

# Biologicals

## Stelling 1

A Vervaardigd door of afkomstig van een levend organisme

B Chemische stoffen die aangrijpen op een immunologisch proces

# Biologicals

Insuline is een biological?


A JA

B Nee


# Biologicals

- **Complexe geneesmiddelen**
- **Eiwitten/Enzymen**
- **Monoklonaal antilichaam mab**
- **Complexe bereiding met recombinant DNA techniek**
- **Humaan of dierlijke cellijn(en)**
- **Karakterisering moeilijk**


# Biologicals



Aspirine  
(21 atomen)



Menselijk groeihormoon  
(3000 atomen)



Monoklonaal antilichaam  
(25.000 atomen)

# CHARACTERISATION STUDY MATRIX FOR BIOSIMILARS

## SHAPE / HIGHER-ORDER STRUCTURE

- Circular Dichroism
- X-Ray Structure
- NMR
- Epitope Detection
- Specific Binding

## STRUCTURE / SEQUENCE

- N-and C-terminus
- Amino Acid Analysis
- Peptide Mapping and Sequencing
- Monosaccharide Analysis
- Oligosaccharide Mapping
- Mass Spectrometry
- Disulphide linkage

## IDENTITY

- N-Terminal Sequence
- Peptide Mapping
- Specific Bioassay
- IEF

## ASSAY

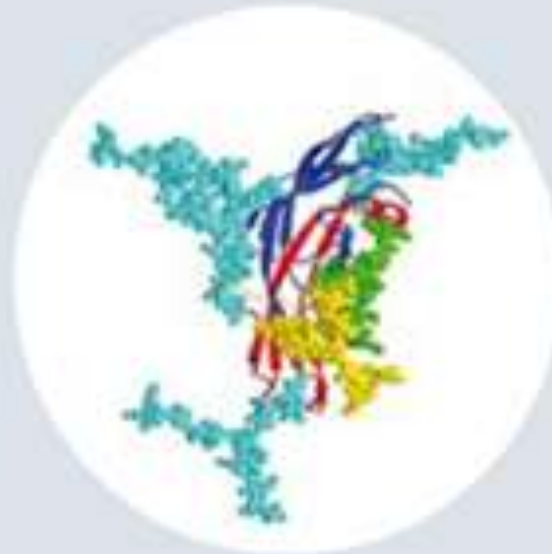
- OD, HPLC, AAA, Biacore, ELISA, IFMA, Bradford, Lowry, Bioassay

## ACTIVITY

- Bioassay in vivo and in vitro
- Specific binding assay

## SIZE

- SE-HPLC (also identity and assay)
- SDS PAGE / Bioanalyser
- AUC
- AF4
- LLS



## PURITY

- RP-HPLC
- SE-HPLC
- Peptide mapping
- SDS-PAGE
- Field Flow Fractionation
- Elica (HCP)
- Immunolect
- DNA assay
- LAL test
- Virus test

## SURFACE CHARGE

- IEF
- GZE
- IEX-HPLC
- IGE280
- Chromatofocusing

## CARBOHYDRATE ANALYSIS

- ESI-MS (whole molecule)
- MALDI-TOF (released carboh.)
- Separation of labelled released carbohydrates (2-AA, 2-AB)

Figure 1

# Biologicals

Welke biologicals kent u?

# Ind

Geneesmiddel	Indicatie	Goedgekeurd In de VS
Insuline (Iletin ®)	diabetes mellitus	1923
Somatotropine (Nutropin®)	groeihormoondeficiëntie	1985
Muromonab (Orthoclone OKT3®)	afstoting orgaantransplantatie	1986
Epoetin (Epoen®)	anemie bij nierfalen	1989
Interferon beta (Avonex®)	multiple sclerose	1996
Alteplase (Activase®)	herseneninfarct	1996
Rituximab (Rituxin®)	B-cel lymfoom (maligniteit), reumatoïde artritis	1997, 2006
Trastuzumab (Herceptin®)	borstkanker	1998
Infliximab (Remicade®)	ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis, ziekte van Bechterew, psoriasis, psoriatische artritis	1998, 1999, 2004, 2005
Etanercept (Enbrel®)	reuma, psoriatische artritis, psoriasis	1998, 2002, 2004
Anakinra (Kineret®)	reumatoïde artritis	2001
Adalimumab (Humira®)	reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, ziekte van Bechterew	2002, 2007
Alefacept (Amevive®)	psoriasis	2003
Efalizumab (Raptiva®)	psoriasis	2003
Omalizumab (Xolair®)	astma	2003
Abatacept (Orencia®)	reumatoïde artritis	2005
Bevacizumab (Avastin ®)	Gemetastaseerd colon-of rectumcarcinoom (off-label: maculadegeneratie)	2005
Panitimumab (Vectibix®)	rectum- en colonkanker	2006
Ranibizumab (Lucentis®)	maculadegeneratie	2006
Eculizumab (Soliris®)	Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie	2007

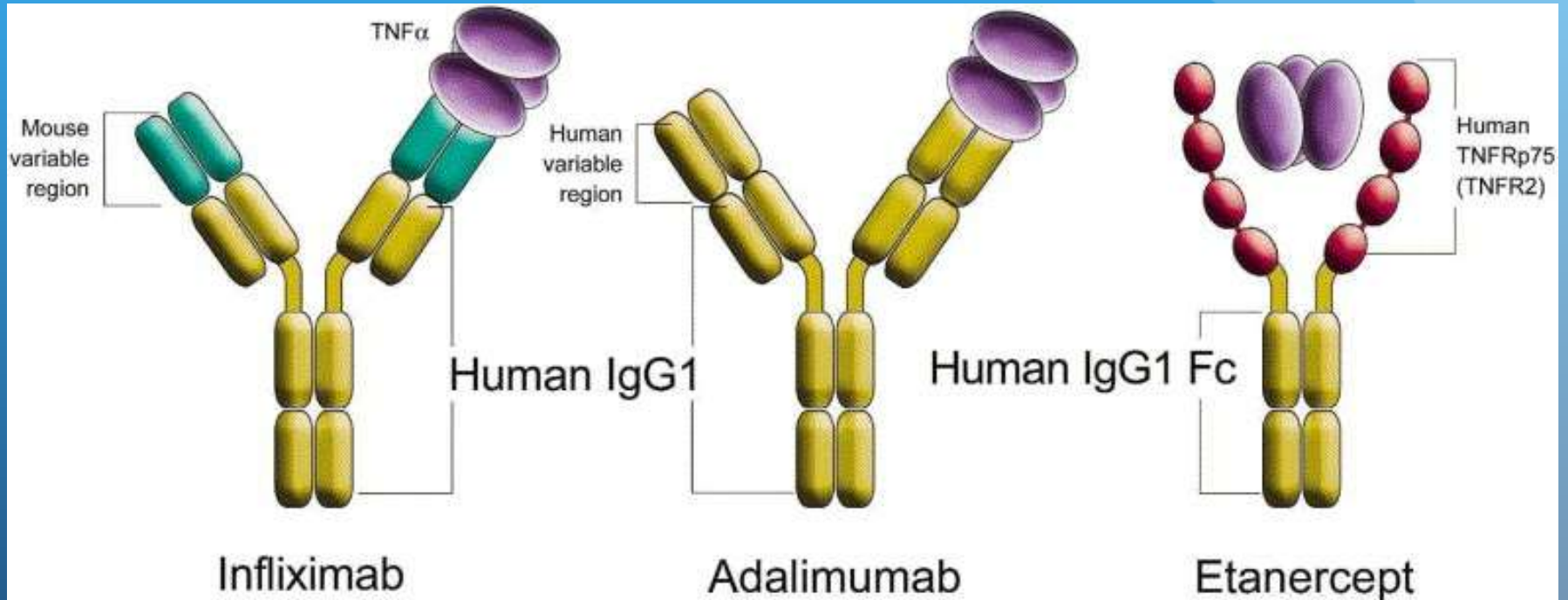
## Biosimilars in ontwikkeling

Sales in miljoen dollars

Naam	INN	Vergunninghouder (Europa)	Jaar van patentverlies (Europa)	Omzet	Aantal biosimilars in ontwikkeling
Rituxan / Mabthera	rituximab	Roche	2013	6449,9	22
Enbrel	etanercept	Pfizer	2015	7973,0	17
Neupogen	filgrastim	Amgen	Verlopen	1260,0	14
Neulasta	pelfilgrastim	Amgen	2015	4092,0	12
Epogen	epoetin alfa	Amgen	Verlopen	3403,0	10
Herceptin	trastuzumab	Roche	2014 (GB) 2015	6150,0	9
Avastin	bevacizumab	Roche	2022	5543,1	8
Aranesp	darbepoëtime	Amgen	2016	2703,5	7
Humira	adalimumab	Abbvie	2018	9265,0	7
NovoSeven	geactiveerd eptacog alfa	Novo Nordisk	Verlopen	1542,0	5



# Antilichamen (2x)

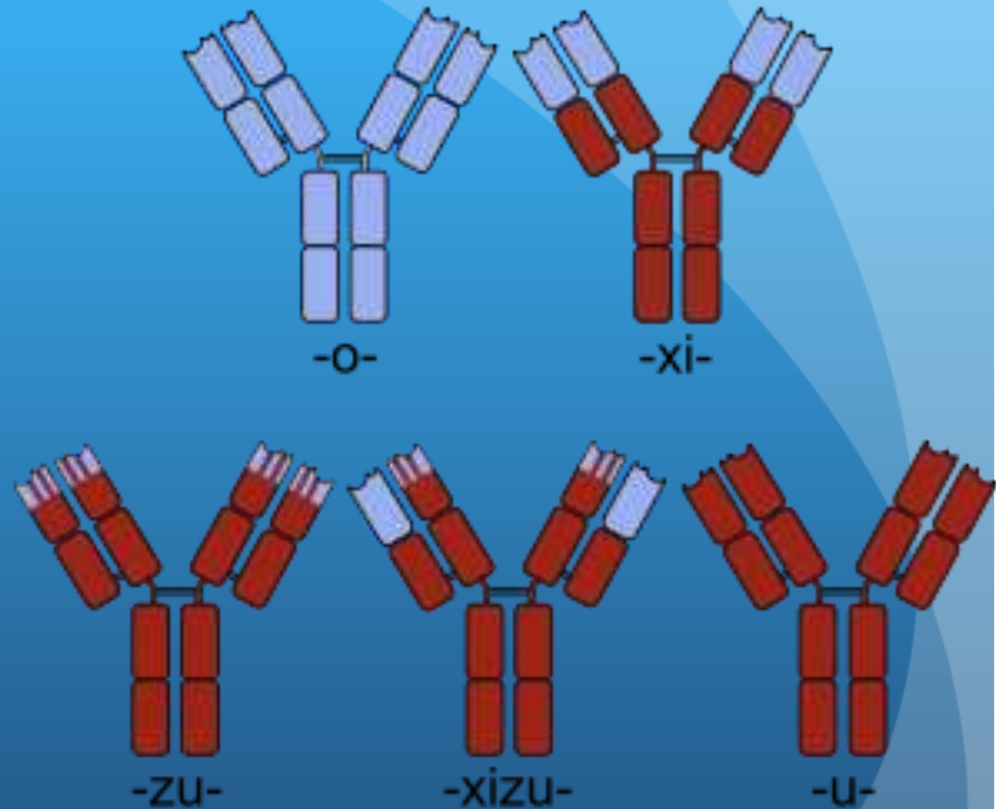


-imab	muis
-mumab	humaan
-zumab	konijn
-Xi..	Chimeer

Blauw: Humaan

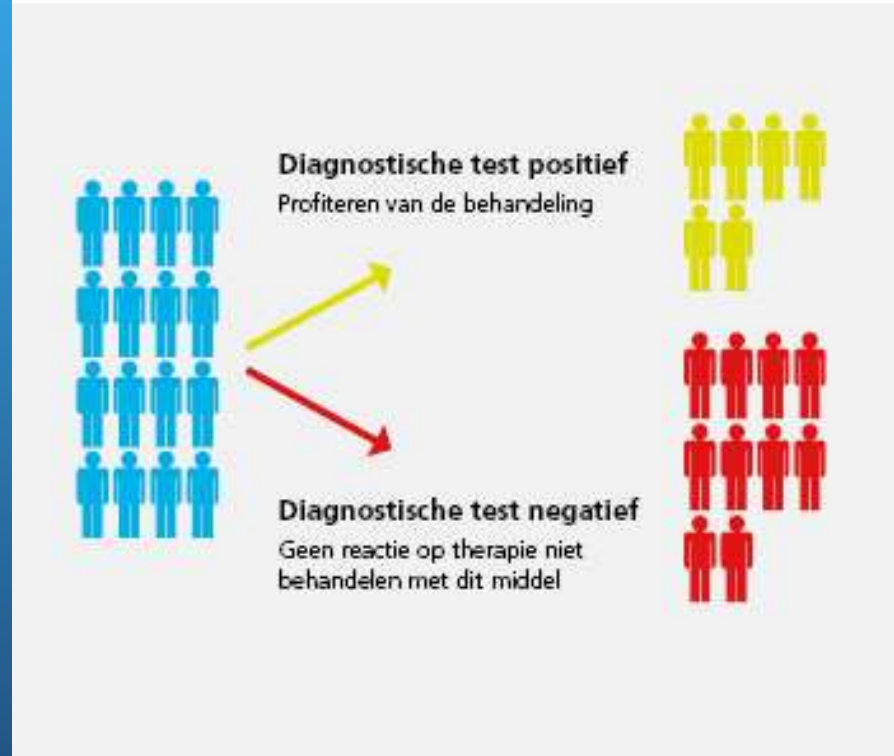
Bruin: Niet humaan

Van belang voor antilichaam vorming!



# Te verwachten ontwikkelingen

## Gepersonaliseerde geneeskunde: Toekomstvisie



# Diagnostische test

## Mammacarcinoom:

- Bepaling Her2 Neu expressie op de tumor
- Indien aanwezig inzetten Herceptin (trastuzumab)

## Colon carcinoom:

- Bepalen overexpressie EGFR en K-ras mutatie (30-50%)
- Indicatie panitimumab indien overexpressie EGFR en K-ras Wild type

# Te verwachten ontwikkelingen

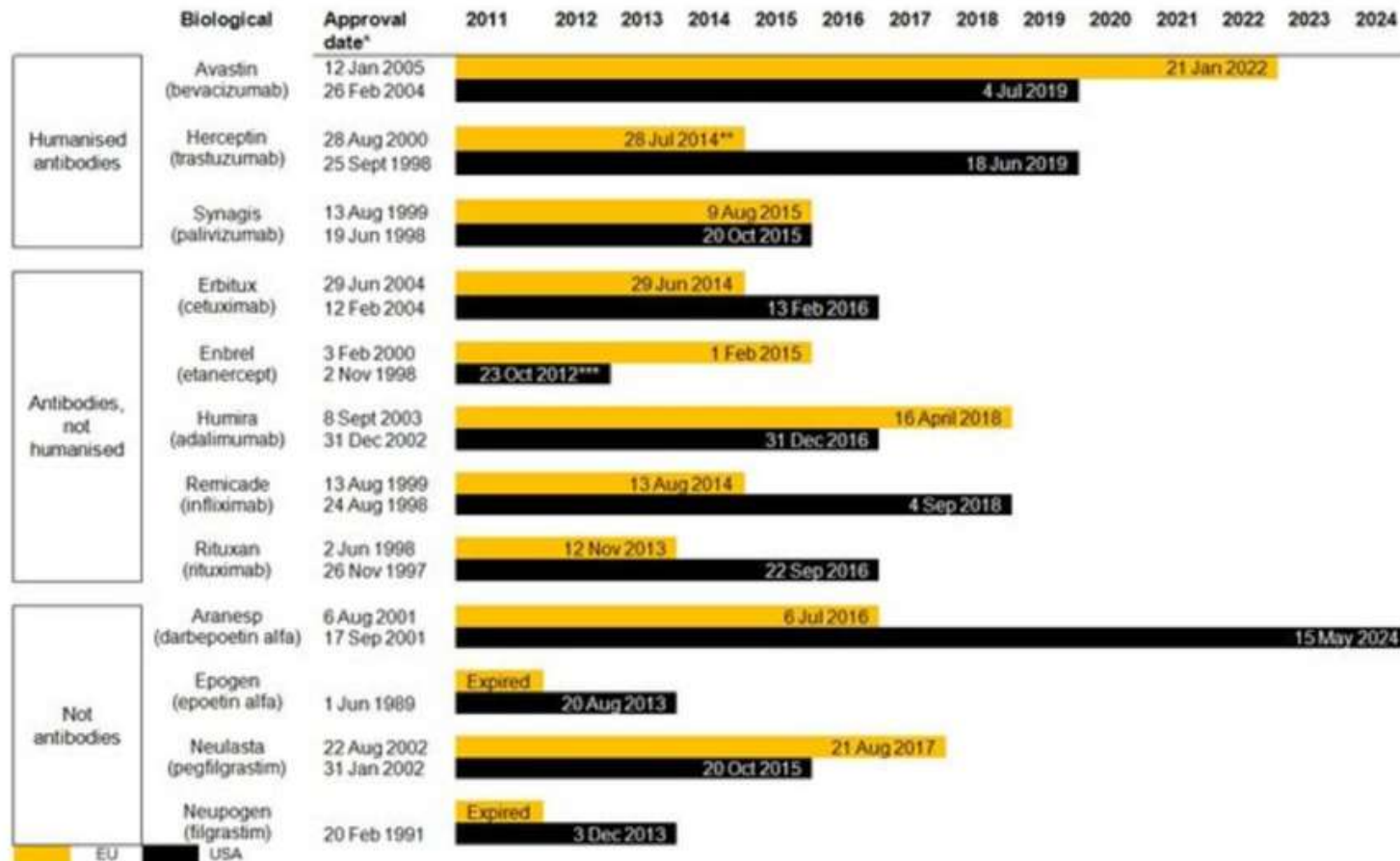
## Spiegelbepalingen:

- Geneesmiddel (infiximab)
  - Vaststellen therapeutische dalspiegels
  - Aanpassen dosering/interval op geleide van spiegel
  - Switch naar ander biological
- Antilichamen tegen biological
  - Aantonen aanwezigheid
  - Voorspellend voor verminderde werkzaamheid?

Te verwachten ontwikkelingen

**Biosimilars**

# Patentverloop biologicals



\* EU provides 10 years of data exclusivity, US BPCI Act provides 12 years exclusivity

\*\* In the UK. Other major EU markets follow on 28 August 2015.

\*\*\* Aqueous formulation patent runs until 2023, but dry powder biosimilar possible.

# Kosten en vergoeding

Overheveling specialistische farmaceutische zorg per 1-1-2012:

- 2012 TNF-alfa remmers (biologicals)
- 2013 Orale cytostatica, groeihormoon
- 2014 geen uitbreiding
- Levering door ziekenhuisapothek
- Verantwoordelijkheid medicatiebewaking
- Budget afspraken met zorgverzekeraar



# Biosimilars

- Nagemaakte biologicals
- Gelijksoortige effectiviteit en veiligheid
- Biosimilar is gelijkende maar niet identieke stof

# Biosimilars

Speciale registratie procedure:

- Alleen bioequivalentie aantonen niet voldoende
- Extra onderzoeken klinisch en toxicologisch profiel per biological vastgesteld (comparable exercise)
- Bijwerkingen kunnen verschillen
- Niet alle indicatie hoeven te worden onderzocht
- Na toelating ook post-authorisation safety studies (PASS)
- Farmacovigilantie vraagt traceerbaarheid en registratie van patiënt, merknaam en batchnummer
- Ontwikkeling €60-200 miljoen vs € 1,6-2,4 regulier generiek gnm

# Biosimilars

- Niet uitwisselbaar!
- Omzetten vermijden
- Voorschrijven op MERKNAAM
- Preferentiebeleid/voorkeursbeleid?  
Overheveling naar DOT

# Biologicals

**Wat is de omzet in 2012  
in het Elkerliek ziekenhuis?**

# Overheveling

2011: Dure middelen €3,2 miljoen

2012: Dure middelen €4 miljoen

TNF-alfa remmers €4 miljoen

2013: Dure middelen €4,2 miljoen

TNF-alfa remmers €4 miljoen

Orale cytostatica €1 miljoen

# Kosten en vergoeding

Kosten per patiënt per jaar:

- Humira (RA) ca €14.000
- Avastin (Colon ca) ca €33.000(1950/3 weken)
- Remicade (Crohn) ca €13.500
- Stelara (Psoriasis) ca €15.000
- Tysabri(Multiple sclerose) ca 20.000

# Kosten en vergoeding

- Uitgangspunt ca €10.000 per patiënt per jaar
- Beleidsregel Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg
- Vergoeding vastgesteld per indicatie (bijlage 5)
  - Volledig
  - 80% vergoeding (oude regeling dure gnm)

# Bewaking en Verstrekking

- Toediening in ziekenhuis
- Orale middelen ook geleverd door ziekenhuisapotheek  
Poliklinische apotheek medio 2014
- Medicatiebewaking door ziekenhuisapotheek en openbare apotheek
- Gegevens worden gefaxt naar stadsapotheek (indien toestemming van de patiënt)



# Take home message

- Biologicals worden ingezet bij een groot aantal indicaties
- Spiegelbepalingen in ontwikkeling
- Diagnostische testen voorafgaand aan therapie
- Biosimilars komen eraan  
Bijwerkingen kunnen afwijken
- Kostbare geneesmiddelen
- Verstrekt(en bewaakt) via ziekenhuisapotheek