

Immunogeniciteit van biosimilars

Leon A.G.J.M. van Aerts, Anton A.M. Franken en H.G.M. (Bert) Leufkens

Biosimilars van complexe eiwitgeneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen en fusie-eiwitten, verschijnen op de markt. De fabrikant moet aantonen dat hun product geen relevante verschillen ten opzichte van het referentiemiddel vertoont in kwaliteitskenmerken, biologische activiteit, veiligheid en werkzaamheid, zoals vastgelegd in de richtlijnen van het European Medicines Agency. Dit dient vastgesteld te worden met uitgebreid vergelijkend onderzoek. Eén aspect dat daarbij aandacht krijgt is de immunogeniciteit van de biosimilar en het referentiegeneesmiddel. Aan de hand van 3 biosimilars, 1 van etanercept en 2 van infliximab, beschrijven we hoe de gegevens gewogen worden en de beoordelende instanties tot een eindoordeel komen. De betrokken instanties zijn niet in alle gevallen unaniem van oordeel dat bepaalde onzekerheden over een biosimilar vóór de registratie voldoende zijn opgelost. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen benadrukt daarom dat ook na registratie het gebruik van biosimilars en andere biologische geneesmiddelen goed gemonitord moet worden.

Wanneer het patent van biologische geneesmiddelen afloopt kunnen andere fabrikanten een eigen versie van dit middel op de markt introduceren. Deze worden 'biosimilars' genoemd. Maatschappelijke belangen spelen een rol bij de introductie van biosimilars.^{1,2} Toch zal een patiënt, de voorschrijver of de apotheker zich in de eerste plaats afvragen of een biosimilar wel net zo goed en veilig is als de specialité. Het is de verantwoordelijkheid van de geneesmiddelenautoriteit bij de toelating van een biosimilar te beoordelen of dit inderdaad het geval is. Nu ook meer complexe biosimilars de markt betreden is het goed dit proces nog eens toe te lichten.

BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN EN BIOSIMILARS

Biologische geneesmiddelen zijn doorgaans eiwitgeneesmiddelen waarvan de werkzame stof wordt geproduceerd door of geëxtraheerd uit een biologische bron. Ze worden met biotechnologische technieken geproduceerd met behulp van micro-organismen of cellijnen of bereid uit biologische matrices zoals plasma. Biosimilars zijn nieuwe versies van bestaande biologische geneesmiddelen. Voor de toelating van een biosimilar tot de markt moet worden aangetoond dat beide geneesmiddelen gelijkwaardig zijn met betrekking tot kwaliteitskenmerken, biologische activiteit, veiligheid en werkzaamheid. Dit dient vastgesteld te worden met uitgebreid vergelijkend onderzoek, de zogenoemde 'comparability exercise', zoals vastgelegd in richtlijnen van het European Medicines Agency (EMA).³

VERGELIJKEND ONDERZOEK VOOR TOELATING VAN BIOSIMILARS

Door de biotechnologische bereidingswijze bevat een biologisch geneesmiddel altijd een mengsel van sterk op elkaar lijkende varianten van de werkzame stof. Dit geldt zowel voor het referentiegeneesmiddel als voor de biosimilar. Omdat het productieproces voor elk van de 2 versies uniek is zullen er tot op zekere hoogte ook kleine verschillen in de samenstelling zijn. Hedendaagse analytische technieken maken het mogelijk de structuur van beide producten nauwkeurig in kaart te brengen en te vergelijken.

Voor sommige parameters is gelijkheid een vereiste. Zo moet bijvoorbeeld de aminozuurvolgorde van een eiwit in beide producten identiek zijn. Maar er zijn ook parameters die een inherente variabiliteit vertonen, wat ook

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht.

Dr. L.A.G.J.M. van Aerts, toxicoloog (afd. Farmacologie, Toxicologie en Kinetiek); dr. A.A.M. Franken, internist en lid CBG (tevens: Isala, Zwolle); prof.dr. H.G.M. Leufkens, apotheker, farmaco-

epidemioloog en voorzitter CBG (tevens: Departement

Farmaceutische Wetenschappen van de Faculteit

Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht).

Contactpersoon: dr. L.A.G.J.M. van Aerts (la.v.aerts@cbg-meb.nl).

UITLEG

Risk management plan

Een 'risk management plan' geeft informatie over het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel, beschrijft de activiteiten van de vergunninghouder om tijdens de postmarketingperiode het veiligheidsprofiel verder te karakteriseren (activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking) en licht de maatregelen toe die worden genomen om de risico's van het geneesmiddel bij patiënten te voorkomen of tot een minimum te beperken (risicominimalisatie-maatregelen).

Een risk-managementplan moet worden ingediend als onderdeel van het dossier van alle nieuwe geneesmiddelaanvragen, inclusief biosimilars, generieke middelen en nationale aanvragen. Het wordt door registratieautoriteiten beoordeeld voordat een geneesmiddel kan worden toegelaten.

gezien wordt wanneer verschillende batches van het referentiegeneesmiddel met elkaar vergeleken worden, zoals de structuur van suikerketens die aan het eiwit gehecht zijn.⁴ Belangrijk blijft echter dat er geen grote of fundamentele verschillen gezien worden die de werking of veiligheid kunnen beïnvloeden.

Om te onderbouwen dat deze kleine variaties geen consequenties hebben voor de veiligheid en werkzaamheid dient aanvullend onderzoek uitgevoerd te worden, te beginnen door te kijken naar de binding aan receptoren en de biologische activiteit. De basis van de werkzaamheid van het geneesmiddel ligt immers in de interactie van het geneesmiddel met zijn farmacologische aangrijpingspunt.

Het accent bij het preklinisch onderzoek ligt op onderzoek in vitro, omdat de dierstudies in de regel maar weinig toevoegen aan het vergelijkend onderzoek.⁵ Bij vrijwilligers of patiënten worden farmacodynamische en farmacokinetische parameters vergeleken. Klinische studies worden vooral gedaan om 'similarity' te bevestigen. Een bijzonder aandachtspunt daarbij vormt de immunogeniciteit.

IMMUNOGENICITEIT

Het immuunsysteem kan het eiwitgeneesmiddel als lichaamsvreemd zien, waardoor de patiënt antilichamen tegen het eiwitgeneesmiddel gaat maken, zogenoemde anti-drug-antilichamen (ADA). Wanneer deze ADA binden aan het geneesmiddel op een manier die de farmacologische werking van het geneesmiddel blokkeert, dan spreken we van neutraliserende ADA. Wanneer de titer van neutraliserende ADA hoog genoeg is zal dit leiden tot verlies van werkzaamheid van het geneesmiddel. Zowel product- als patiënt-specifieke factoren zijn van invloed op de mate waarin ADA gevormd worden. Er is niet altijd sprake van neutraliserende ADA. Zo is bekend

dat veel patiënten met diabetes mellitus ADA tegen insuline ontwikkelen, maar die hebben geen invloed op de werkzaamheid en er is dus geen sprake van neutraliserende ADA.

Bij de ontwikkeling van biosimilars wordt de immunogeniciteit van de biosimilar en het referentiegeneesmiddel met elkaar vergeleken. Dit wordt onderzocht door de aanwezigheid en titer van ADA in sera van patiënten te meten. Het is niet voorspelbaar welke patiënt ADA zal ontwikkelen en welke niet. Hierdoor, en omdat deze studies ontworpen zijn om de gevoeligste uitkomstmaat voor werkzaamheid te meten, zal het niet mogelijk zijn kleine verschillen in incidentie van ADA te onderscheiden.

In de praktijk komt het erop neer dat de gegevens over de immunogeniciteit moeten laten zien dat de biosimilar geen aanleiding geeft tot de vorming van beduidend meer ADA dan het referentiegeneesmiddel. Wanneer er verschillen in incidentie in ADA gezien worden in studies met een biosimilar en een referentiegeneesmiddel, dan dienen deze altijd goed bediscussieerd te worden. Een verschil kan wijzen op een verschil in farmaceutische kwaliteit. Daarnaast moeten ook de klinische consequenties geduid worden. Wij lichten dit aspect toe aan de hand van de enkele voorbeelden uit de praktijk.

ERVARINGEN BIJ DE BEOORDELING VAN BIOSIMILARS**ETANERCEPT**

Benepali is de eerste goedgekeurde biosimilar-versie van etanercept.⁶ Er werden geen relevante verschillen in kwaliteitskenmerken, functionele activiteit, farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen en werkzaamheid in klinische studies gezien.

Bij de behandeling met etanercept worden relatief weinig frequent ADA gevormd. Toch werden in het begin van een vergelijkende studie tussen de biosimilars Benepali en Enbrel vaker ADA gezien in de groep die behandeld werd met Enbrel (13, vs. 1% bij patiënten die met Benepali behandeld waren). Er werden echter geen effecten van ADA op de werkzaamheid en veiligheid van beide producten gezien. Bovendien waren de verschillen in de incidentie van ADA van voorbijgaande aard. Daarom werd geconcludeerd dat de immunogeniciteit van beide producten vergelijkbaar laag was en dat een aanvankelijk ogenschijnlijk verschil klinisch geen betekenis had.

INFLIXIMAB

De eerste biosimilar van infliximab die werd toegelaten is Remsima – ook op de markt onder de naam Inflectra –, een biosimilar-versie van Remicade.⁷ Ook bij deze biosimilar werden geen grote verschillen in kwaliteitskenmerken en functionele activiteit vastgesteld. Minimale

verschillen bleken klinisch van geen betekenis en er werden geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid gevonden in studies bij patiënten met reumatoïde artritis of axiale spondyloartritis.

Klinische gegevens die na de registratie beschikbaar kwamen, bevestigden dat Remsima ook bij patiënten met de ziekte van Crohn of ulceratieve colitis werkzaam is.⁸ Tussen Remsima en Remicade werden geen noemenswaardige verschillen in ADA-incidentie waargenomen. Na 54 weken behandeling lag deze voor beide producten rond de 55% in de studie bij patiënten met reumatoïde artritis en rond de 33% in de studie bij patiënten met spondyloartritis.

Bij een tweede biosimilar van infliximab, Flixabi, die onlangs is beoordeeld, werden wél verschillen gezien in ADA-incidentie bij vergelijking met het referentiegeneesmiddel Remicade.⁹ In een fase I-studie was de ADA-incidentie na 71 dagen 47,2% bij vrijwilligers met Flixabi waren behandeld en 37,7% bij vrijwilligers die met Remicade waren behandeld. In een fase 3-studie bij patiënten met reumatoïde artritis was de ADA-incidentie – na aftrek van de incidentie bij aanvang – 61,8% na behandeling met Flixabi gedurende 54 weken en 56,5% na behandeling met Remicade; dit verschil was statistisch niet significant.

De fabrikant van Flixabi werd gevraagd alle mogelijke oorzaken waarvan bekend is dat deze immunogeniciteit kunnen beïnvloeden, nogmaals diepgaand te evalueren. Er werden geen verschillen in kwaliteitskenmerken gevonden die het ogenschijnlijke verschil in immunogeniciteit konden verklaren. De uitslag van de ‘American College of Rheumatology response criteria’ (ACR20), de primaire klinische uitkomstmaat in de studie bij patiënten met reumatoïde artritis, was iets lager in de Flixabi-groep, maar bleef binnen vooraf vastgestelde marges. In die context werd het ogenschijnlijke verschil in immunogeniciteit geaccepteerd door de meerderheid van het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, het wetenschappelijke comité van de EMA).

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) oordeelde in zijn beraadslagingen gedurende de procedure dat het verschil in ADA in beide studies een signaal voor een mogelijk klinisch relevant verschil kon zijn en dat deze onzekerheid vóór de registratie opgelost diende te worden. Ook 14 van de 33 leden van de CHMP maakten dit in een afwijkend standpunt kenbaar.⁹ In het ‘risk management plan’ (zie uitleg) werd opgenomen dat immunogeniciteit een potentieel risico is en werd opge-

legd dat in aanvullend onderzoek de immunogeniciteit verder geëvalueerd moest worden. Ook het verzamelen van gegevens in registers werd opgenomen in het risk-managementplan als een farmacovigilantiemaatregel. De fabrikant zal hier regelmatig over moeten rapporteren aan de EMA.

MONITORING

Bovenstaande ervaringen laten zien dat immunogeniciteit altijd een belangrijk onderdeel is van de beoordeling van biosimilars. De klinische studies die uitgevoerd worden om de biosimilar en het referentiegeneesmiddel met elkaar te vergelijken zijn niet ontworpen om kleine verschillen in immunogeniciteit vast te stellen of uit te sluiten.

Signalen dat er een mogelijk verschil is dienen altijd bediscussieerd te worden en onzekerheid in voldoende mate weggenomen. Het blijft daarom van belang dat ook na registratie het gebruik van biosimilars en andere biologische geneesmiddelen goed gemonitord wordt, zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ook benadrukt in zijn standpunt over biosimilars.¹⁰ Goede samenwerking en communicatie met voorschrijvers, apothekers en patiëntenorganisaties blijft hierbij essentieel.

Voor het CBG is terugkoppeling vanuit de gebruikspraktijk van biosimilars een belangrijk onderdeel van de geneesmiddelenbewaking. Tegen die achtergrond is ook het Lareb-project ‘Monitoring veiligheid biologische geneesmiddelen’ een relevant initiatief waarvoor brede steun vanuit de zorginstellingen en de gebruikspraktijk belangrijk is.¹¹ Nieuwe gegevens over geregistreerde producten moeten door de vergunninghouders gerapporteerd worden aan de EMA. De EMA zal altijd beoordelen of de benefit-risk-ratio door de nieuwe gegevens veranderd is. Wanneer er wijzigingen in productkenmerken worden vastgesteld of als er andere belangrijke veranderingen zijn, publiceert de EMA dit op zijn website. Ook kan het CBG hierover op zijn website berichten.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 november 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D888

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D888**

LITERATUUR

- 1 IMS Health. The impact of biosimilar competition. November 2015. ec.europa.eu/DocsRoom/documents/14547/attachments/1/translations/en/renditions/native, geraadpleegd op 8 juni 2016.
- 2 European Commission. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals. Access to Medicines in Europe. Consensus Information Paper 2013. ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/native, geraadpleegd op 6 juni 2016.
- 3 European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf, geraadpleegd op 6 juni 2016.
- 4 Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*. 2011;29:310-2.
- 5 Van Aerts LAGJM, de Smet K, Reichmann G, van der Laan JW, Schneider CK. Biosimilars entering the clinic without animal studies. A paradigm shift in the European Union. *MAbs*. 2014;6:1155-62.
- 6 European Medicines Agency. CHMP assessment report for Benepali. 19 november 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf, geraadpleegd op 27 juli 2016.
- 7 European Medicines Agency. CHMP assessment report for Remsima. 27 juni 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf, geraadpleegd op 12 juni 2016.
- 8 Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1685-96.
- 9 European Medicines Agency. CHMP assessment report for Flixabi. 1 april 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf, geraadpleegd op 2 augustus 2016.
- 10 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Standpunt CBG over voorschrijven van 'biosimilars'. www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars, geraadpleegd op 8 juni 2016.
- 11 ZonMw. Project: Monitoring veiligheid biologische geneesmiddelen. www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/monitoring-veiligheid-biologische-geneesmiddelen/samenvatting, geraadpleegd op 21 oktober 2016.