

Meer kwaliteit en innovatie dan bij oorspronkelijke preparaten

Ook biosimilars voor kinderen

H. Schellekens, arts en hoogleraar farmaceutische biotechnologie, departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht

De auteur doet onderzoek dat direct en indirect wordt gefinancierd door fabrikanten van referentieproducten en biosimilars. Hij nam deel aan wetenschappelijke bijeenkomsten en publicaties gesteund door fabrikanten van zowel biosimilars als referentieproducten.

Correspondentieadres:
h.schellekens@uu.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

**Biotechnologisch vervaardigde
groeihormonen
zijn zeer veilige producten**

De moderne, biotechnologisch vervaardigde groeihormonen – biosimilars – zijn zeer veilig. Artsen kunnen ze dus gerust voorschrijven, ook aan kinderen. En wat betreft eventuele bijwerkingen hebben de oorspronkelijke producten en de biosimilars hetzelfde risicoprofiel.

De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is van mening dat kinderartsen-endocrinologen het alleenrecht hebben op het klinisch onderzoek, de selectie en het voorschrijven van groeihormonen.¹ Tegelijkertijd spreekt de adviesgroep een banvloek uit over biosimilars, de kopieën van de originele producten die onlangs zijn geïntroduceerd.

Gezien de kosten en de kwetsbaarheid van de betrokken patiëntengroep – kinderen – is het verstandig het voorschrijven van groeihormonen voor te behouden aan specialisten. Een dergelijk recht betekent ook een aantal verantwoordelijkheden en plichten, zoals het kritisch afwegen van alle wetenschappelijke informatie en zorgvuldige communicatie.

Tumorgroei

De moderne biotechnologisch vervaardigde groeihormonen zijn zeer veilige producten. Zoals de meeste andere biotechnologische medicijnen, heeft het groeihormoon geen intrinsieke toxiciteit. Dit in tegenstelling tot klassieke, chemische vervaardigde medicijnen. De bijwerkingen berusten meestal op een overdreven farmacodynamisch effect door niet-fysiologische prikkeling van de receptor

voor groeihormoon. De inductie van diabetes type 2 is een voorbeeld van een dergelijke bijwerking. Theoretisch gezien zou groeihormoon, gezien zijn biologische werking, ook tumorgroei kunnen bevorderen. Uit diverse langdurige studies is deze bijwerking echter niet gebleken. Bijwerkingen als diabetesinductie zijn overigens een klasse-effect, verbonden aan het gebruik van groeihormoon in het algemeen. De oorspronkelijke referentieproducten en biosimilars hebben wat dat betreft hetzelfde risicoprofiel.

Bijwerkingen kunnen ook productgerelateerd zijn, maar dan worden ze per definitie veroorzaakt door onzuiverheden of verontreinigingen. In zijn artikel geeft Noordam als voorbeeld hiervan gevallen van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob veroorzaakt door een besmetting met prionen van natuurlijk groeihormoon gemaakt uit kadaverhypofyses.¹ Deze producten worden echter niet meer gebruikt en een dergelijke besmetting via biotechnologisch bereide producten, inclusief biosimilars, is uitgesloten. Een andere bijwerking gerelateerd aan onzuiverheden is immunogeniciteit. Een voorbeeld daarvan is de hoge antistofvorming die optrad bij de introductie van het eerste referentiepreparaat (Protropin).² Deze verhoogde immunogeniciteit werd waarschijnlijk veroorzaakt door de aanwezigheid van geaggregeerd groeihormoon en/of endotoxinen afkomstig van de *Escherichia coli* waarin het hormoon werd



Eerdere MC-artikelen over biotechnologisch vervaardigde groeihormonen en het voorschrijven van biologicals aan kinderen vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl. Daar staat ook de literatuurlijst.

Biosimilars dwingen de fabrikanten van referentieproducten tot innovatie.

beeld: Santoz

gemaakt. Het probleem is verholpen door de zuiveringsmethode te optimaliseren.³

Openbaar


Biosimilars worden op de Europese markt toegelaten via een procedure die nagenoeg gelijk is aan die van originele biologische producten. De zorgvuldigheid waarmee dat gebeurt, is na te lezen in de uitvoerige *European Public Assessment Reports* (EPAR's) die de Europese regelgever publiceert bij de toelating van elk nieuw medicijn.^{4 5} Deze informatie, specifiek bedoeld voor voorschrijvers, is openbaar. In de EPAR's is ook beschreven dat biosimilar-groeihormonen minstens zo goed zijn gezuiverd als de originele referentiepreparaten en worden onderworpen aan een uitgebreid farmacovigilantieprogramma. Uit eigen onderzoek en dat van anderen blijkt overigens dat de kwaliteit van biosimilars die van de oorspronkelijke preparaten vaak overtreft.⁶ Op zich niet verwonderlijk omdat biosimilars worden gemaakt met eigentijdse technieken, terwijl de makers van de referentiepreparaten om financiële en regulatoire redenen vaak zijn gebonden aan hun oorspronkelijke productiemethoden die inmiddels 25 jaar oud zijn.

Apothekers

Kijkend naar de ons omringende landen, kent alleen Frankrijk een wettelijke regeling die

apothekers verbiedt om zonder toestemming van de behandelend arts biologische medicatie te vervangen door biosimilars. Maar dat geldt slechts voor twee jaar na de introductie ervan – en die termijn is voor biosimilar-groeihormonen thans verstreken.

De EMEA, de meeste nationale registratieautoriteiten en sommige wetenschappelijke verenigingen ontraden echter substitutie met biosimilars zonder overleg met de behandelaar. De reden daarvoor is overigens niet dat er eventueel medische of biologische problemen zijn door de vervanging van biologische therapie, maar om zo nodig precies te kunnen traceren welke patiënt welk product heeft gekregen.

Biosimilars bevorderen daarnaast de concurrentie en kunnen de soms exorbitante prijzen van biotechnologische producten tot normale proporties terugbrengen. Ze stimuleren de oorspronkelijke fabrikanten van referentieproducten bovendien tot innovatie en dwingen hen met verbeterde producten te komen, zoals de gepegyleerde interferons-alfa-2, gepegyleerd filgrastim en hypergeglycosyleerd epoëtine. De komst van de biosimilars is dus goed voor de volksgezondheid. 



SAMENVATTING

- Het besluit van de kinderartsen-endocrinologen om geen biosimilar-groeihormoon voor te schrijven mist wetenschappelijke grond.
- Biosimilars voldoen aan de zeer veeleisende regels van de Europese registratieautoriteit. Het bijwerkingenprofiel van biosimilars en referentie-groeihormoon is vooral gebaseerd op een overdreven pharmacodynamisch effect en daarom identiek.
- Specifieke problemen met biosimilars zijn gezien hun zuiverheid niet te verwachten. De regels en adviezen die substitutie van biosimilars ontraden zonder overleg met de behandelaar zijn bedoeld om de traceerbaarheid te verhogen.
- Biosimilars drukken de kosten van de veelal dure biologische producten en spelen een belangrijke rol in de innovatiecyclus.

Referenties

1. Noordam C. Gerust Groeien. Medisch Contact 2009; 8: 321-4.
2. Fryklund LM, Bierich JR, Ranke MB. Recombinant human growth hormone. Clin Endocrinol Metab 1986; 15 (3): 511-35.
3. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. Nat Rev Drug Discov 2002; 1 (6): 457-62.
4. Valtropin. Summary of product characteristics. Op: www.emea.europa.eu, geraadpleegd op 4-3-2008.
5. Omnitrope. Summary of product characteristics. Op: www.emea.europa.eu, geraadpleegd op 4-3-2008.
6. Schellekens H. The Biosimilar Paradox 2009 submitted.