierbij is samenwerking op het gebied van de geneesmiddelenbewaking (werkzaamheid en bijwerkingen) essentieel. Het CBG onderschrijft tevens het belang dat de toepassing van sommige biosimilars, bijvoorbeeld de nieuwe generatie therapeutische antilichamen, wordt ingebed in register-studies, intensieve monitoring (Lareb) en praktijkonderzoek, zoals ook bepleit door de Federatie van Medisch Specialisten (FMS) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA).

Omdat er verschillen kunnen zijn in bijgeleverde hulpmiddelen zoals injectienaalden, in bewaarvoorschriften of wijze van bereiding moet de patiënt hierover goed worden geïnformeerd.

8 → Waar kunt u terecht met vragen over een biologisch geneesmiddel?

Uw arts moet u informeren over het voorgeschreven middel. Stel bij uw arts uw vragen. Ook kunt u bij uw apotheker terecht voor vragen. Als u een geneesmiddel krijgt voorgeschreven zit daar een bijsluiter bij met informatie voor de patiënt. Ook als u in een ziekenhuis wordt behandeld krijgt u een bijsluiter of kunt u daar om vragen. Daarnaast hebben patiëntenorganisaties veel informatie over uw aandoening en de behandelingen daarvoor.

9 → Waar kunt u terecht met vragen over vergoedingen van een biologisch geneesmiddel?

U kunt bij uw zorgverzekeraar terecht met vragen over vergoedingen.

10 → Ik gebruik meerdere geneesmiddelen, wat zijn de gevolgen van het gebruik van biologische geneesmiddelen?

Overleg met uw arts en/of apotheker over de combinatie van uw (biologisch) geneesmiddel met andere middelen.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) beoordeelt en bewaakt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier. Ook beoordeelt het CBG de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen voor de mens.

Deze folder is tot stand gekomen in samenwerking met:

- Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland
- Diabetesvereniging Nederland
- Fabry Support&Informatie Groep Nederland
- Huidpatiënten Nederland
- Hypofysectichting
- Levenmetkanker
- Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
- Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten
- Reumafonds
- Vereniging Reumazorg Nederland

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Postbus 8275
3503 RG Utrecht

088 - 224 80 00
www.cbg-meb.nl

Maart 2016