

Standpunt NVR vergelijkbaarheid TNF remmers en plaatsbepaling biosimilar TNF remmers: update 2015

Inhoudsverantwoordelijke: Alfons den Broeder, Robert Landewé (commissie kwaliteit NVR)

Datum: september 2015

Versie: update na wijziging CBG en FMS standpunt biosimilars

Korte achtergrond en scope

Vergelijkbaarheid TNF remmers

Dit standpunt betreft de voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA), M. Bechterew/axiale-spondyloartritis (axiale-SpA), artritis psoriatica (AP) en Juveniele Idiopathische Artritis (JIA) geregistreerde TNF remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, zowel innovator als biosimilar geneesmiddelen). Andere voor reumatische aandoeningen geregistreerde niet-TNF remmende biologicals (abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab, ustekinumab, canakinumab) vallen buiten de scope van dit standpunt, evenals behandeling met TNF remmers bij andere indicaties.

Voor een vergelijking tussen deze middelen ontbreken ‘head-to-head’ studies, en deze zijn ook niet te verwachten. Vergelijkingen in niet-gerandomiseerde cohortstudies en indirecte vergelijkingen met gebruikmaking van placebo gecontroleerde RTCs laten zien dat er geen relevante verschillen bestaan qua effectiviteit en veiligheid tussen de 5 TNF remmers bij gebruik van de geregistreerde dosering. Wel zijn er verschillen in ervaring (totaal aantal geëxposeerde patiënten en patiëntjaren), patiëntvriendelijkheid (injectiefrequentie, infusen), specifieke laag frequente of milde bijwerkingen (infusie reacties, TBC, injectiereacties) en kosten (met name infliximab 5 mg/kg/6-8 weken bij SpA en AP).

Weging van de beschikbare gegevens heeft onder andere geleid tot een oordeel van gelijkwaardigheid van de toentertijd beschikbare TNF remmers adalimumab, etanercept en infliximab bij biological-naïeve RA patiënten door NICE (2010, <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG79/chapter/related-nice-technology-appraisal-guidance>).

Daarnaast heeft de Wetenschappelijke adviesraad van Zorg Instituut Nederland (ZIN) (Herbeoordeling en duiding rituximab, juni 2014) geconcludeerd dat bij RA patiënten na falen van minimaal één TNF remmer alle beschikbare TNF remmers gelijkwaardig zijn. Bij behandeling van de ziekte van Bechterew wordt overigens door NICE mede vanwege minder kosteneffectiviteit gebruik van infliximab bij nieuwe patiënten afgeraden (<http://www.nice.org.uk/guidance/TA143/chapter/1-guidance>). Certolizumab en golimumab worden niet specifiek besproken.

Gelijkwaardigheid van alle TNF remmers bij nieuwe starters aannemelijk. Klinische gegevens (bijvoorbeeld uit BIOBADASER, DREAM) laten wel zien dat, hoewel respons op groepsniveau vergelijkbaar is, het goed mogelijk is dat een individuele patiënt wel op het ene, maar niet op het andere TNF-remmende biological reageert. Onderlinge substitutie van diverse TNF remmer spécialités wordt derhalve afgeraden. Daarom neemt de NVR als standpunt in: “Als een TNF remmer effectief is en geen relevante bijwerkingen veroorzaakt bij een patiënt, mogen niet-medische redenen niet de doorslag geven om dit specifieke biological te switchen naar een andere spécialité, dat wil zeggen naar een andere werkzame stof.”

Plaatsbepaling biosimilar TNF remmers

Als biosimilar worden gedefinieerd die generieke TNF remmers die geregistreerd zijn - of op korte termijn geregistreerd gaan worden - in Nederland binnen bovengenoemde kaders. Het betreft hier biosimilars infliximab (innovator Remicade®, biosimilars Inflectra® en Remisima®) in februari 2015, en van etanercept naar verwachting eind 2015. Inflectra en Remsima zijn identieke producten, maar onder verschillende namen op de markt gebracht. Het Humira (adalimumab)-patent verloopt in 2018 in Europa, hetgeen overigens niet betekent dat Humira-biosimilars op de markt zullen verschijnen. In november 2013 is bijvoorbeeld het patent van rituximab verlopen,

maar er is voornamelijk geen Europees biosimilar registratiedossier beoordeeld. Registratie van biosimilars volgt meestal de indicatie gebieden van het spécialité. Voor registratie van een biosimilar moet tenminste klinisch gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid aangetoond worden voor één indicatie, en tevens vergelijkbare farmacokinetiek. Voor nieuwe patiënten op een biological zal dit betekenen dat gelijkwaardige effecten en veiligheid verwacht mag worden. Voor het omzetten van patiënten die reeds een TNF-remmer gebruiken naar een biosimilar zal dit zeer waarschijnlijk ook het geval zijn. Argumenten vóór klinisch probleemloze substitutie zijn: 1) De eerste Remicade® naar infliximab-bs (Remsima®, Inflectra®) RCT data tonen equivalentie aan (Dae-Hyun Yoo et al, extension Plantera Study, abstract 2014), 2) Sinds 2006 zijn er geen grote problemen met de substitutie van een scala van biosimilars in Nederland vastgesteld (ten minste 16 verschillende biosimilars waaronder groeihormoon en erythropoietine) en 3) De huidige op de markt zijnde spécialité TNF remmers kunnen beschouwd worden als 'biosimilar van zichzelf', gezien het grote aantal geregistreerde en goedgekeurde beperkte product wijzigingen sinds registratie. Voor infliximab zijn er bijvoorbeeld vanaf registratie meer dan 40 kleine wijzigingen in de werkzame stof gedocumenteerd. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000240/WC500050890.pdf .

Specifieke argumenten tegen substitutie zijn mogelijke immunogeniciteit door subtiele verschillen in structuur en glycosylering, naast algemene argumenten tegen substitutie zoals bemoeilijkte traceerbaarheid bij bijwerkingen, verwarring door verschillende verpakkingen, en problemen met verdraagbaarheid van aanwezige hulpstoffen. Definitieve klinische data van gelijkwaardigheid bij substitutie zijn nog niet beschikbaar, maar zijn op middellange termijn te verwachten, bijvoorbeeld vanuit de NORSWITCH studie.

Er zijn een aantal standpunten die mede de veldnorm vormen betreffende vergelijkbaarheid biosimilar TNF remmers.

De NVR biological richtlijn update 2014 stelt: "Wanneer een biological effectief is en geen relevante bijwerkingen veroorzaakt bij een patiënt, mogen niet-medische redenen niet de doorslag geven om dit specifieke biological te switchen."

Het huidige CBG standpunt dat recent werd aangepast stelt dat "Ongecontroleerde uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen moet worden vermeden", en dat "[uitwisseling kan mits een patiënt] adequaat klinisch gemonitord wordt en duidelijke instructies krijgt."

<http://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars>.

Het FMS standpunt tenslotte stelt dat "omzetten/switchen van een biologisch geneesmiddel naar een ander biologisch geneesmiddel of biosimilar bij goed responderende patiënten moet worden vermeden." en dat "switchen alleen onder gecontroleerde omstandigheden en voorwaarden kan plaatsvinden, bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk- of praktijkonderzoek

<http://www.demedischspecialist.nl/onderwerp/biosimilars>.

Context en interpretatie:

Gelijkwaardigheid van de verschillende TNF remmers en hun biosimilars levert kansen op om de (medische) zorgkosten te verlagen bij behoud van kwaliteit van zorg. Een te optimistische interpretatie van de gegevens zou wellicht leiden tot verlies van klinische respons bij patiënten, en eventueel tot méér bijwerkingen. Een te conservatieve houding verlaagt de kansen van toetreding van biosimilars tot de markt en zal leiden tot hogere dan strikt noodzakelijke behandelkosten.

Derhalve neemt de NVR het volgende standpunt in:

"NVR Standpunt vergelijkbaarheid TNF-remmers plaatsbepaling TNF-remmer biosimilars"

1. Bij patiënten bij wie de start van een TNF remmer wordt overwogen geldt voor de geregistreerde TNF remmer - inclusief biosimilar - dat zij gelijkwaardig zijn met betrekking tot te verwachten effectiviteit en bijwerkingen. Derhalve kunnen de toedieningswijze, de toedieningsfrequentie, specifieke patiëntkenmerken en de kosten van de behandeling in de keuze worden betrokken.

2. Als een TNF remmer effectief is en geen relevante bijwerkingen veroorzaakt bij een patiënt, mogen niet-medische redenen niet de doorslag geven om dit specifieke biological te switchen naar een andere spécialité, dat wil zeggen naar een andere werkzame stof.

3. Een innovator TNF remmer kan worden uitgewisseld voor een biosimilar TNF remmer, als voldaan wordt aan de volgende randvoorwaarden:

- a) Er zijn geen signalen dat uitwisseling bij deze specifieke innovator/biosimilar combinatie tot problemen heeft geleid.
- b) De patiënt is van tevoren geïnformeerd.
- c) Er vindt nauwkeurige klinische monitoring plaats van effectiviteit en bijwerkingen, bij voorkeur in onderzoeksverband.
- d) Bij vermindering van effectiviteit of ontstaan van bijwerkingen kan de mogelijkheid worden aangeboden om terug te keren naar de innovator TNF remmer.
- e) In het patiënten of medicatie dossier wordt op detailniveau (product en batch) informatie vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is
- f) Tijdens de langdurige behandeling van de individuele patiënt wordt ernaar gestreefd zo min mogelijk te switchen (zoals bijvoorbeeld bij wisselingen van preferentiebeleid), omdat frequent switchen de beoordeling van de relatie middel en bijwerkingen bemoeilijkt, en ten koste gaat van de traceerbaarheid.

Dit standpunt is goedgekeurd door de Algemene Ledenvergadering op 24 september 2015