



Erasmus MC  
University Medical Center Rotterdam

Dr. Arnold G. Vulto FCP  
Hoogleraar Ziekenhuisfarmacie &  
Praktische Farmacotherapie  
Apotheek ErasmusMC, Rotterdam

Utrecht, 10 juni 2015

**Wat zijn biosimilars  
Wat mogen we ervan verwachten**

Erasmus MC

**Even voorstellen**

- Arnold G. Vulto (1952)
- Apotheker Groningen (1981)
- Promotieonderzoek & Opleiding tot Farmacoloog UUtrecht
- Opleiding tot ziekenhuisapotheker Ac Zkhs Maastricht
- Hoofd Apotheek Faculteit Diergeneeskunde
- Plv Hoofd Apotheek Apotheek ErasmusMC
  - O.a. Opleider, verantwoordelijk voor geneesmiddelenonderwijs
  - Lid METC, QP Biotech geneesmiddelen
  - Verantwoordelijk voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek

2

Erasmus MC


**My Perspective and Conflict of Interest**

- I am a practising hospital pharmacist, engaged in research and teaching
- My research spans from advanced therapies to generic medicines
- My drive is to find the best treatment for a patient at an affordable price
- I have no personal interest (like stocks) in any pharmaceutical company; the views in this talk are exclusively my own
- My research is not directly sponsored by commercial companies
- My hospital receives a financial compensation for the time I lecture for 3rd parties, like speaking bureaus and pharmaceutical companies
- I am on very good speaking terms with almost all companies, I help them all where I can and my hospital is compensated for that

3

Erasmus MC

**Agenda (1 van 2)**



- Wat gaan we vanmiddag doen?
  1. Inleiding, waarom hebben we biosimilars
  2. Verschil biosimilars en generieke middelen
  3. Hoe worden biosimilars ontwikkeld: "paradigm shift"
  4. 3 klassen van biosimilars
  5. Registratie van biosimilars
  6. Principes van indicatie-extrapolatie

4

**fip**  
Farmaceutische Industrie  
Pharmaceutical Industry

**Agenda (2 van 2)**

7. Similarity, uitwisselbaarheid en substitutie
8. Biosimilars geen containerbegrip
9. Stakeholders in het biosimilar-debat
10. Waarom terughoudendheid bij voorschrijven biosimilars?
11. De informatiekloof en wat eraan te doen
12. Besluit

6

Erasmus MC  
*Erasmus*

**Huishoudelijk**

- We hebben veel inhoudelijke blokjes en maar 1 uur
- Hoe interactiever hoe beter
- Discussie (15 min) tijdens voordracht versus discussie aan einde
- Er zijn geen domme vragen
- Er zijn wel domme mensen die niet vragen

6

Erasmus MC  
*Erasmus*

**Wat zijn biosimilars?**

- De enige echte definitie:
  - Een biosimilar is een geneesmiddel, dat als zodanig door de Europese Geneesmiddelenautoriteit (EMA) is geregistreerd.
- Wat verstaan we er onder?
  - Een kopie van een al geregistreerd biotech-middel, waarbij gelijkwaardigheid is aangetoond in fysisch-chemische eigenschappen, werkzaamheid en veiligheid, gebaseerd op een allesomvattend vergelijkend onderzoek ("comparability exercise")
  - Dus: allerlei kopie-middelen die elders in de wereld bestaan (zogeneten *bioquestionables*) zijn GEEN biosimilars, en verwijzing daarnaar is ONJUIST.

7

Erasmus MC  
*Erasmus*

**Waarom hebben we biosimilars?**

Omdat patenten van biotech-farmaca aflopen, komen ze beschikbaar voor namaak, zoals bij generieke geneesmiddelen,

- 2020: naar schatting \$67 miljard aan omzet (2011 getallen), komt beschikbaar voor "namaak" (ongeveer 70 therapeutische eiwitten)
- "Generieke" fabrikanten zullen proberen de kaskrakers na te maken (Starbucks-principe)
- De vraag is: kun je wel exacte kopieën maken, als je geen toegang hebt tot de originele productiesystemen (unieke cellen!)

8

Erasmus MC

### 2012 Omzet (US\$) van enkele belangrijke biotech-groepen

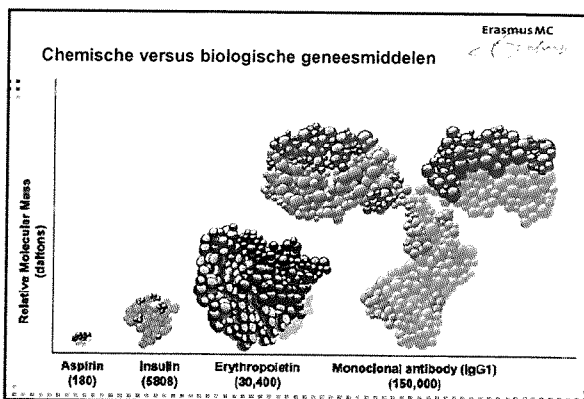
Anti-tumor necrosis factor (TNF):	\$ 26.7 billion
▪ (Enbrel, Remicade, Humira, Cimzia)	
Anti-cancer monoclonals:	\$ 23.7 billion
▪ (MabThera, Herceptin, Avastin, Erbitux, Vectibix)	
Insulin and insulin analogues:	\$ 18.9 billion
▪ (Humalog, Humulin, Lantus, Levemir, Novorapid, Actrapid)	
Onstekingsremmende antilichamen	\$ 7.3 billion
▪ (Tysabri, Xolair, Ocrencia, Soliris, Ro-Actemra a.o.)	
Erythropoetins (alfa- and beta-):	\$ 7.2 billion
▪ (Aranesp, Procrit, Eporex, Epogen, NeoRecormon, Dynepo, Binocrit)	
Interferon beta	\$ 7.1 billion
▪ (Avonex, Rebif, Betaferon)	
Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)	\$ 5.6 billion
▪ (Neulasta, Neupogen, Netrogin)	

La Merie Business Intelligence, May 7 2013

Erasmus MC

- Vragen?
- Discussie?
- Op naar deel 2.

10




Erasmus MC

### Verskil tussen generiek en biosimilar

Generiek	Biopharmaceutical	Biosimilar
Chemical and therapeutic equivalent of original low molecular weight drug whose patent has expired	Biological medicinal product developed via biopharmaceutical techniques such as: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recombinant human technology</li> <li>▪ Gene transfer</li> <li>▪ Antibody methods</li> </ul>	Biological product referring, but not identical, to an existing product, submitted for separate marketing approval following patent expiration

12

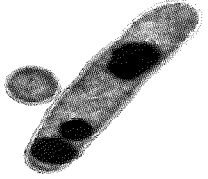
Erasmu 

**Biopharmaceutical manufacturing is complex and variable (1)**

Biopharmaceuticals are produced under controlled conditions


Newly generated proteins undergo complex post-translational modifications:

- Very sensitive to production conditions
- Minor changes can have major impact on biological activity



*E. coli* bacterium producing interferon gamma


13

Erasmu 


**Biopharmaceutical manufacturing is complex and variable (2)**

Production and purification of biopharmaceuticals is a complicated process

- Fewer than 100 product quality tests are typically required for a small molecule pharmaceutical
- Typically more than 2,000 tests are required during the manufacturing process of a biopharmaceutical




14

Erasmu 

**Biopharmaceutical manufacturing is complex and variable (3)**

Complexity (Metrics/Lot)	Small Molecule	Biopharmaceutical
Numbers of batch records	<10	>250
Product quality tests	<100	>2,000
Critical process steps	<100	>5,000
Process data entries	<4000	>60,000

15

Erasmus MC 

**Hoe worden biosimilars ontwikkeld?**

- Paradigma shift: de omgekeerde wereld

16

Erasmus MC

### De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel

- Uit heel veel kandidaat-moleculen wordt de beste gekozen
- Dit molecuul wordt zowel fysisch-chemisch als biologisch gekarakteriseerd (celsystemen, proefdieren)
- Translatie naar de mens in fasen I → II → III
- Klinisch onderzoek voor **bewijs van werking en veiligheid**
- Daarna registratie en PM-onderzoek (lange termijn veiligheid)

17

Erasmus MC

### Hoe worden biosimilars gemaakt?

- "Reversed engineering" en "reversed body of evidence"
- Bestaand middel ("referentie-product") wordt uit elkaar gehaald en in detail gekarakteriseerd.
- Het zo gedefinieerde eiwit wordt gecloneerd in een celsysteem
- Honderden cellen worden geanalyseerd op beste gelijkenis
- De beste cel-molecuul combinaties worden verder uitgewerkt in een omvangrijke fysisch-chemische testbatterij
- Daarna verdere vergelijking in dierproeven en geavanceerde testsystemen
- Als gelijkenis > 99,9% zeker is, wordt in een kleine trial de gelijkenis bevestigd.
- Een beperkte trial wordt gedaan in een representatieve en gevoelige indicatie (en niet voor alle indicaties)

18

Erasmus MC

### Hier is sprake van een nieuwe ontwikkel standaard met als sleutel de "similarity exercise"

19

Erasmus MC

### Wat is het wezenlijke verschil?

- Bij een innovatief middel verkennen we onbekend terrein:
  - grote onzekerheid
  - Onderzoek gericht op verkleinen van onzekerheid
- Bij biosimilars vergelijken we voortdurend met een middel dat we al 10 – 15 jaar kennen
  - Veel kleinere onzekerheid
  - Onderzoek gericht op bevestigen gelijkaardigheid

20

Erasmus MC

**Apothekers zijn vertrouwd met kopieën van biotechmiddelen**

- Insulines
- Factor VIII preparaten
- Immunoglobulinen
- Erythropoetines
- Asparaginases
- Interferonen
- VEGF-antagonisten

Dus: voor apothekers weinig nieuws onder de zon?

21

Erasmus MC

**Paradigma shift**

- Vragen
- Discussie
- Door naar deel 3

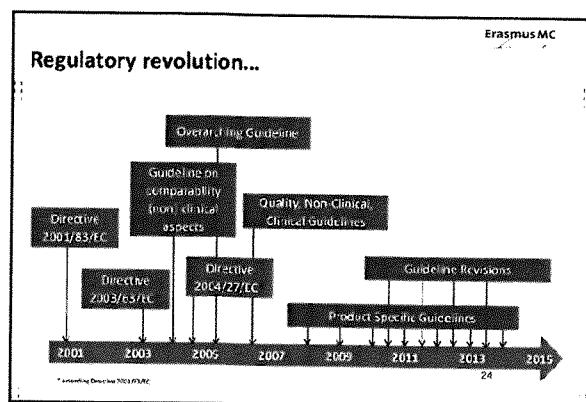
22

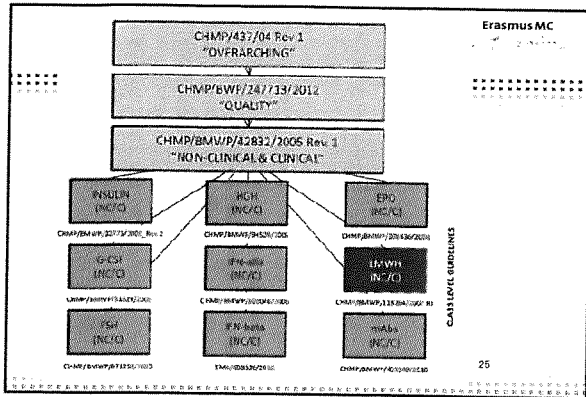
Erasmus MC

**4. Registratie van Biosimilars**

- Registratietechnisch vormen biosimilars 1 groep
- Maar in de ogen van de voorschrijver zijn er verschillende klassen

23





Molecule	Company	Approval Date	Reference Product	Brand Name
Somatropin	Sandoz	Apr-06	Goserelin (PFE)	Omnitrope
Somatropin	Biopartners	Apr-06	Humatrope (LLI)	Valtropin
EPO-alfa	Sandoz	Aug-07	Cogen (AMGN)	Diocrit
EPO-alfa	Hexal	Aug-07	Epogen (AMGN)	EPO-alfa Hexal
EPO-alfa	Medice	Aug-07	Epogen (AMGN)	Ascomed
EPO-zeta	Stada	Dec-07	Epogen (AMGN)	Stage
EPO-zeta	Hespha	Dec-07	Epogen (AMGN)	Ritacrit
Filgrastim	Ratiopharm	Sep-08	Neupogen (AMGN)	Filgrastim Ratiopharm
Filgrastim	Teva Pharma	Sep-08	Neupogen (AMGN)	TeuGractim
Filgrastim	Abel-Pharma GmbH	Sep-08	Neupogen (AMGN)	Bogracim
Filgrastim	Ratiopharm	Sep-08	Neupogen (AMGN)	Ratigractim
Filgrastim	Hexal	Feb-09	Neupogen (AMGN)	Filgrastim Hexal
Filgrastim	Sandoz	Feb-09	Neupogen (AMGN)	Zariso
Filgrastim	Hespha	Jun-11	Neupogen (AMGN)	Nevclim
Infliximab	CellCeon	Sep-13	Remcade (N.)	Remsira
Infliximab	Hespha	Sep-13	Remcade (N.)	Inflextra
Filgrastim	Teva Pharma	Sep-13	Gonal-F (MER-GR)	Ovalcap
Filgrastim	Apolo Europe BV	Oct-13	Neupogen (AMGN)	Gonofol
Filgrastim	Friory AG	Mar-14	Gonal-F (MPK-GR)	Bonfol
Insulin glargine	EN Lilly	Sep-14	Lantus (SHY)	Abasaglar
Filgrastim	Accore Healthcare	Sep-14	Neupogen (AMGN)	AccoBil

### Drie klassen van therapeutische eiwitten

- Generatie 1: substitutie producten**
  - Hormonen zoals groeifactoren, insuline
  - Effect relatief snel concreet meetbaar
- Generatie 2: eiwitten met een gedefinieerd farmacologisch effect**
  - Bijv. TNF-alfa remmers
  - Effect na enige tijd merkbaar
- Generatie 3: eiwitten met een minder concreet klinisch effect**
  - "Targeted therapies" in de oncologie
  - Effect is een statistische kans op langere termijn

### Het aflopen van patenten van de 1<sup>o</sup> generatie biosimilars

**GABI** GENETICS AND BIOMEDICALS INITIATIVE  
Global Biopharmaceuticals Initiative

Approval date: 8 Aug 2011, 17 Jun 2011, 1 Jun 1989, 22 Aug 2000, 21 Jun 2000, 20 Feb 1997, 8 May 2009, 24 Apr 2000

De op 1-na beste patentdeal van de eeuw

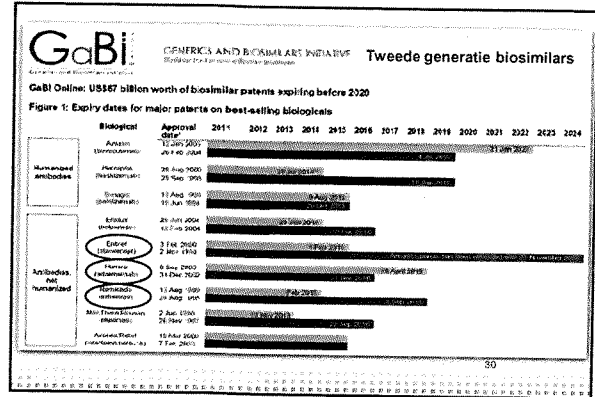
[www.gabionline.net](http://www.gabionline.net)  
 (1/10/2013)

Erasmus MC

**Wat hebben deze biosimilars ons gebracht?**

- Belangrijke kostendaling van betrokken geneesmiddelen, zowel biosimilars als innovators, met minstens gelijkblijvende kwaliteit.
- Meer patiënten kunnen nu worden behandeld voor lagere kosten
- Er is ruimte gekomen voor nieuwe, innoverende middelen.
- Kortom: een win-win situatie

29



Erasmus MC

**2e Generatie biosimilar geregistreerd: infliximab**  
**1 molecuul, 2 biosimilar registraties**

Active Substance	Brand Name	Approval Date
Infliximab (CT-P13)	Inflextra	September 2013
	Remsima	September 2013

**Approved indications**

*Trial supported*

- Ankylosing spondylitis
- Rheumatoid arthritis

*Extrapolated*

- Crohn's disease
- Psoriatic arthritis
- Psoriasis
- Ulcerative colitis

*Echter: patent in EU liep tot februari 2015*

*Ervaring opgedaan in Ierland, Noorwegen en Oost-Europa*

31

Erasmus MC

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**  
SCIENCE • MEDICINES • HEALTH

27 Jun 2013  
EMA/CHMP/SMP/121/13  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

**Inflextra (Infliximab)**

**4. Recommendations**

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of Inflextra in the treatment of rheumatoid arthritis, adult Crohn's disease, paediatric Crohn's disease, ulcerative colitis, paediatric ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis is favourable and therefore recommends the granting of the marketing authorisation

32



Erasmus MC

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

**A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study**

2 x 125 patients  
Result: biosimilar almost identical

Wan Park,<sup>1</sup> Pavel Hryco,<sup>2</sup> Stevanor Jela,<sup>3</sup> Pedro Miranda,<sup>4</sup> Helena Miksaova,<sup>5</sup> Sergio G. Yoon-Ah Lee,<sup>6</sup> Sang Joon Lee,<sup>7</sup> Hsiung Kim,<sup>8</sup>

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

**A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with psoriasis: the PLANETRA study**


2 x 300 patients  
Result: biosimilar at least equal with reference product  
Total: 54 weeks

Dae Hyeok Yoo,<sup>1</sup> Pavel Hryco,<sup>2</sup> Pedro Miranda,<sup>3</sup> Edgar Ramirez,<sup>4</sup> Marusz Pietrowski,<sup>5</sup> Sergii Shevchuk,<sup>6</sup> Volodymyr Karalshko,<sup>7</sup> Nizarad Prodancic,<sup>8</sup> Maximiliano Alberto Bani,<sup>9</sup> Sergio Gonzalez-Urbe,<sup>10</sup> Ivan Mironov-Gataeva,<sup>11</sup> Michael Fey,<sup>12</sup> Renato Jimenez,<sup>13</sup> Omid Zareian,<sup>14</sup> Sang Joon Lee,<sup>15</sup> Hsiung Kim,<sup>16</sup> Wan Park,<sup>17</sup> Gill Hildes-Ladner<sup>18</sup>

Erasmus MC

RemSima extension study demonstrate long term efficacy and safety over 2 years

CELLTRION



Biosimilar companies take their task very serious:

- Celltrion / Hospira follow-up study 24 months
- Sandoz has ongoing a phase-III biosimilar etanercept (GP2015) multiple switch study in psoriasis (530 pat enrolled; 70 centres, 12 countries, 52 weeks)

34

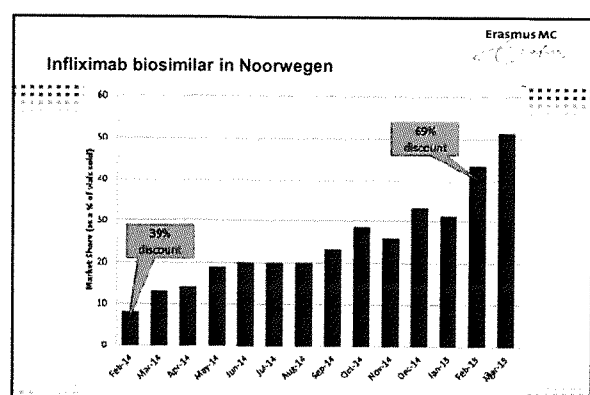
Erasmus MC

The case of infliximab-biosimilar in Norway

- As of February 2014, Norway negotiated a 39% discount on the Remicade list price on exclusivity basis: all new patients will start on infliximab biosimilar.
- Renegotiation after 1 year; no switching (result: 70% discount)
- In real money (rheumatoid arthritis, 70 kg, 1 year:
  - Remicade € 10.500 → Remsima € 6.400 (- 39%)
  - More than € 4.000 saved for EACH patient over 1 year!

(Steinar Madsen, Informa Biosimilar Meeting Berlin, 2015/6)

35





Erasmus MC

**Extrapolatie indicaties bij infliximab**  
(bron: EPAR Remsina par. 2.6.3)

- Basis: review over werkingsmechanismen van Remicade bij de verschillende indicaties
- Werkingsmechanisme van infliximab is complex en deels onopgehelderd
- Hoofdwering: binding aan soluble / transmembraan TNF
- Mogelijke andere mechanismen zoals directe cytotoxiciteit (ADCC)
- Bij inflammatoire darmziekten is onbekend welke mix van effecten essentieel is
- CT-P13 is vrijwel identiek aan Remicade
  - iets minder fucosylering, wat als klinisch niet relevant is beoordeeld
  - In een in-vitro IBD model geen verschil CT-P13 en Remicade
- Wordt in post-marketing onderzoek nader vervolgd

41

Erasmus MC

**Positie EMA Vs. Health Canada**

- EMA is op basis van overlegd onderzoek overtuigd dat verschillen klinisch niet relevant zijn, en dat dit in komend patiëntenonderzoek zal worden bevestigd.
  - IBD is daarom als geëxtrapoleerde indicatie toegelaten
- Health Canada is iets terughoudender
  - IBD is nu nog niet als geëxtrapoleerde indicatie toegelaten in afwachting van het post-marketing onderzoek
- EMA opereert heel voorzichtig en "science based"

42

Erasmus MC

- Vragen
- Discussie
- Op naar deel 6.

43

Erasmus MC

- Deel 6.
- Similarity, uitwisselbaarheid en substitutie

44

Erasmus MC

### Interchangeability and substitution

- **Interchangeability** is a product property: the alternative product will achieve the same clinical effect
  - At the population level: both products can be used for treatment for the same condition in the same population.
  - At the individual level: the biosimilar can be used instead of the innovator product.
- **Substitution** is an act, where an interchangeable medicinal product is replaced by a similar / equivalent product at the pharmacy level *without consulting the prescriber*
- **Interchangeability** is a product characteristic and is a condition for substitution.

45

Erasmus MC

### Substitution and Interchangeability approach by EMA

- Interchangeability is assessed during the licensing process
  - EMA assumes biosimilarity (equivalence)
    - Has no say over substitution or switching, that is a national matter (subsidiarity principle)
    - (and now we have a new confusing definition for *interchangeability* from the EU commission)
- At a national level a variety of conditions affect prescribing:
  - Legislation (at least 8 EU countries prohibit substitution)
  - National (professional) guidelines
  - INN-prescribing required under brandname / EU directive

46

Erasmus MC

### Substitution / Prescribing policies in several EU countries (2014)

DIRECTIVE 2012/52/EU requires brand name prescribing for biologicals

Mazumder, Eur J of Haematology 2011;86:277-288  
© Pharmacy (Dr. Hans Eibers, Utrecht University)

Review Erasmus MC

### EXPERT OPINION

#### The safety of switching between therapeutic proteins

Hans C Eibers, Michiel Marmberg & Heun Schalkers\*  
\*Erasmus University, Division of Pharmaceutical Sciences (PSP), Department of Pharmaceutics, 78 Kinbo, The Netherlands

1. Introduction
2. Safety database
3. Current knowledge about switching
4. Discussion
5. Conclusion
6. Expert opinion

#### 6. Expert opinion

We were not able to identify direct safety risk associated with substituting biopharmaceuticals in any of the data sources we analyzed. Although there may be valid reasons to be prudent with switching between biopharmaceuticals, including traceability of adverse events or concerns about patient anxiety, thus far there is no evidence that the process of switching in itself poses a risk to patients. Currently, there is limited clinical data that specifically studied the effects of switching, but they mostly concluded that patients can be safely switched from one product to the other. However, most clinical trials

48

Interchangeability, immunogenicity and biosimilars  
VOLUME 20 NUMBER 12 DECEMBER 2012 NATURE BIOTECHNOLOGY

Hans C Ebbers, Stacy A Crow, Arnold G Yulto & Huub Schellekens

For authorized biosimilars to achieve full acceptance in the marketplace, it is crucial that they are considered to be therapeutically equivalent and interchangeable with the brand reference product.

If a product is approved as a biosimilar in Europe, this should be interpreted to mean that the product is deemed both therapeutically equivalent and interchangeable with the reference product and similar biosimilars.

49

Erasmus MC

Praktische uitwerking

- Biosimilars voldoen aan alle kwaliteitseisen, gelijk ieder ander nieuw geneesmiddel. Daardoor kunnen zij in principe bij iedere patient worden voorgeschreven.
- Voor het onvoorziene geval dat er een probleem optreedt moet er een *track-en-trace* systeem zijn.
- Herhaalde, ongecontroleerde omzetting is niet handig  
- (ofschoon er – op dit moment - geen wetenschappelijk bewijs is dat tegen substitutie pleit).
- Op dit moment alleen omzetting na overleg met de voorschrijver.

50

Erasmus MC

- Vragen
- Discussie
- Door naar deel 7.

51

Erasmus MC

8. Biosimilars zijn geen “containerbegrip”

52

**GaBi** GENERIC AND BIOSIMILARS INITIATIVE  
*Enabling access to innovative medicines*

**Biosimilars use in Europe varies widely**  
*Pharmaceutical*

Use of biosimilars in Europe varies widely between countries and therapy areas, according to new research published in *BMJ* Health in October 2014.

Biologics represent around 27% of pharmaceutical sales in Europe, with growth of 55% in 2013. High penetration has been found in Italy (sales value between 30% and 70%), in fact often the highest sales share in Europe, but even in hospitals, see Table 1.

The IMS Health report found that biosimilar penetration for IGH ranged from a low of 2% of the available market in Norway to a high of 39% in Poland. EPO biosimilar penetration ranged from 1% in Croatia to 32% in Belgium. G-CSF biosimilar penetration was low overall in Belgium with a 2% share of the available market and highest, with nearly 20% share of the accessible market in Croatia, Czech Republic, Hungary, and Romania. Similarly, large differences in biosimilar penetration were observed between therapy areas within countries, for example, in Sweden, hospital HCH has an 8% share of the volume while biosimilar G-CSF has an 8% share.

The report concludes that differences in the use of biosimilars are not just explained by epidemiology and disease factors, but reflect local adoption of treatment practices and guidelines influenced by funding decisions and payer actions. This highlights the need for physician education and introduction of national policies to increase the use of biosimilars.

*Transforming the language*



Erasmus MC

**Wat zien we in de markt?**

- Grote verschillen in opname
  - GCSF (stimulatie witte bloedcellen) relatief goed
    - Acute indicatie, kortdurend gebruik
  - Groeihormoon relatief slecht
    - Chronisch gebruik, vooral bij kinderen
    - Zit in "behandelsysteem"
  - Epoetine (stimulatie rode bloedcellen) variable opname
    - Acute indicatie in oncologie, kortdurend
    - Chronische indicatie by dialyse, onderdeel "pakket"

55

Erasmus MC

IMS INSTITUTE  
 HEALTHCARE INNOVATIONS

October 2014

**Assessing biosimilar uptake and competition in European markets**

- Differences in the use of biosimilars are not just explained by epidemiology and disease factors, but reflect local adoption of treatment practices and guidelines influenced by funding decisions and payer actions.
- This highlights the need for physician education and introduction of national policies to increase the use of biosimilars.

56

Erasmus MC

**Nieuwe biosimilar infliximab (Inflectra® / Remsina®)**

- Bedient in werkelijkheid 5 markten
  - Reumatologische aandoeningen met veel alternatieven
    - Reumatoïde artritis
    - Ankylosing spondylitis (ziekte van Bechterew)
  - Chronische darmonstekingen; weinig alternatieven
    - Colitis ulcerosa
    - Ziekte van Crohn
  - Psoriasis, met veel alternatieven

57

Erasmus MC

**Deel 9.**

- Wie hebben er belang bij biosimilars?
- Hoe denken dokters over biosimilars?

58

Erasmus MC

**Who is afraid of biosimilars: stakeholders**

- Innovative industry
  - Expiring patents are a threat for profits from blockbusters
- Generic industry
  - Worried about increasing demands (= cost) from regulators
- Prescribers / physicians
  - Concerned about biosimilars, mostly due to lack of knowledge
- Patients
  - Concerned about quality of the "cheaper alternative"; possibly confused
- Third-party payers (insurance companies, governments)
  - Are hoping for lower drug costs, but will they get them

59

Erasmus MC

**What kind of misunderstandings health care professionals may have?**

- Biosimilars
  - May be of less quality as the innovator
  - Are poorly supported by research
  - Have not been researched in all indications
  - Differ from the innovator in potentially relevant aspects
  - Used a shortcut in the normally rigorous licensing process
  - Have been assessed by regulators who are bureaucrats, who have no clinical experience

60

Erasmus MC  
*A. Groen*

**Voor het maken van keuzes heb je informatie nodig**

- Biosimilars zijn niet *identiek* maar *gelijkaardig*
- Je wilt dus weten waar de verschillen zitten
- Het doorgronden van bioequivalentie en "biosimilarity" is niet eenvoudig
- Volledige uitwisselbaarheid van middelen moet eigenlijk *dubbelblind* worden onderzocht (ter vermijding van vooringenomenheid)
- Bij registratie van een nieuwe biosimilar is er, zoals bij elk nieuw geneesmiddel, een *zekere mate van onzekerheid*.
  - Hoe zal het middel zich in de praktijk van alledag – bij mijn patienten - gedragen?

Dokters houden niet van onzekerheid  
Bij twijfel niet oversteken

61

Erasmus MC  
*A. Groen*

**Biosimilars creëren onzekerheid bij voorschrijvers**

- **Innovatieve middelen**
  - Bieden een duidelijk (al dan niet vermeend) voordeel
  - Lossen een therapeutisch probleem op
  - En daarom is de voorschrijver bereid een zeker risico te nemen
- **Biosimilars**
  - Bieden voorschrijver en patiënt geen duidelijk voordeel
  - Ze brengen mogelijk wel een risico met zich mee – hoe klein ook

Dokters en patiënten houden niet van "gedoe" met geneesmiddelen

62

Erasmus MC  
*A. Groen*

**Acceptance of a new drug**

**Affinity with the existing product (Innovator brand)**  
(= current value, including habit)

Versus

**Attractiveness of the alternative (biosimilar)**  
(= it implies a change with uncertain outcome)

*Without an incentive for change,  
A physician will not change it's prescribing habits*

Drug prescribing is highly emotion and information driven  
Where to obtain convincing information?

63

Erasmus MC  
*A. Groen*

**Marktpartijen maken het er niet makkelijker op**

- **Innoverende industrie** heeft grote belangen bij het in stand houden van de verkoop van hun patent-middel
  - Zaaien structureel twijfel: "je weet maar nooit"
  - Hebben jarenlang geïnvesteerd in relaties met voorschrijvers
- **Biosimilar industrie** was schaars met gedegen wetenschappelijke informatie, of het komt laat of het is in de literatuur nauwelijks terug te vinden
  - Hebben veel kleinere marketing-budgetten
  - Hebben in de regel nog geen relatie met voorschrijvers

**Het is een ongelijk speelveld**

64



Erasmus MC

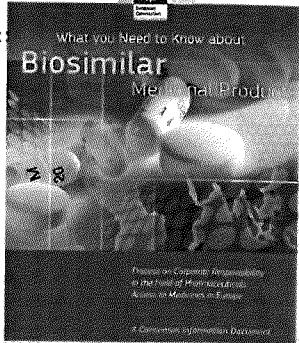
**Substitueren of niet is een kwestie van vertrouwen**

- Waar zie ik dat marktsituatie niet goed is ingeschat?
  - Registratieautoriteiten hebben robuuste procedures gebouwd, maar daarover niet gecommuniceerd met zorgprofessionals en patiënten
  - Zaten in het defensief t.o.v. innoverende bedrijven
  - Biosimilar-bedrijven hebben loyaliteit aan merkprodukt onderschat
  - Ze gingen voor een geregistreerd product tegen een lagere prijs
  - Er is onvoldoende gedaan om vertrouwen bij artsen en patiënten te vergroten en onzekerheid te verkleinen

Het is meer een kwestie van communicatie dan van onderzoek

65

Erasmus MC



**EU commission published consensus paper (April 2013)**

Quote:

*Biosimilar medicinal products have been used safely in clinical practice in the European Union since 2006 ....*

66

Erasmus MC

**Hoe kunnen we vertrouwen in biosimilars vergroten?**

- **Verklein de informatiekloof**
  - Draag kennis over biosimilars actief uit
  - "De afgelopen 6 jaar is er geen enkel incident van betekenis geweest met biosimilars"
    - Beoordelingsstelsel heeft naar verwachting gewerkt
    - De gezaaide twijfel was niet terecht en is achterhaald
- **Voorkom "gedoe" over omzetting**
  - Overtuig voorschrijvers van de (financiële) voordelen voor ons allen zonder inleveren van kwaliteit (eerder tegendeel)
  - "Patient-registers" kunnen daaraan krachtige bijdrage leveren

67

**Standpunt CBG over voorschrijven van 'biosimilars'**

Newsbericht | 31-03-2015 | 21:47

**Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft het standpunt over de biosimilars geneesmiddelen geactualiseerd. Van biosimilars is aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van een innovator biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit.**

In 2010 heeft het CBG een positie ingenomen over biosimilars. Op dat moment was het CBG van oordeel dat patiënten zo veel mogelijk op een 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 biosimilars, vindt het CBG dat strikte voorbehoud niet meer valide is. Er is voldoende grond om biosimilars zorgvuldig en onder voorwaarden in te zetten in de klinische praktijk. Die voorwaarden zijn echter wel essentieel.

68

Erasmus MC

Uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier innovator producten of biosimilar geneesmiddelen betreft) is mogelijk, echter uitsluitend indien er adequate klinische monitoring plaatsvindt en de patiënt goed wordt geïnformeerd.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft zijn nieuwe standpunt over biosimilars dan ook als volgt vastgesteld:

- Nieuwe patiënten kunnen zonder meer met een biosimilar behandeld worden.
- Ongecontroleerde uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier innovator producten of biosimilar geneesmiddelen betreft) moet worden vermeden. Dit wil zeggen dat een patiënt adequaat klinisch toezicht wordt en duidelijke instructies moet krijgen
- Wanneer een patiënt met een biologisch geneesmiddel wordt behandeld, moet in het patiëntendossier op detailniveau (product en batch) informatie worden vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is.

69

Erasmus MC

**Dus: professionals aan het roer**

Het CBG benadrukt de noodzaak dat de behandelend arts en de (zakenhuis)apotheker betrokken zijn bij een overgang van het ene naar het andere biologische geneesmiddel zoals een wettelijke wijziging beslissing genomen wordt. Hierbij is samenwerking op het gebied van de geneesmiddelembewaking (werkzaamheid en bijwerkingen) essentieel.

Het CBG onderschrijft tevens het belang dat de toepassing van bijvoorbeeld de nieuwe generatie biosimilar therapeutische antilichamen, wordt ingebed in register-studies, intensive monitoring (Lareb) en praktijkonderzoek zoals bepleit door de FMS en de MZZA.

[www.cbq-meb.nl](http://www.cbq-meb.nl), 31 maart 2015

70


Erasmus MC

- Vragen
- Discussie
- Door naar deel 9.

71

Erasmus MC

**De informatieklouf gedicht**

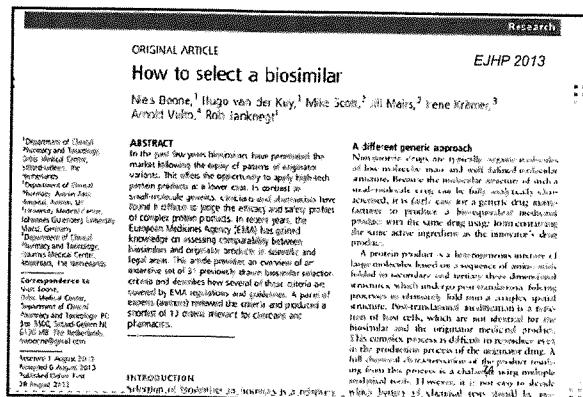
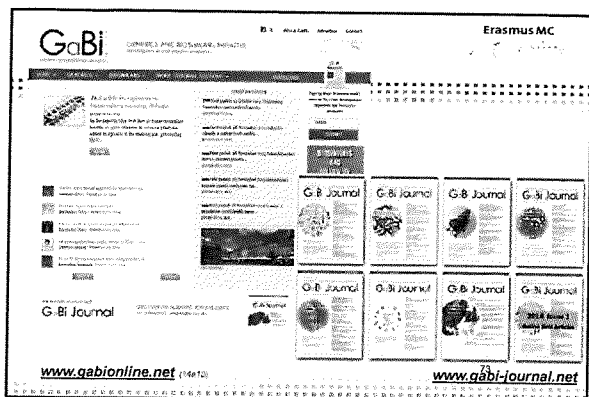


**Generics & Biosimilar Initiative (GaBi)**

- Onder 1 parapluie:
  - One-stop website met informatie over generieken en biosimilars
  - Independent peer-reviewed open-access wetenschappelijk tijdschrift
  - Wetenschappelijke symposia
  - Cursussen & Voorlichtingsactiviteiten
  - Patiënten informatie

**GaBi**  
 Generics and Biosimilars Initiative  
 www.gabionline.net

[www.gabionline.net](http://www.gabionline.net)



Erasmus MC

### Controversen rondom biosimilars

- "Gewone" generieken zijn veel goedkoper te ontwikkelen / produceren en te registreren (eisen voor registratie zijn lager)
- Generieken hebben een uitgesproken financieel voordeel voor patiënten (verzekeraars)
- In 2006 was het verwachte prijsvoordeel voor biosimilars ~20%
  - (vs. Normale generieken 50 – 80%)
  - (een typische bioreactor kost al gauw 100 ME)
  - Maar de markt in 2014 is veel minder gunstig

**De vraag is: kan de generieke/biosimilair industrie zo overleven?**

Erasmus MC

### Aanbevelingen

- Biosimilars voldoen aan alle kwaliteitseisen als van elk ander geneesmiddel. Daarom zijn ze zonder terughoudendheid geschikt voor patiëntenzorg
- Om voorbereid te zijn op onverwachte situaties is "track and trace" belangrijk.
- Herhaalde niet-gecontroleerde omzetting is daarom geen goed idee
  - (ofschoon er geen wetenschappelijke argumenten voor zijn)
- Op dit moment vindt omzetting pas plaats na overleg met de voorschrijver


76

Erasmus MC

**Wat neemt u er van mee naar huis?**

- Biosimilars zijn een logische stap in een ontwikkelende geneesmiddelenmarkt
- Elk nieuw biotech-middel brengt een zeker risico met zich mee
- Biosimilars bouwen op minstens 10 jaar ervaring van het referentieproduct
- De registratie-eisen in Europa zijn hoog en bieden waarborgen voor kwalitatief hoogwaardige middelen.
- *Risk management* programma's zijn ingesteld om de producten in de markt goed te volgen; maar traceerbaarheid is daarvoor onontbeerlijk

Het is te hopen dat biosimilars uiteindelijk bijdragen aan lagere geneesmiddelenkosten



77

Erasmus MC

# GaBi

Generics and Biosimilars Initiative  
Zandweg 300 • 3511 CG Utrecht • T 043 200 1000  
[www.gabi.nl](http://www.gabi.nl)

Hartelijk dank voor uw aandacht




Contact: [a.vulto@erasmusmc.nl](mailto:a.vulto@erasmusmc.nl)

78

Erasmus MC

**Bijna alle grote farmaceutische industrieën ontwikkelen inmiddels biosimilars**

- Pfizer: "big five"
- Amgen
- MSD
- Merck - Serono
- Sandoz: "big five"
- TEVA: "big five"
- Hospira: "big five"
- Samsung
- Baxter
- Boehringer Ingelheim "big five"

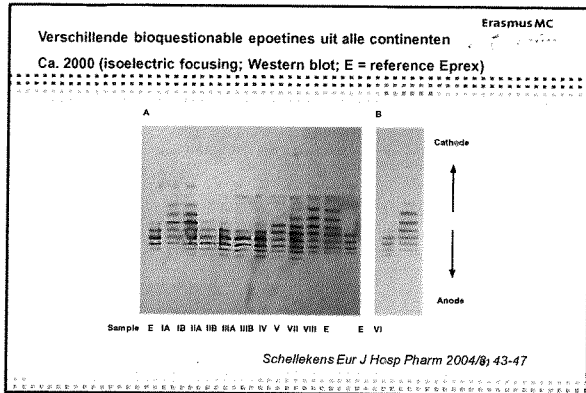
*"Big Five": adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, trastuzumab*

Erasmus MC

**Onzekerheid bij dokters**

- Waar komt dan toch die bezorgdheid en terughoudendheid vandaan?

80



Erasmus MC

**Problems with biopharmaceuticals**  
Case: PRCA with erythropoietin

Pure red cell aplasia (PRCA) associated with anti-EPO antibodies  
(sudden onset of anaemia; no erythroblasts in bone marrow)

- 2002: 13 cases with antibodies were associated with epoetin treatment

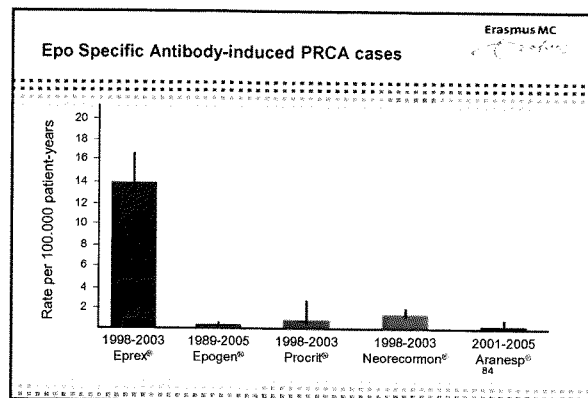
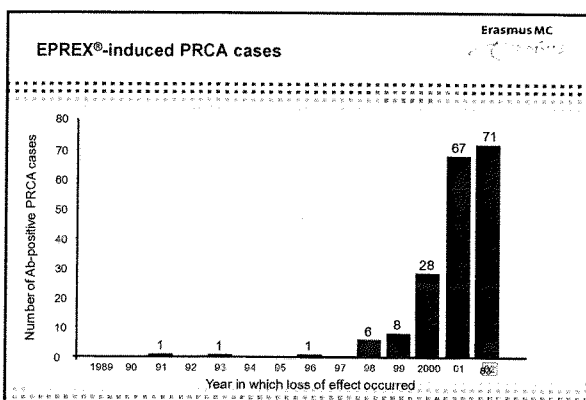
The New England Journal of Medicine

Copyright © 2003 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 348 FEBRUARY 14, 2003 NUMBER 7

PURE RED-CELL APLASIA AND ANTI-ERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

FRANK CAMARITALLI, M.D., JONAS NITZAN, M.D., BARBARA VIGNA, M.D., AMR KOLM, M.D., JAMES HENNING-KOZMIN, M.D., PHILIP MONTAUDO, M.D., FAYAZ MACHWANI, M.D., THOMAS FAYAT, M.D., VILIAM USO, M.D., IRINA TERESHCHENKO, B.S., DANIEL VIGOR, M.D., and THOMAS MONTAUDO, M.D.



Erasmus MC

**Eprex®-induced PRCA: risk factors**


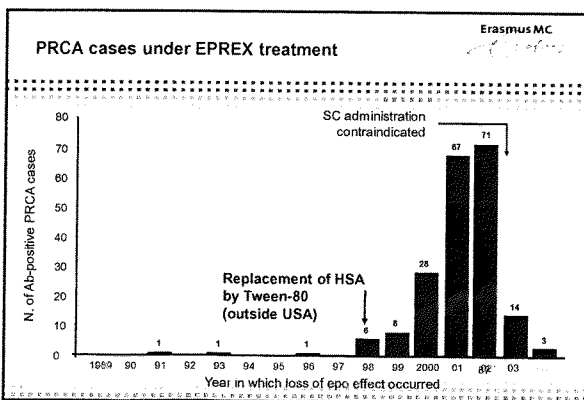
- Administration of Eprex® for renal anemia (chronic)
- Usage of SC route of administration
- Improper storage and handling (?)
- Exposure to Eprex® between 1998 and 2002

85

Erasmus MC

**Product formulation related?**

- Concern surrounding the use of HSA in Europe due to potential transmission of infectious viruses or BSE prions
- In 1998, HSA was replaced with polysorbate-80 in prefilled syringes of Eprex® distributed outside the U.S.

Erasmus MC

**Factors potentially contributing to the immunogenicity of reformulated Eprex®**

- Formation of micelles associated with Epo
  - (Hermeling *et al.*, 2003)
- Silicon droplets in the prefilled syringes
- Leachates from rubber stoppers
  - (Schellekens & Jiskoot, Nature Biotech 2006;24: 613)
- Reduced stability
  - More sensitive to poor handling / lack of cold-chain assurance
  - May lead to aggregate formation

Message: changes in formulation may lead to unpredictable side effects

88

Erasmus MC  
Utrecht

---

- Deze geschiedenis bracht regulators behoorlijk in het defensief.
- Hoe kon je dit voorkomen als er op grote schaal gelijkaardige producten komen, die net iets anders zijn geformuleerd?
- Richtlijnen aangescherpt
  - (en ontwikkelkosten aanzienlijk omhoog)

89