

Introductie van biosimilars in een reumatologische praktijk: eerste bevindingen

F.H.J. van den Hoogen¹, L. Tweehuysen²

- ¹ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Sint Maartenskliniek en Radboudumc, Nijmegen
² Arts-onderzoeker, afdeling Reumatologie, Sint Maartenskliniek en Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Prof. dr. F.H.J. van den Hoogen

E-mail: Frank-Reuma.vandenHoogen@radboudumc.nl

Infliximab (Remicade®) is geregistreerd voor de aandoeningen plaque psoriasis, M. Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis (RA), artritis psoriatica (PsA) en spondylartritis (SpA). In februari 2015 is het patent van Remicade verlopen, waardoor andere fabrikanten Remicade kunnen produceren en op de markt mogen brengen als zogenoemde biosimilars. De EMA gebruikt de volgende definitie van een biosimilar: *“A similar biological or ‘biosimilar’ medicine is a biological medicine that is similar to another biological medicine that has already been authorised for use. Biological medicines are medicines that are made by or derived from a biological source, such as a bacterium or yeast. They can consist of relatively small molecules such as human insulin or erythropoietin, or complex molecules such as monoclonal antibodies.”*

Een biosimilar kan toegelaten worden als wordt voldaan aan de volgende voorwaarden: de biosimilar bevat dezelfde werkzame stof als de *innovator biological* (referentiemedicijn) en de biosimilar heeft geen verschil van betekenis met het referentiemedi-

cijn wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. In april 2015 is de eerste biosimilar van Remicade in Nederland toegelaten. Celltrion is de producent, de merknamen zijn Remsima® en Inflectra® en de marketing geschiedt door Mundipharma respectievelijk Hospira. Aangezien de effectiviteit en veiligheid van Remsima/Inflectra en Remicade in wetenschappelijk onderzoek gelijkwaardig zijn gebleken, hebben de vakgroepen reumatologie van de Sint Maartenskliniek en Radboudumc besloten om te kiezen voor die biological of biosimilar, die het goedkoopst werd aangeboden. Dit bleek Remsima te zijn. Alle patiënten met RA, APs en SpA, behandeld met Remicade, werden actief benaderd en om toestemming gevraagd voor de omzetting van Remicade naar Remsima conform de richtlijnen van de beroepsgroep. Medio juli 2015 werden 154 patiënten op beide afdelingen met Remicade® behandeld, 18 (12%) weigerden de omzetting naar Remsima. Na 5 maanden waren van de 136 omgezette patiënten er 23 gestopt met Remsima vanwege ervaren ineffectiviteit (n=14), bijwerkingen (n=7) of infuusreactie (n=2). Slechts bij 2 van de patiënten met ineffectiviteit werd een objectieve artritis van één respectievelijk twee gewrichten vastgesteld. De gemelde bijwerkingen bestonden uit: huidafwijking gelaat en jeuk, griepig gevoel, vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid en tintelingen in het hoofd. Bij 19 van de 23 patiënten werd Remicade hervat, bij 1 patiënt werd gestart met Humira® en bij 1 patiënt met Simponi®. Bij 2 patiënten werd vooralsnog niet met een biological gestart aangezien de ziekteactivi-



teit laag bleef na het staken van Remsima. De conclusie is dat de omzetting van Remicade naar Remsima na 5 maanden niet heeft geleid tot een hoge ziekteactiviteit en/of ernstige bijwerkingen bij patiënten met RA, PsA of SpA in de dagelijkse klinische praktijk. Wel valt het op dat er een aantal patiënten zijn die subjectieve pijn of bijwerkingen melden tijdens de follow-up. Er zijn 4 mogelijke verklaringen voor deze subjectieve pijn of bijwerkingen: 1. Remsima is minder effectief dan Remicade (onwaarschijnlijk omdat in wetenschappelijk onderzoek Remsima net zo effectief is gebleken als Remicade); 2. negatief verwachtingseffect over Remsima (nocebo); 3. klachten die geen relatie hebben met de overstap, worden er wel aan toegewezen (incorrecte causale attributie) en tot slot 4. het natuurlijk beloop van de onderliggende aandoening.

SUMMARY

In april 2015 the first biosimilar for Remicade® (Remsima® /Inflectra®) became available in the Netherlands. From mid July 2015, 154 patients with inflammatory rheumatic diseases treated with Remicade at the departments of rheumatology at Sint Maartenskliniek and Radboudumc Nijmegen were asked to switch from Remicade to Remsima. Eighteen patients (12%) refused and 136 approved the switch. Within 5 months of treatment with Remsima, 23 of the switched

Het is van belang om in de communicatie bij toekomstige omzetting van *innovator* naar biosimilar bij artsen, verpleegkundigen en patiënten aandacht te schenken aan deze verklaringen.

LITERATUUR

1. Jonker-Exler C, Lisman J, Vulto A. Regulering van biosimilars op Europees en nationaal niveau. *Tijdschrift Zorg & Recht in Praktijk* 2015;143:26-31.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. 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 active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20.

patients discontinued Remsima because of lack of efficacy (n=14), side effects (n=7) or an infusion reaction (n=2). Reported side effects included fatigue, headache, itchy red skin of the face, dyspnea and malaise. Only in 2 of the 14 lack of efficacy patients did we observe arthritis in one and respectively two joints. We conclude that switching from Remicade to Remsima did not cause increased disease activity or serious side effects in patients with inflammatory rheumatic disease in our daily rheumatology practice.