

# **Biologische geneesmiddelen en Biosimilars**

## **INSULINE**

Dr. Leo Spaapen (AZK, vertegenwoordiger DVN), penningmeester  
Prof. Dr. Arnold Vulto (Em. Hoogleraar Ziekenhuisfarmacie, Erasmus MC Rotterdam), voorzitter  
Dr. Anton Franken (internist-endocrinoloog Isala Zwolle), secretaris



## Stichting Initiatiefgroep Biosimilars Nederland (IBN)

<https://www.biosimilars-nederland.nl/>

Biosimilars Nederland is het onafhankelijke kennisinstituut op het gebied van biosimilars en ermee verwante biologische geneesmiddelen (ook wel biologicals genoemd) en geeft betrouwbare onafhankelijke informatie over deze geneesmiddelen en marktontwikkelingen.

Biosimilars Nederland beoogt een vergroting van de doelmatigheid en duurzaamheid in de zorg door bij te dragen aan de kostenbeheersing bij de uitgaven aan biologische geneesmiddelen

***"best value biological"***



- Wat zijn biologische geneesmiddelen?
- Wat zijn biosimilars?
- Wat zijn verschillen met generieke geneesmiddelen?
- Registratie door EMA (European Medicines Agency)
- Innovator insuline en biosimilar insuline



Chemisch  
Geneesmiddel

Acetylsalicylzuur

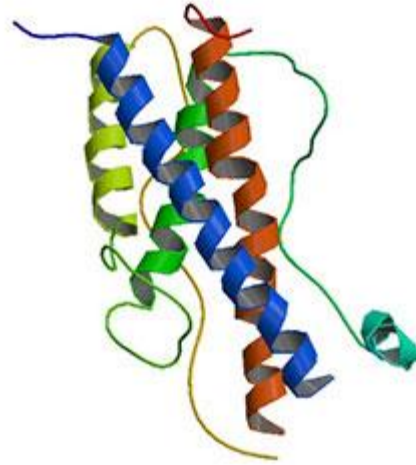
180 dalton



Kleine Biological

Insuline  
51 aminozuren

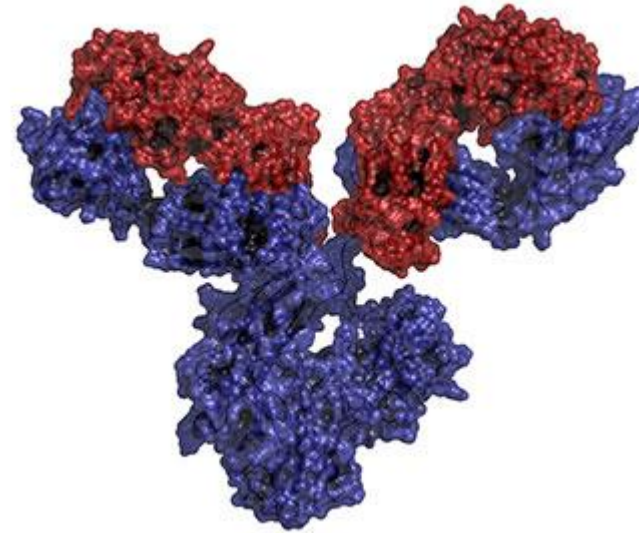
~ 5.700 dalton



Grote Biological

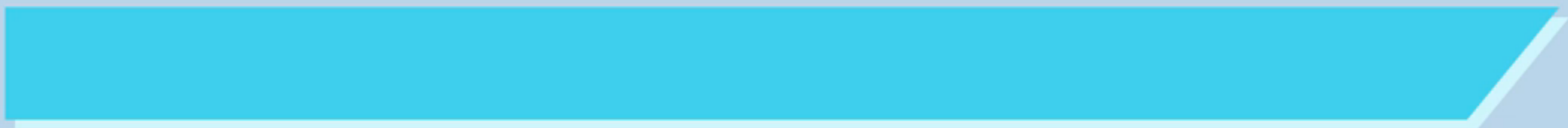
Groeihormoon  
191 aminozuren

~ 22.000 dalton



Monoklonaal antilichaam (mAb)  
~ 1.300 aminozuren

~ 150.000 dalton



## **Wat zijn Biosimilar geneesmiddelen?**

Als een nieuw geneesmiddel wordt ontwikkeld zal een patent worden aangevraagd ter bescherming van het intellectueel eigendomsrecht.

De geldigheidsduur van een patent op een geneesmiddel is 20 jaar vanaf de dag waarop de aanvraag werd ingediend.

Zo lang het patent geldig is heeft de houder een monopolie op de uitvinding en mogen concurrenten de beschreven uitvinding niet namaken of commercieel toepassen.

Om het patent in stand te houden dient jaarlijks een jaartaks betaald te worden.

Wanneer het patent afloopt mogen andere bedrijven een biosimilar van het originele geneesmiddel maken.

## **Een biosimilar is geen generiek geneesmiddel**

Biosimilars zijn niet hetzelfde als generieke geneesmiddelen.

Die hebben een eenvoudiger chemische structuur en worden beschouwd als identiek aan het zogenaamde referentiegeneesmiddel.

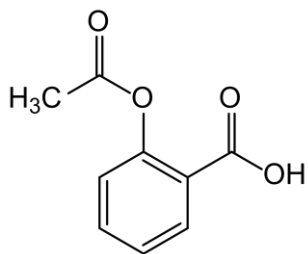
De werkzame stof van een biosimilar en die van het referentiegeneesmiddel zijn in beginsel dezelfde biologische stof.

## Verschillen tussen Generieke medicijnen en Biosimilars

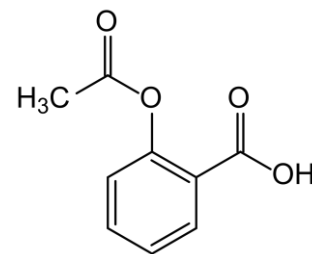
	Generieke medicijnen	Biosimilars (bijv.insulines)
Product karakteristieken	Kleine moleculen Meestal stabiel Allerlei farmaceutische vormen	Grote complexe moleculen Gekoeld stabiel Toediening per injectie
Productie	Chemische synthese	Geproduceerd door levende organismen, gevoelig voor fabricage condities Hoge productiekosten
Ontwikkeling	Beperkt patiëntenonderzoek (alleen bio-equivalentie studies)	Uitgebreide R&D (vb. cellijnen) Klinische trials in beperkte mate
Officiële regels	Vereenvoudigde registratie procedure, Europees of Nationaal; zijn in principe uitwisselbaar met referentie product	Registratie EMA ( <i>Europees Medicijnen Agentschap</i> ); uitwisselbaarheid met referentieproduct: supervisie voorschrijvend arts



## Een biosimilar is geen generiek geneesmiddel

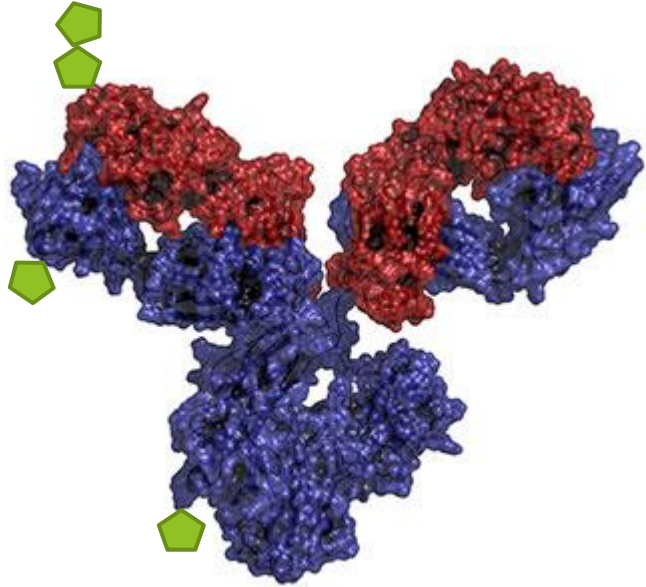


Aspirine (origineel)



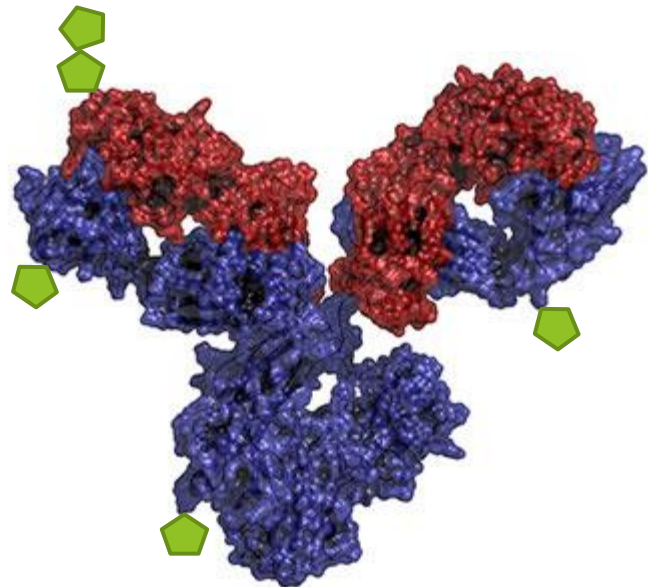
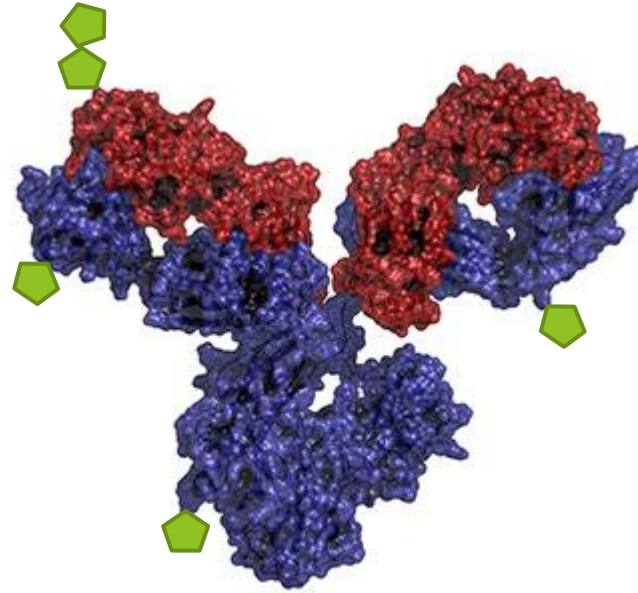
Aspirine (generiek)

origineel biologisch medicijn

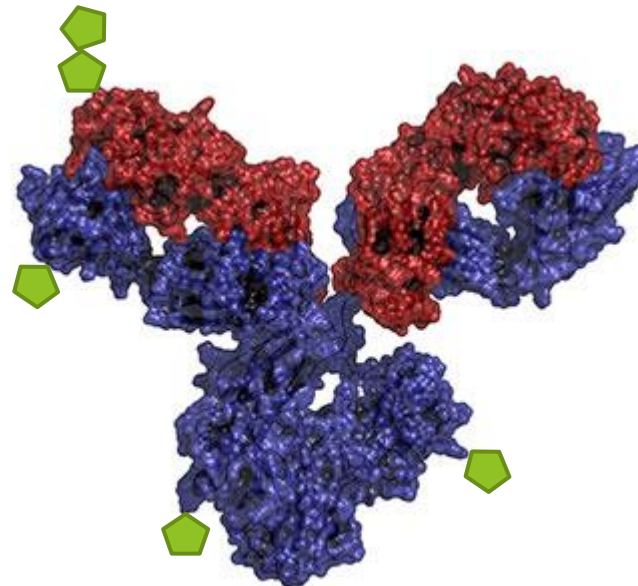


Batch 1

biosimilar medicijn



Batch 2



## Door EMA goedgekeurde biosimilars

Molecule	Reference	Biosimilar(s)
Adalimumab	Humira	Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Kromeya
bevacizumab	Avastin	MVasi, Zirabev
Enoxaparine	Clexane	Inhixa, Thorinane
Epoetine alfa	Epex	Absaemed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal, Retacrit, Silapo
Etanercept	Enbrel	Benepali, Erelzi
Filgrastim	Neupogen	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstin, Tevagrastim, Zarzio
Follitropin alfa	Gonal-f	Bemfola, Ovaleap
Infliximab	Remicade	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly
Insulin glargine	Lantus	Abasaglar, Semglee
Insulin Lispro	Humalog	Insulin Lispro Sanofi
Pegfilgrastim	Neulasta	Fulphila, Grasustek, Pelgraz, Pelmeg, Udenyca, Ziextenzo
Rituximab	Mabthera IV	Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima
Somatropine	Genotropin	Omnitrope
Teriparatide	Forsteo	Movymia, Terrosa
Trastuzumab	Herceptin IV	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera



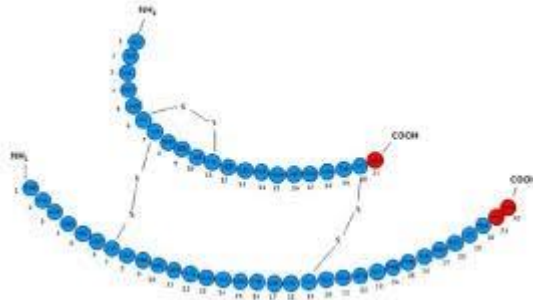
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**58 producten voor 16  
moleculen  
(29/6/2020)**

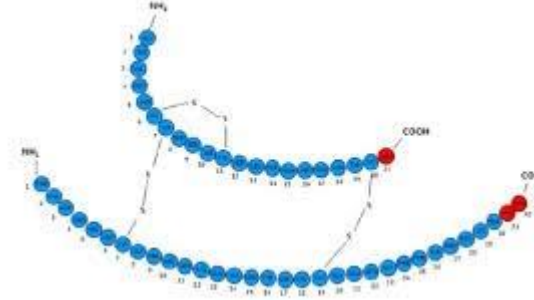
Ni  
in  
**BIOSIMILARS**  
  
**NEDERLAND**

## Innovator en biosimilar insuline

Insuline glargine  
(Lantus)



Biosimilar insuline glargine  
(Abasaglar)



- Geen verschil van de moleculen
- Marginaal verschil in toevoegingen aan de oplossing
- Verschil: *Lantus in patronen voor herbruikbare pen of voorgevulde wegwerppen*  
*Abasaglar alleen\* in voorgevulde (plastic) wegwerppen > geen gevoel dat dosis volledig wordt geïnjecteerd*  
*(\*in Nederland)*



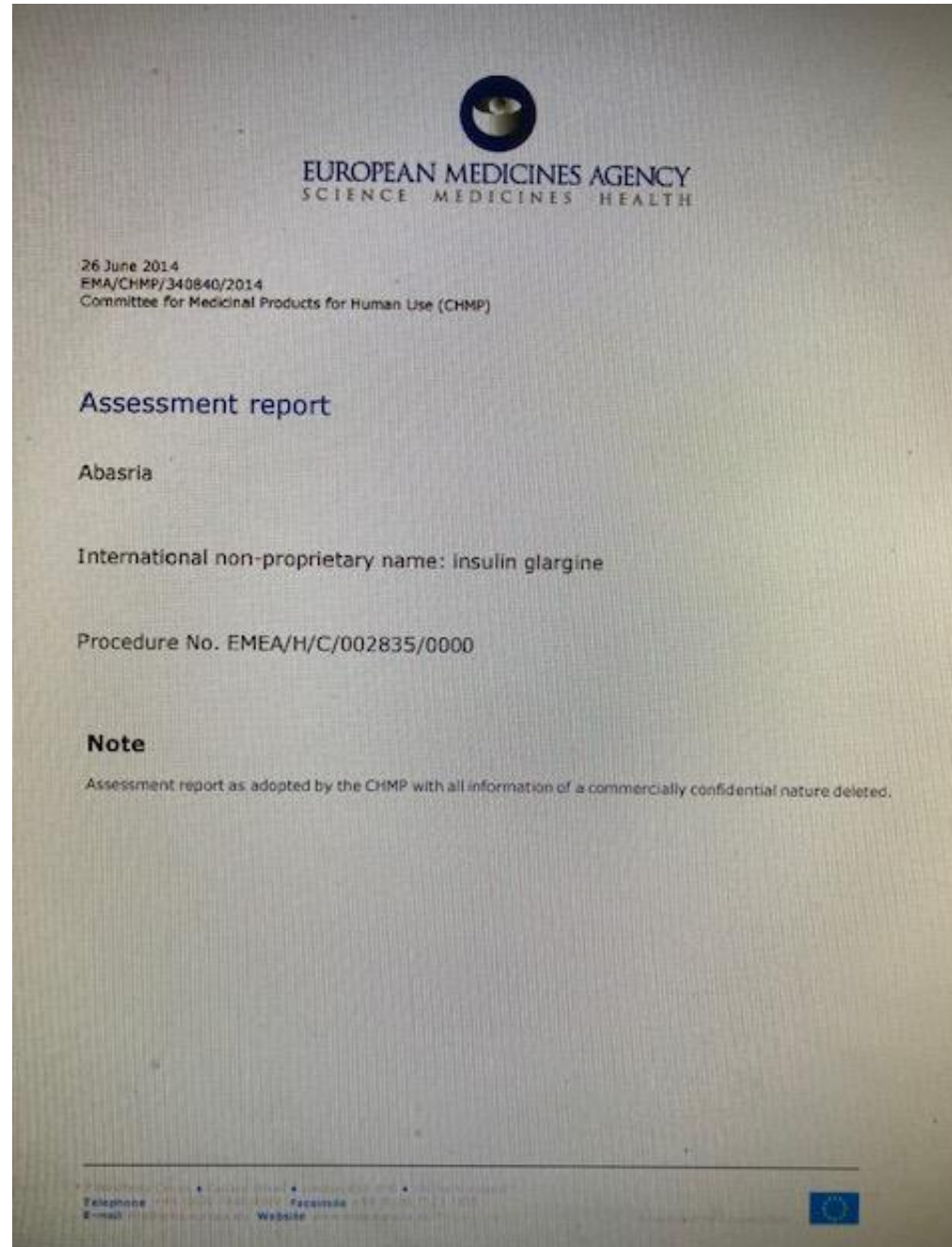
# Biosimilar insulines

- Lantus (glargine):
  - Abasaglar (Lilly) 2014: verkrijgbaar
  - Lisduna (MSD) 2016: niet verkrijgbaar
  - Semglee (Mylan )2018: nog niet verkrijgbaar
- Humalog (lispro)
  - Insuline lispro Sanofi 2020: verkrijgbaar
- Aspart (novorapid)
  - Insuline aspart Sanofi 2021: verkrijgbaar



# Registratie door EMA (Europees Medicijnen Agentschap)

beoordelingsverslag



# Onderzoek van gelijkwaardigheid van referentie en biosimilar glargine insuline

## Lantus vs Abasaglar

18

- Kwaliteit: chemische en fysische overeenkomst
- Laboratorium vergelijkend onderzoek:
  - Binding/activatie insuline receptoren(IR)/ IgF1 receptor
  - Functionele assays insuline receptor
  - immunogeniciteit
  - Farmacodynamische eigenschappen (proefdieren)
  - Farmacokinetische eigenschappen (proefdieren)
- Klinisch onderzoek:
  - EMA richtlijn: PK/PD middels euglycemische clamp studies zijn de beste methode om gelijkheid aan te tonen. Klinische studies met HbA1c als eindpunt zijn niet sensitief genoeg

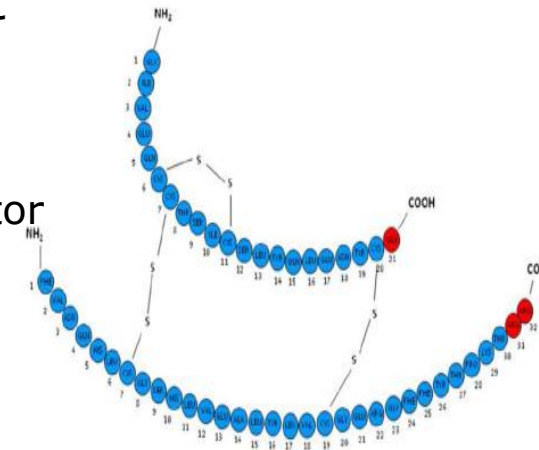


Figure 3.2.S.1.2-1 Primary Structure of LY2963016



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**BIOSIMILARS**  
  
**NEDERLAND**

## Conclusies uit het vergelijkend onderzoek:

- Chemisch en fysysch zijn de glargine insulines identiek
- Veiligheidsprofiel Lantus en Abasaglar vergelijkbaar: bijwerkingen, hypoglycemie, allergische of injectie plaats reacties
- Immunogeniciteit: Geen verschil in AIA(=anti-insuline antilichamen) zowel basaal als na 24 en 52 weken tussen Lantus en biosimilar. Geen relatie tussen antilichamen en effectiviteit en veiligheid
- Immmuunreacties zijn uitzonderlijk en spelen bij insulines geen klinische rol van betekenis



## Waarom Biosimilars waarom nu?

- Marktexclusiviteit leidt tot hoge prijzen voor innovatieve biologische geneesmiddelen
- Na verlopen van exclusiviteit brengen biosimilars marktwerking op gang
- Marktwerking leidt tot lagere prijzen en een betere toegankelijkheid tot die middelen
- Lagere ontwikkelkosten biosimilars
- Innovatie

## Zorgkosten besparing

Met de komst van biosimilars zijn kortingen gerealiseerd

Door geheime prijsafspraken is de precieze kostenbesparing onduidelijk

De gemiddelde vergoeding per gebruiker van insuline glargine daalde van € 400 per jaar in 2015 naar € 328 per jaar in 2019 (GIP databank 2020)

Over ruim 153.800 gebruikers van Lantus levert dat een kostenbesparing van € 11.000.000 voor één jaar op



<https://www.biosimilars-nederland.nl/>

Programma Doelmatig Insulinegebruik eerste lijn.

*vragen?*