



## **Door marktwerking met biosimilars gaan de geneesmiddelprijzen omlaag**

Dr. Arnold G. Vulto FCP, Ziekenhuisapotheker / Farmacoloog  
Hoogleraar Ziekenhuisfarmacie & Praktische Farmacotherapie

ErasmusMC Rotterdam

Honoraire Hoogleraar KU Leuven

[a.vulto@gmail.com](mailto:a.vulto@gmail.com)

# Conflict of interest



- I declare no personal financial interest in any pharmaceutical business
- I entertain friendly relationships with all innovative and generic / biosimilar companies (AbbVie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, EGA, Mundipharma, Pfizer/Hospira, Roche, Novartis/Sandoz)
- My employer – Erasmus University Medical Center - receives any honoraria (advisory boards, speakers honoraria) if they let me speak at scientific or commercial meetings.
- As a co-founder I have a societal – but not financial - interest in
  - The Generics & Biosimilar Initiative (GaBI)
  - Biosimilars Initiative The Netherlands (IBN)(chair)
  - KU Leuven MABEL research fund (principal investigator)

## For background



- [www.gabionline.net](http://www.gabionline.net)
- [www.gabi-journal.net](http://www.gabi-journal.net)

- [www.biosimilars-nederland.nl](http://www.biosimilars-nederland.nl)

- [www.pharm.kuleuven.be/clinpharmacotherapy/mabel](http://www.pharm.kuleuven.be/clinpharmacotherapy/mabel)

## Mijn persoonlijke motivatie als ziekenhuisapotheker

A decorative horizontal line consisting of a series of small, light blue squares arranged in a grid pattern, spanning the width of the slide.

Mijn drijfveer is een optimale behandeling van patiënten tegen aanvaardbare kosten.

Wetenschap verschaft ons de best mogelijke beschrijving van onze wereld (*NRC 11/11/2016*).

Het zijn emoties die dat beeld verstoren.

# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Voorbeeld: rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

## Leerdoelen: wat ik me u ga bespreken

- Wat zijn verschillen tussen generieke middelen en biosimilars
- Variabiliteit is een intrinsieke eigenschap van biologische geneesmiddelen
- Biosimilars volgen een ander registratietraject dan generieke geneesmiddelen
- Grondbeginselen van biosimilar-ontwikkeling en – beoordeling
- Drie klassen van biosimilars
- Er is discussie over uitwisselbaarheid en extrapolatie van indicaties
- Acceptatie en toepassing vereisen samenwerking van alle betrokkenen

## De medicijnkeuzes van een dokter

---

- Een merkproduct
  - Chemisch of biologisch, duur tot extreem duur
- Een merkloos product
  - Generiek chemisch geneesmiddel, identieke kopie van een origineel; kosten: een fractie van het origineel
- En nu ook een 3<sup>e</sup> ontwikkelroute: *biosimilars*; van een bestaand biologisch geneesmiddel naar een variant van dat middel

## Keuzes bij voorschrijven geneesmiddelen

---

- Innovatieve merkgeneesmiddelen: van idee naar therapie
  - 2015: in NL 2,2 miljard Euro (af fabriek; IMS)\*
  - Kosten stijgen op dit moment met 15% per jaar\*
- Generieke geneesmiddelen: van bestaand merk-middel naar identiek merkloos kopie-geneesmiddel
  - Kosten stabiel laag 10% of minder dan origineel; bodem bereikt
- Een biosimilar
  - Generieke versie van een biologisch geneesmiddel, vrijwel identieke kopie; kosten <50% van het origineel



# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

# Waarom zijn biosimilars interessant?

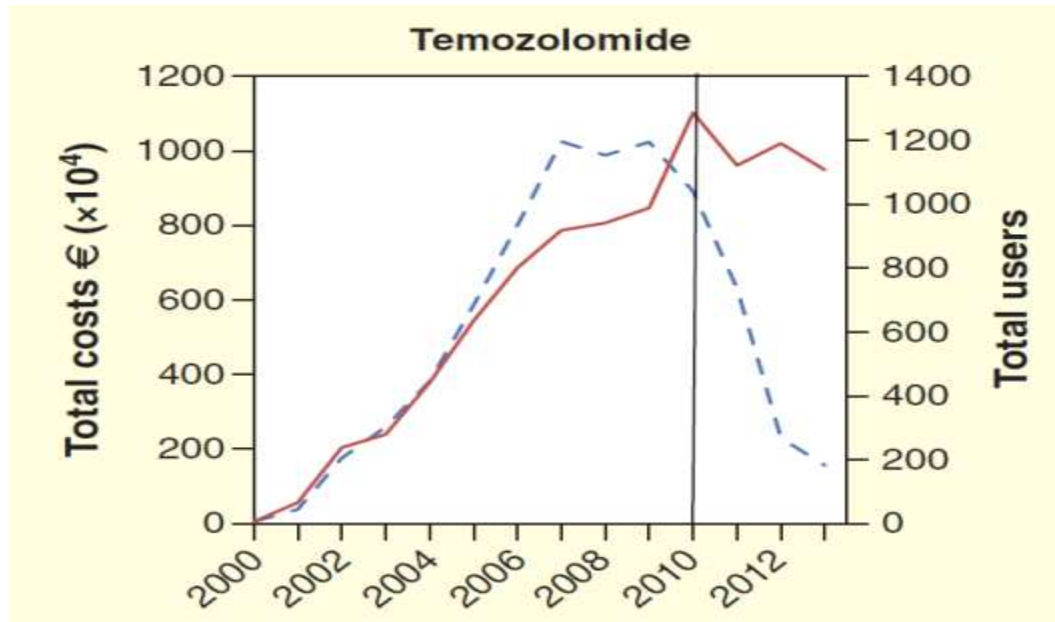
- Marktexclusiviteit leidt tot (extreem) hoge prijzen voor innovatieve geneesmiddelen
- Na verlopen van exclusiviteit brengen biosimilars marktwerking op gang
- Marktwerking leidt tot lagere prijzen en een betere toegankelijkheid tot die middelen
- Voor generieke geneesmiddelen is dat een eclatant succes



# Markteffecten van generieke geneesmiddelen

- 3 categorieën
  1. Aantal gebruikers neemt toe; totale kosten dalen
  2. Aantal gebruikers stabiliseert; kosten dalen
  3. Aantal gebruikers daalt; totale kosten dalen nog sneller

# Voorbeeld temozolomide generieke besparing in NL



*2010: generiek komt op de markt*

*Rode lijn: aantal gebruikers (rechts)*

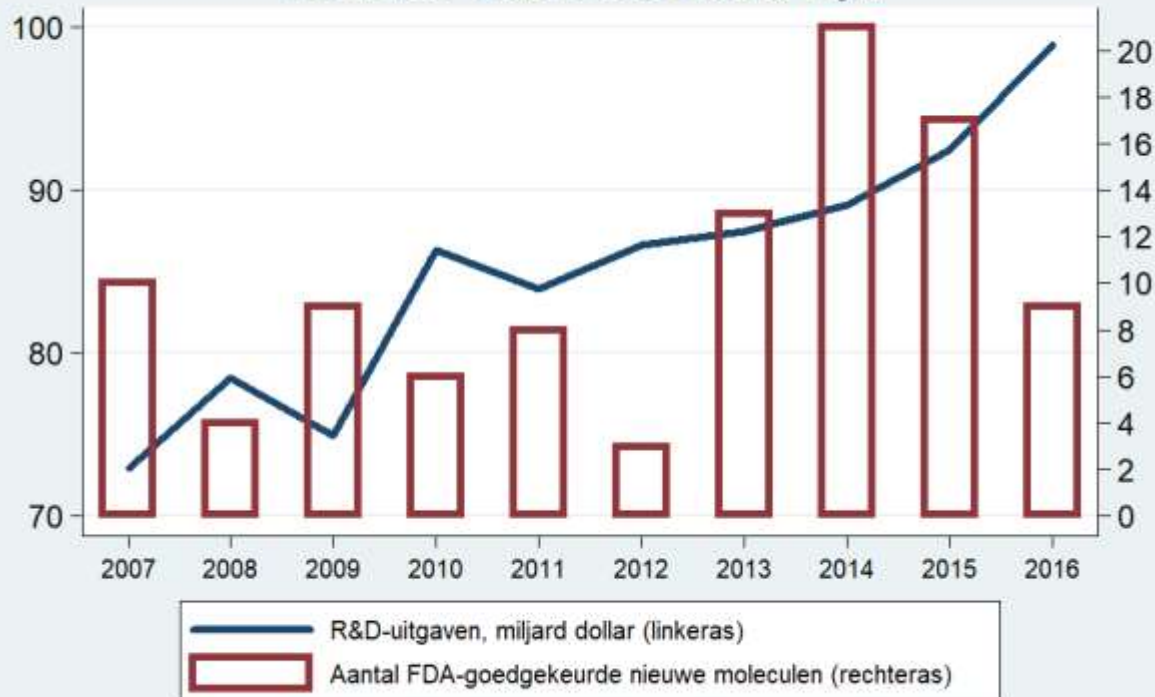
*Bauwe stippellijn: kosten (links)*

*(Dylst, Vulto & Simoens, 2015)*

- Ik zie een onhoudbare stijging in geneesmiddelenkosten optreden
- Een terugblik naar lezing Dr. Marc Pomp (Januari 2018)

# Hoge R&D uitgaven leveren maar toch weinig “nieuwe moleculen” op

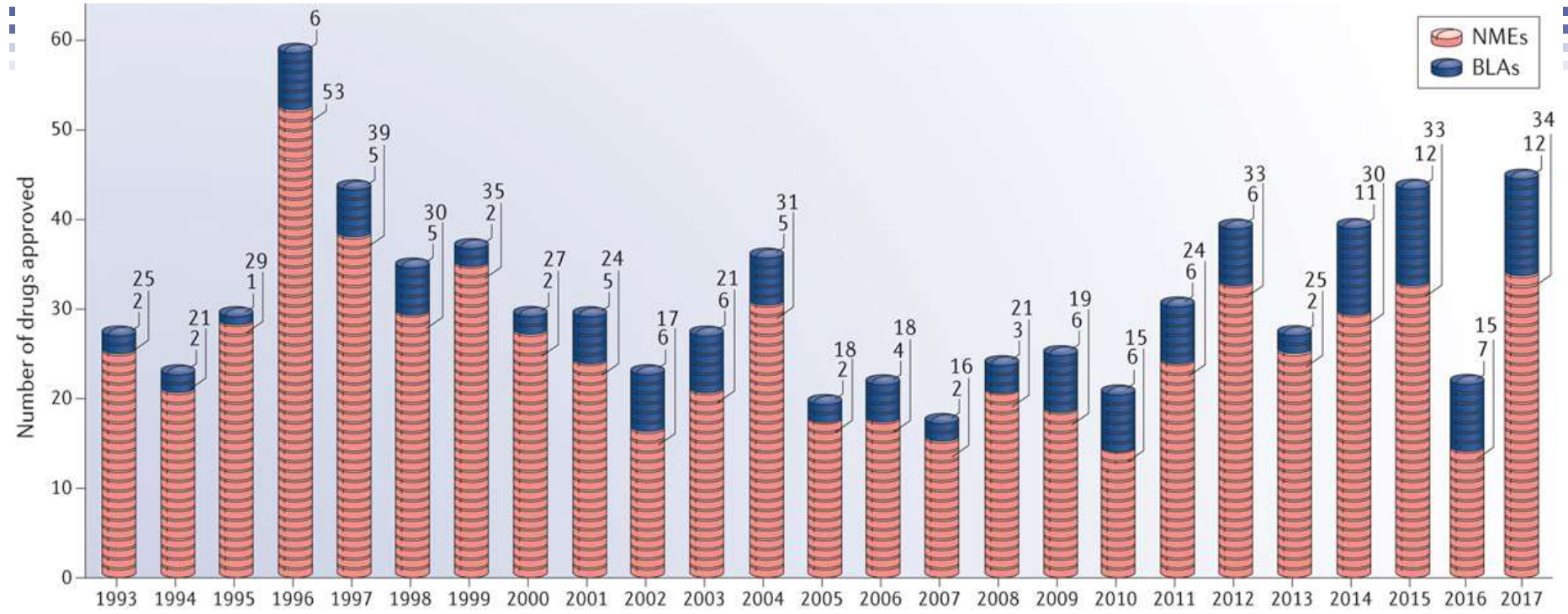
Totaal 18 bedrijven uit de top-20  
waarvoor data beschikbaar zijn\*



\*Voor Boehringer en Takeda zijn in Compustat geen gegevens beschikbaar

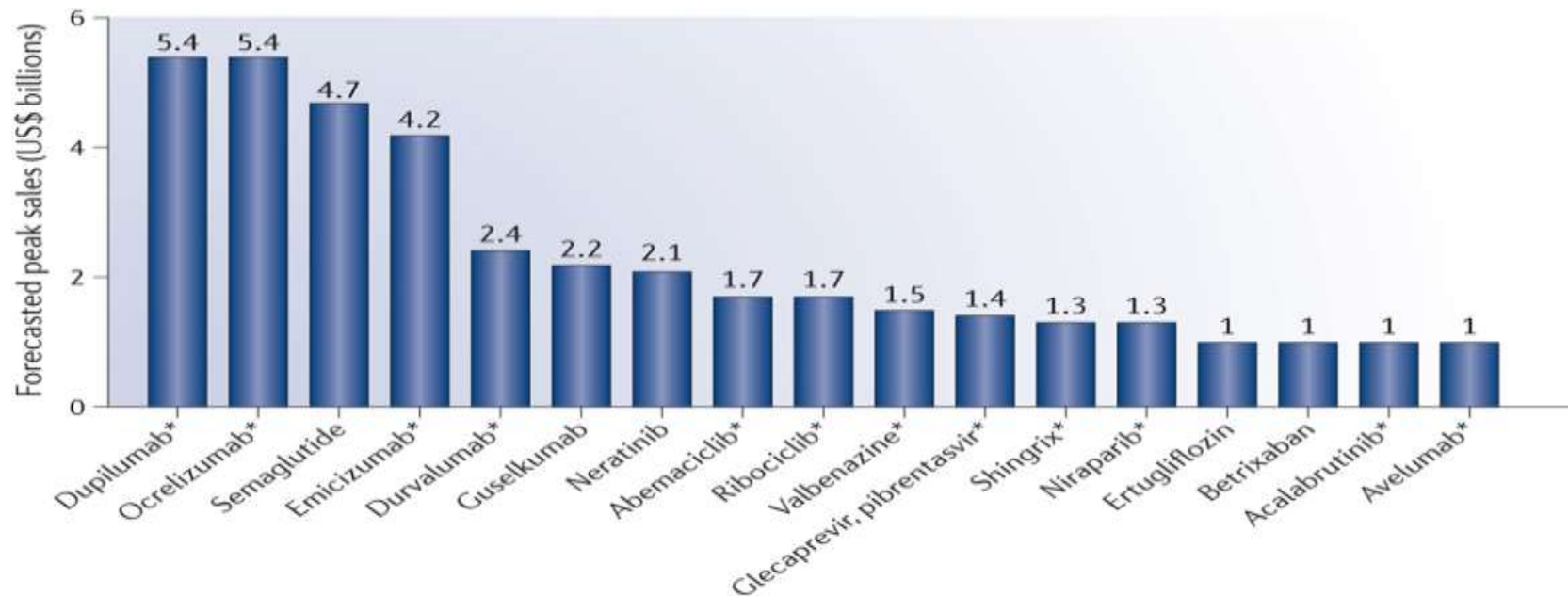
Company Name	Total 2006-2016
ALLERGAN PLC	0
AMGEN INC	5
ASTRAZENECA PLC	5
BAYER AG	5
BIOGEN INC	4
BRISTOL-MYERS SQ	5
CELGENE CORP	2
GILEAD SCIENCES	6
GLAXOSMITHKLINE	13
JOHNSON & JOHNSO	2
LILLY (ELI) & CO	6
MERCK & CO	7
NOVARTIS AG	12
NOVO NORDISK A/S	2
PFIZER INC	6
ROCHE HOLDING AG	2
SANOFI	4
<b>total</b>	<b>100</b>

# FDA new drug approvals 1993–2017



# 2017 approved blockbusters forecast 2023

## 40 billion dollars extra worldwide cost each year







Average peak sales per NTD (\$ billions)	1.3	1.2	2.3	1.0	1.5	1.3	1.3	0.9	0.4	0.7	1.1	1.3	0.9	1.4	1.4	1.1	1.1	0.9	$\phi = \$1.2$ billion
Median peak sales per NTD (\$ billions)	0.5	0.7	0.9	0.3	0.7	0.6	0.8	0.5	0.3	0.3	0.4	0.5	0.3	0.6	0.4	0.5	0.7	0.5	$\phi = \$0.5$ billion

Figure 1 | FDA drug approvals and projected aggregated peak sales: 2000–2017. The graph shows the number and aggregate projected peak worldwide annual sales values of new therapeutic drugs (NTDs) by year of

FDA approval. All values are inflation-adjusted to 2017. Because of rounding, not all numbers add up to the totals shown. Sources: EvaluatePharma; FDA; Boston Consulting Group analysis.

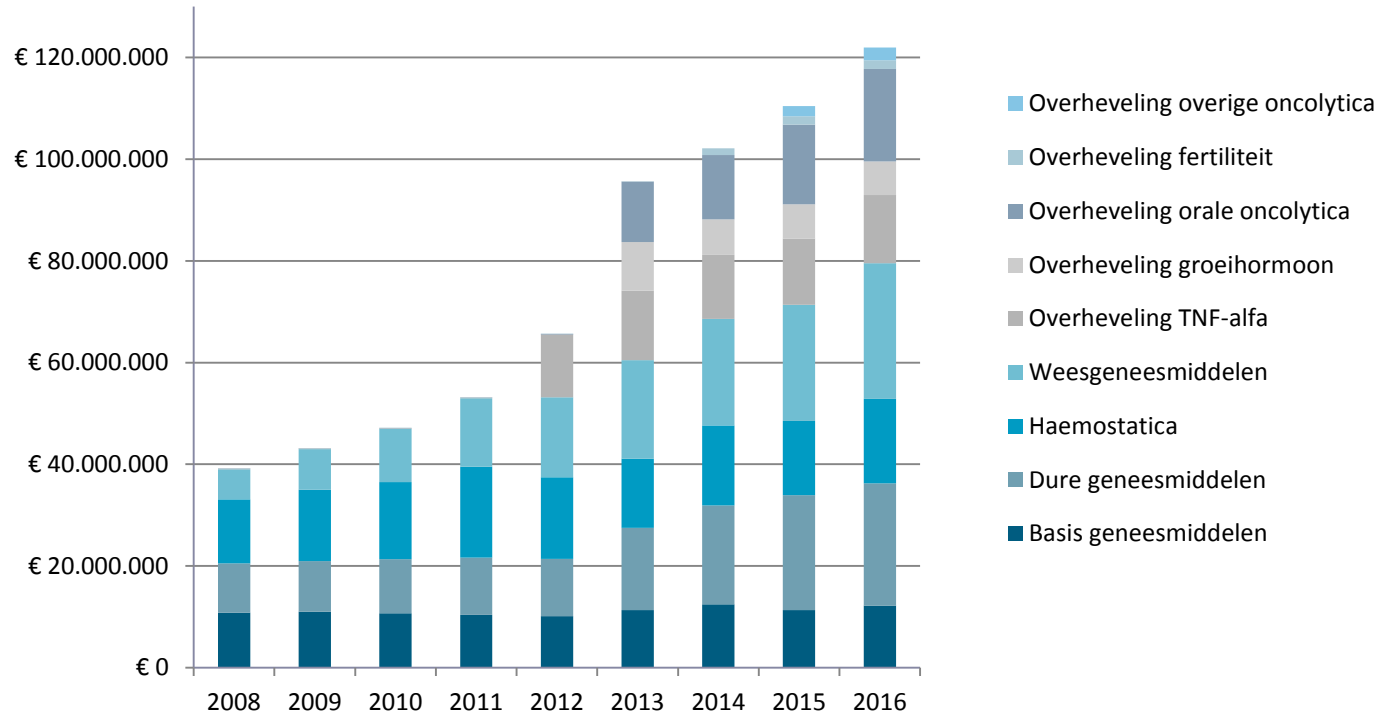
## 2015 top 10 worldwide sales of biologicals (US\$ billion)

Product	Sales 2015 (vs 2014)	Company	Patent expiration	
			EU	US
1. Adalimumab	14.3 (+12%)	AbbVie/Eisai	2018	2016
2. Etanercept	9.0 (+2%)	Amgen/Pfizer	<b>2015</b>	2028
3. Infliximab	8.9 (-9%)	J&J/MSD	<b>2015</b>	2018
4. Insulin glargine	7.2 (+6%)	Sanofi	<b>2014</b>	<b>2014</b>
5. Rituximab	7.1 (+4%)	Roche	<b>2013</b>	2016
6. Bevacizumab	6.8 (+6%)	Roche	2022 ??	2019
7. Trastuzumab	6.6 (+6%)	Roche	<b>2014</b>	2019
8. Pegfilgrastim	4.8 (+5%)	Amgen	<b>2017</b>	<b>2015</b>
9. Aflibercept	4.1 (+47%)	Regeneron/Bayer	2022	2023
10. Ranibizumab	3.6 (-13%)	Roche/Novartis	2022 ?	2020 ?

# Het geneesmiddelenbudget explodeert

- Geneesmiddeluitgaven €5,86 miljard (2014)
  - Buiten ziekenhuis: € 4,33 miljard (2014; groei ca. 3% / year)\*
  - In ziekenhuis: € 1,53 miljard (2013; groei: 3-5% / year)\*
- Effectieve besparingsmogelijkheid
  - Generieke geneesmiddelen; eclatant succes
- Onderbenutte besparingsmogelijkheid:
  - Biosimilars: opname is teleurstellend

## Ontwikkeling geneesmiddelenkosten van een academisch ziekenhuis





Nederlandse  
Zorgautoriteit



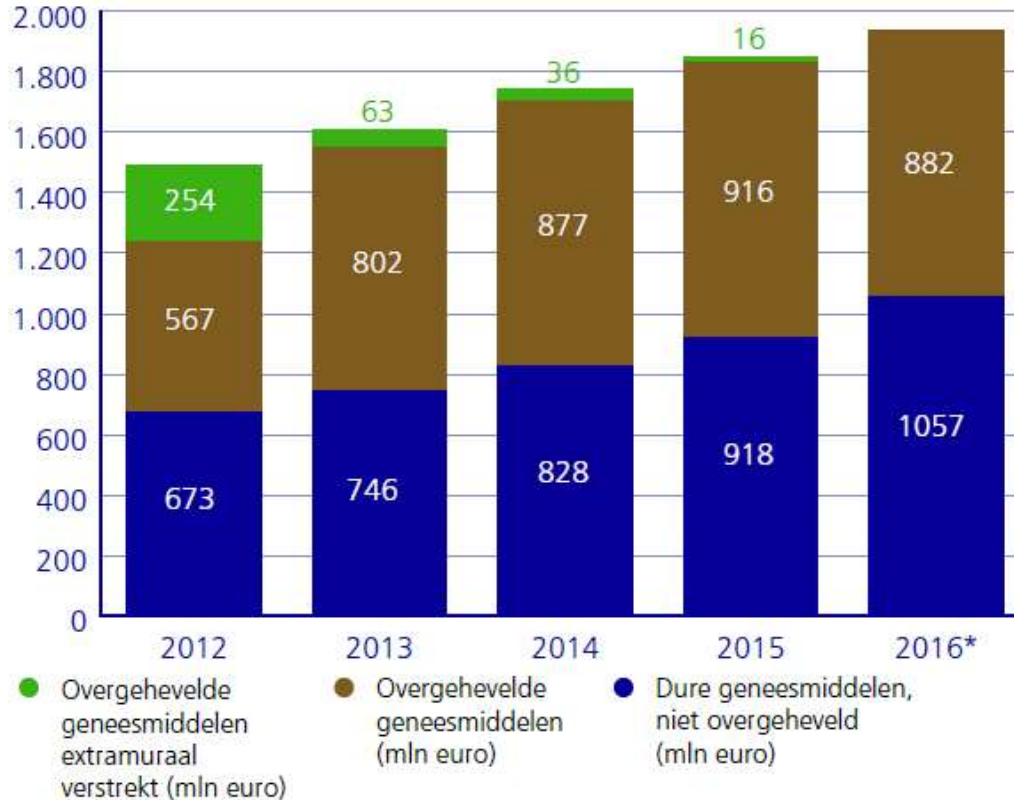
## De stand van het land 2016

Monitor

# Geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg



Figuur 1 Totale uitgaven dure geneesmiddelen 2012-2016



- Totale uitgaven medisch specialistische zorg (2016): 23 miljard €
- Waarvan dure geneesmiddelen: 2 miljard € (=8,4%)
- Kosten stijgen per jaar 6,7% (vooral door nieuwe, dure middelen)

## Uitgaven per geneesmiddel

In onderstaande tabellen is een ranking gegeven van de uitgaven aan dure geneesmiddelen per werkzame stof en per werkzame stof per patiënt over het jaar 2016.

Tabel 5 Top 25 geneesmiddelen op basis van totale uitgaven 2016\*

Rang 2016 (2015)	Werkzame stof	Groep	Totale uitgaven €1.000
1 (1)	Adalimumab	TNF-alfaremmers (anti-reumatica)	214.529
2 (3)	Etanercept	TNF-alfaremmers (anti-reumatica)	142.184
3 (2)	Infliximab	TNF-alfaremmers (anti-reumatica)	138.518
4 (4)	Trastuzumab	Oncolytica	76.613
5 (8)	Lenalidomide	Oncolytica	64.408
6 (5)	Rituximab	Oncolytica	62.746
7 (7)	Bevacizumab	Oncolytica	57.723
8 (6)	Alglucosidase alfa	Stofwisselingsziekten	55.985
9 (15)	Enzalutamide	Oncolytica	51.954

Rang 2016 (2015)	Werkzame stof	Groep	Totale uitgaven €1.000
10 (9)	Immunoglobuline i.v.	Immunoglobuline	42.908
11 (87)	Nivolumab	Oncolytica	41.713
12 (24)	Aflibercept	Oogziekten	39.918
13 (11)	Advate	Stollingsfactoren	38.019
14 (12)	Imatinib	Oncolytica	36.902
15 (10)	Somatropine	Groeihormonen	36.659
16 (13)	Pemetrexed	Oncolytica	31.933
17 (14)	Ustekinumab	Overig anti-reumatica	31.901
18 (16)	Eculizumab	Overig	31.890
19 (85)	Pembrolizumab	Oncolytica	28.224
20 (17)	Bortezomib	Oncolytica	26.376
21 (19)	Kogenate Bayer	Stollingsfactoren	25.983
22 (21)	Tocilizumab	Overig anti-reumatica	24.332
23 (35)	Pertuzumab	Oncolytica	24.094
24 (22)	Golimumab	TNF-alfaremmers (anti-reumatica)	23.278
25 (23)	Everolimus	Oncolytica	22.616

# NZA Monitor Dure Geneesmiddelen December 2017

Stofnaam	Merknaam	Uitgaven NL 2016 (M€)	Expiratie Exclusiviteit
adalimumab	Humira	215	Oktober 2018
etanerept	Enbrel	142	vrij
Infliximab	Remicade	139	vrij
trastuzumab	Herceptin	77	vrij
Rituximab	MabThera	63	Vrij
Bevacizumab	Avastin	58	2022 of eerder
totaal		695	



## Effect aflopen marktexclusiviteit

- Imatinib (Glivec®), 2016 37 M€): ca. 90% reductie inkoopprijs
- Biologische middelen in 2016 totaal ca. 700 M€
  - Door marktwerking vanaf 40 - 60% minder uitgaven
  - Straks (na 2018) ca. 1 miljoen € besparing per dag
- 3 Oncologische middelen in 2016 totaal ca. 200 M€
  - Potentiele besparing t.z.t. 100 M€ of meer per jaar

## Maar.....

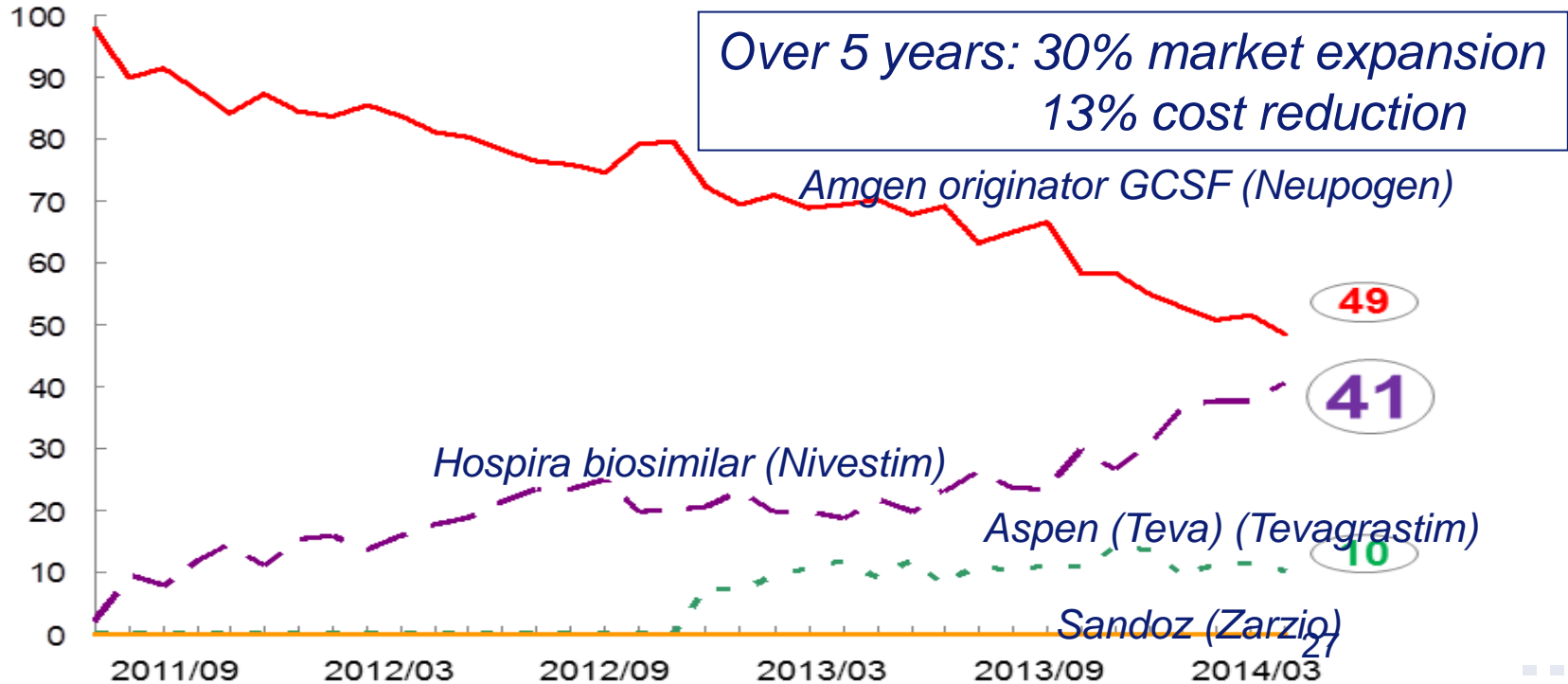
---

- Er kunnen ook andere markteffecten optreden:
  - Door toegenomen gebruik meer gebruikers
  - Verschuiving naar nieuwere, duurdere middelen

# Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF - filgrastim) in Australia (bron: IMS 2014)

Short-Acting GCSF market in Australia  
Volume share, %

Share in  
2014, %



## Mits..... De neuzen dezelfde kant op staan

---

- Bij voorschrijvende artsen
- Bij afleverende apotheken
- Bij zorginstellingen
- Bij patiënten
- Bij verzekeraars

De science is in orde

Maar nu nog de emotie

en “*what’s in it for me*” (wie wordt er wijzer van; omkeren van de last)

## Schatting van biosimilars in research (2016; IMS)

	Laat klinisch	Vroeg klinisch	Pre-klinisch	totaal
Adalimumab	6	4	3	13
Etanercept	4		4	8
Infliximab	4	1	2	7
rituximab	4	2	2	8

# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

## Wat zijn biosimilars?

- Biosimilars zijn *versies* van innovatieve biologische geneesmiddelen, die zijn gemaakt nadat de marktexclusiviteit van het innovatieve produkt is verlopen.
- Biosimilars worden door het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) beoordeeld op kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid.
- Omdat het biologische producten zijn, zijn zij niet identiek maar sterk gelijkend (*similar*)
- Zij worden tot de markt toegelaten als vaststaat dat evt. verschillen met het referentieproduct geen gevolgen van betekenis zullen hebben voor patiënten

# Wat is het verschil met generieke geneesmiddelen?

## Generiek middel

- Laag molecuulgewicht
- Productie chemisch
- Zuiver product (>99%)
- Identieke batches
- Laag immunogeen
- Relatief eenvoudige structuur
- Goed te karakteriseren
- Test: bioequivalentie

## Biosimilar

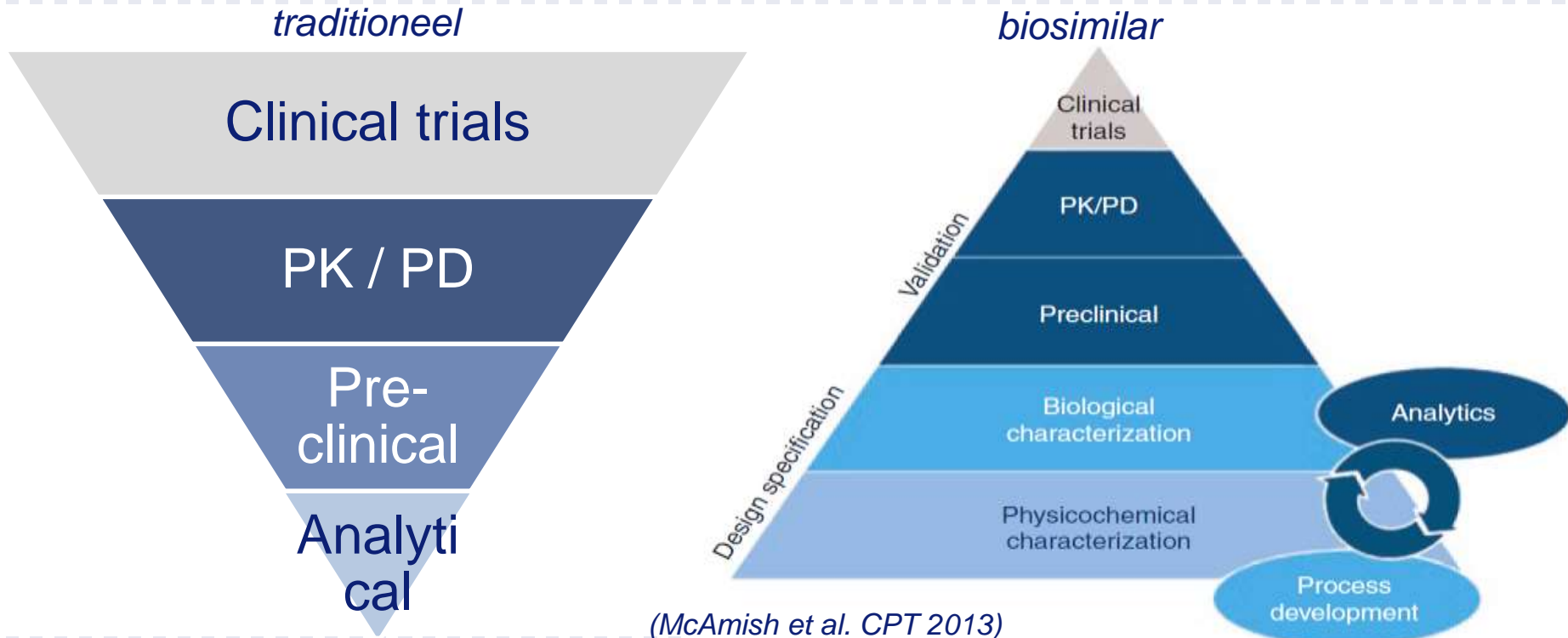
- Groot tot zeer groot molecuul
- Productie biologisch
- Isovormen
- Variatie tussen productiegangen
- Potentieel immunogeen
- Complexe structuur
- Moeilijk te karakteriseren
- Testen: Comparability exercise



# Hoe worden biosimilars gemaakt?

- Reversed engineering
  - Het innovator-product wordt grondig gekarakteriseerd
  - De aminozuursequentie wordt als DNA in een celsysteem gekloond
  - De beste kloon wordt geselecteerd
    - Best gelijkende eiwit en voldoende opbrengst
  - Dan wordt produktie opgeschaald
- Produkt wordt *op gelijkenis* (werking, veiligheid) onderzocht in een kleinschalig onderzoek bij patienten

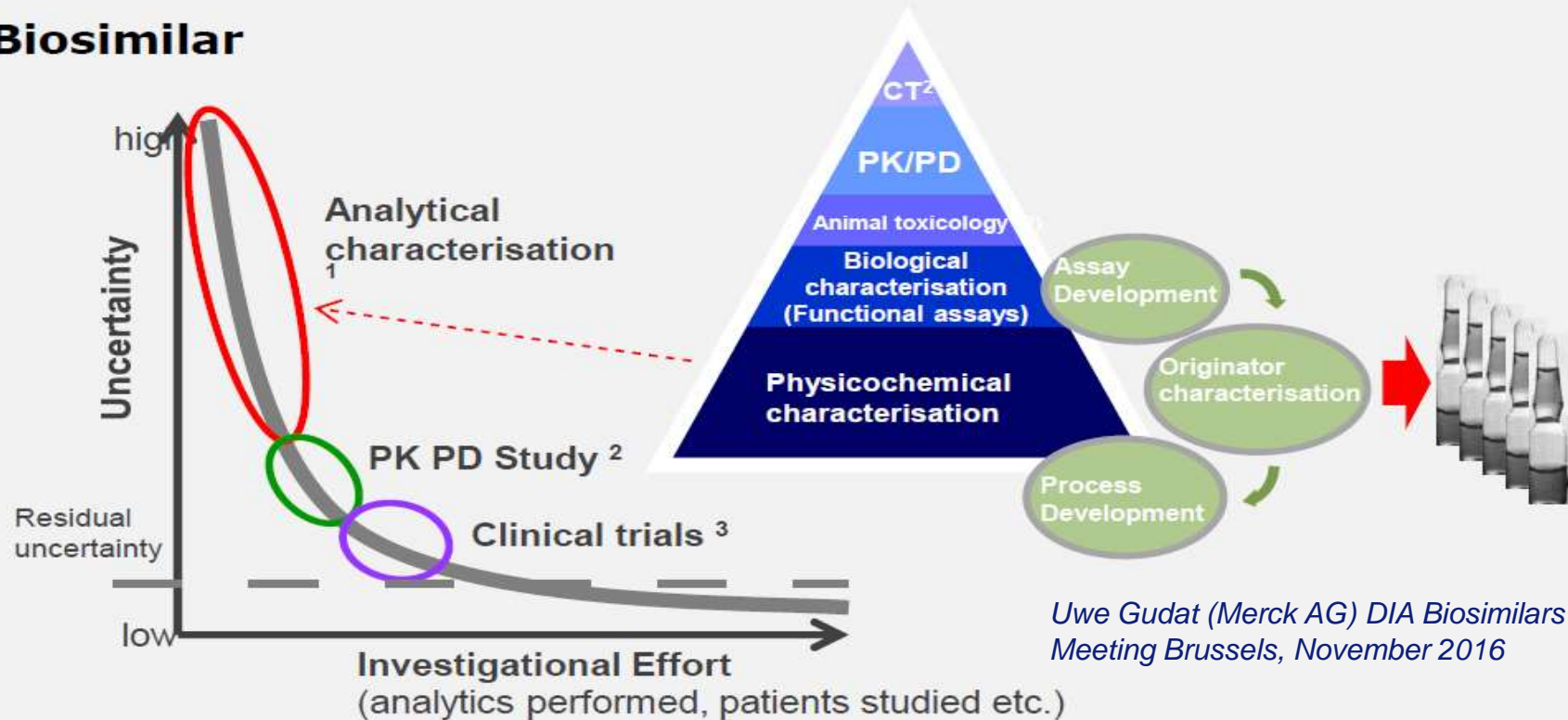
# Een nieuwe manier van geneesmiddelen ontwikkelen, waarin de “comparability exercise” centraal staat



(McAmish et al. CPT 2013)

# Vertrouwen in gelijkheid wordt ontwikkeld via een omgekeerde “totality of evidence”

## Biosimilar



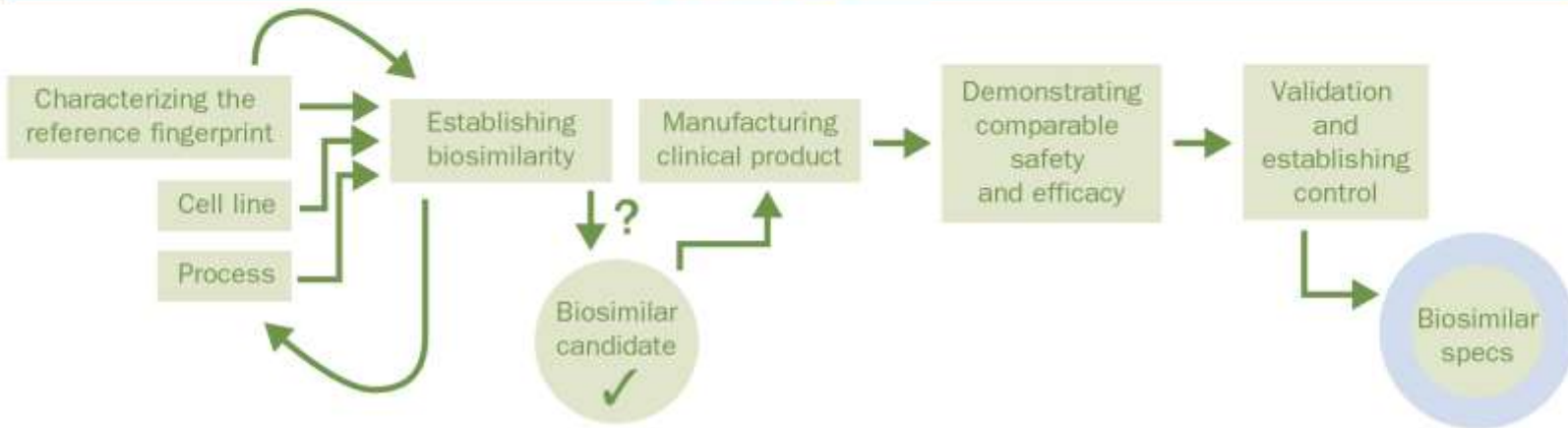
*Uwe Gudat (Merck AG) DIA Biosimilars Meeting Brussels, November 2016*

# Comparison of the developmental processes for a reference (originator) product and a biosimilar

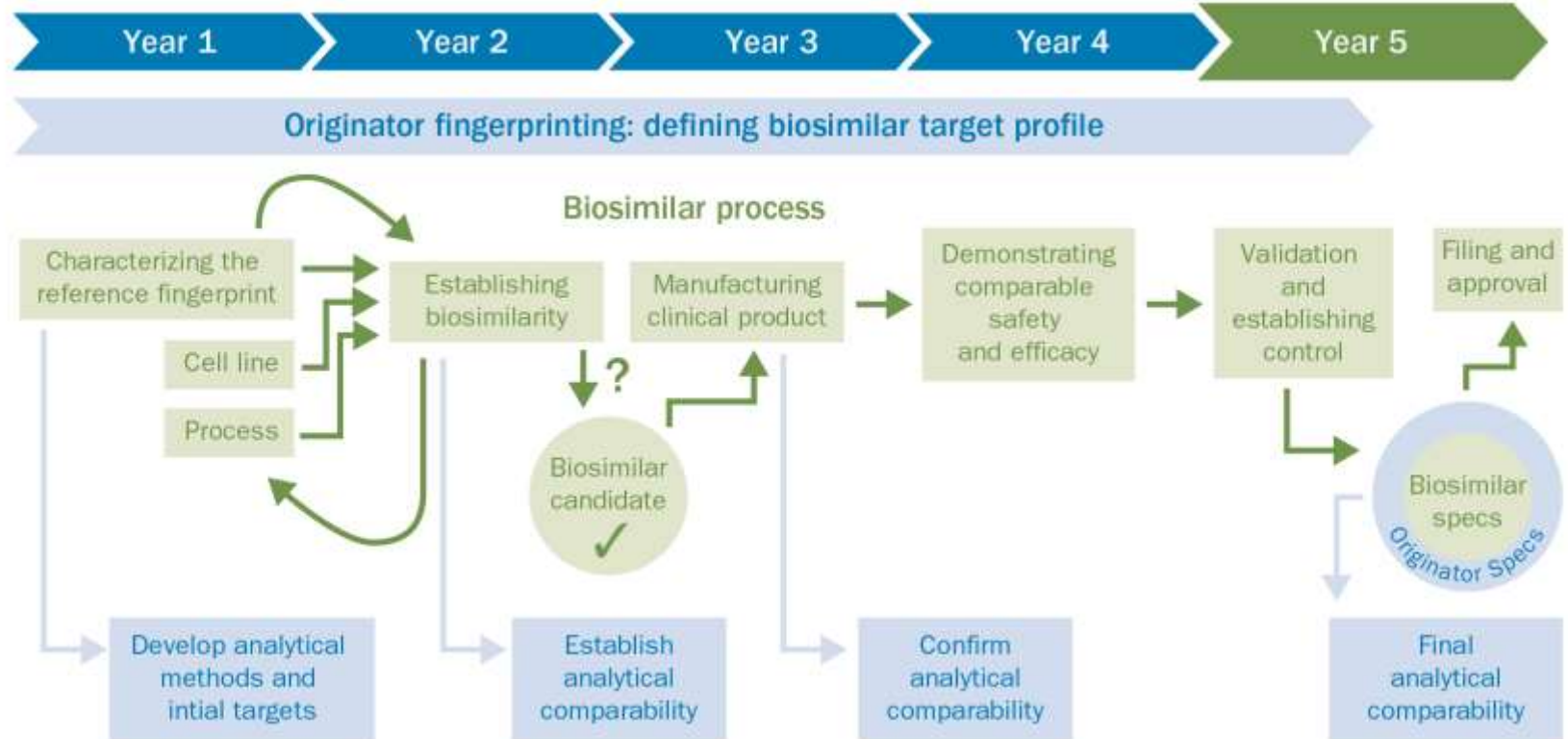
## Reference product process



## Biosimilar process



# Comparability of the biosimilar with the originator attributes (fingerprint) during the biosimilar development process

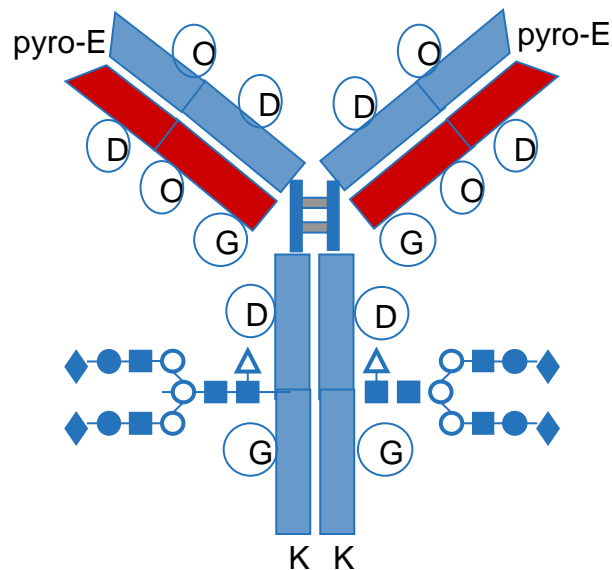


## The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production?

Arnold G. Vulto<sup>1</sup> and Orlando A. Jaquez<sup>2</sup>

- It's all about “***critical quality attributes***”:
  - Which moieties in the molecule have what kind of action / effect
  - Once you know that, the “fingerprinting” can start

## A biologic is a mixture of isoforms and is inherently variable



$$(9,600)^2 \approx 10^8$$

### • **Chemical modifications**

- *Pyro-Glutamate* (2)
- *D=Deamidation* (3 × 2)
- *O=Methionine oxidation* (2 × 2)
- *G=Glycation* (2 × 2)

### • **Biosynthetic or enzymatic modifications**

- *High mannose, G0, G1, G1, G2* (5)
- *Sialylation* (5)
- *K=C-terminal Lysine* (2)

$$2 \times 6 \times 4 \times 4 \times 5 \times 5 \times 2 = 9,600$$

# Clinical relevance of quality attributes is well understood

## Potentially clinically relevant attributes

Efficacy

- Amino acid sequence
- Folding, disulphide bridges, free cysteines
- Degradation
- Deamidation
- Glycation
- Glycosylation: fucosylation, mannose X, sialylation, galactose

Immunogenicity

- Amino acid sequence
- Aggregates
- Folding, disulphide bridges, free cysteines
- Degradation
- Host cell proteins
- Leachables / extractables
- Glycosylation
- Galactose- $\alpha$ 1,3-Galactose

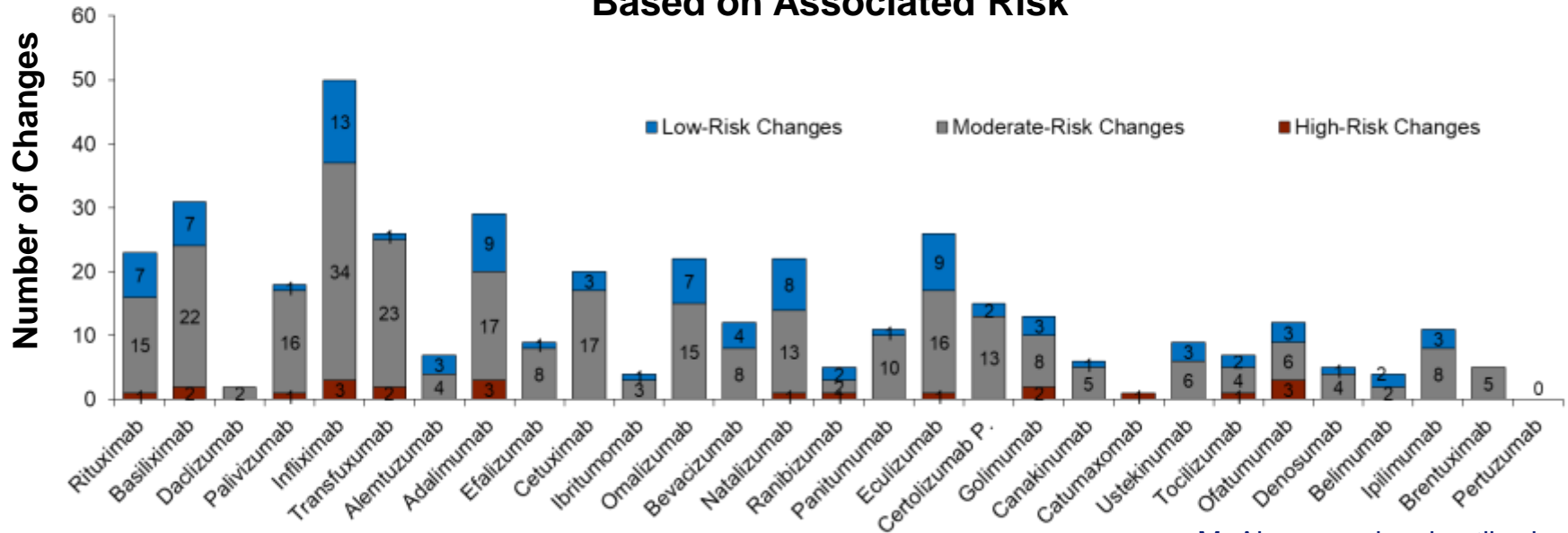
**• Quality attributes are assessed systematically and for each indication separately**

Brocchini S, et al. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(1):3–12; Chung CH, et al. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17; Dashivets T, et al. *PLoS One* 2015;10:e0143520; Goetze AM, et al. *MAbs* 2010;2(5):500–7; Kennedy DM, et al. *Clin Exp Immunol* 1994;98:245–51; Liu H, May K. *Mabs* 2012;4:17–23; Markovic I. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:487–91; Rathore N, Rajan RS. *Biotechnol Prog* 2008;24(3):504–14; Ripple DC, Dimitrova MN. *J Pharm Sci* 2012;101:3568–79; Wang X, et al. *Biotechnol Bioeng* 2009;103:446–58; Weber CA, et al. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:965–76; Wright A, et al. *EMBO J* 1991;10:2717–23



# Alle geneesmiddelen ondergaan productie-veranderingen

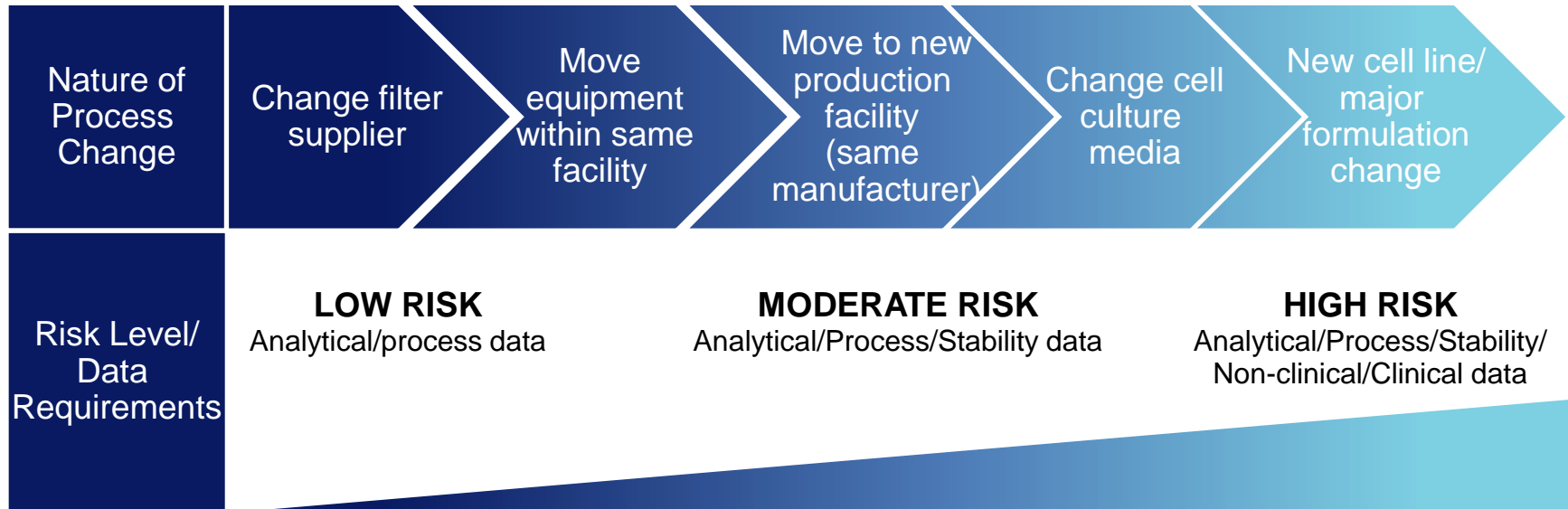
## Number of Post-Approval Manufacturing Changes to MoAb Therapeutics Based on Associated Risk



MoAb: monoclonal antibody.

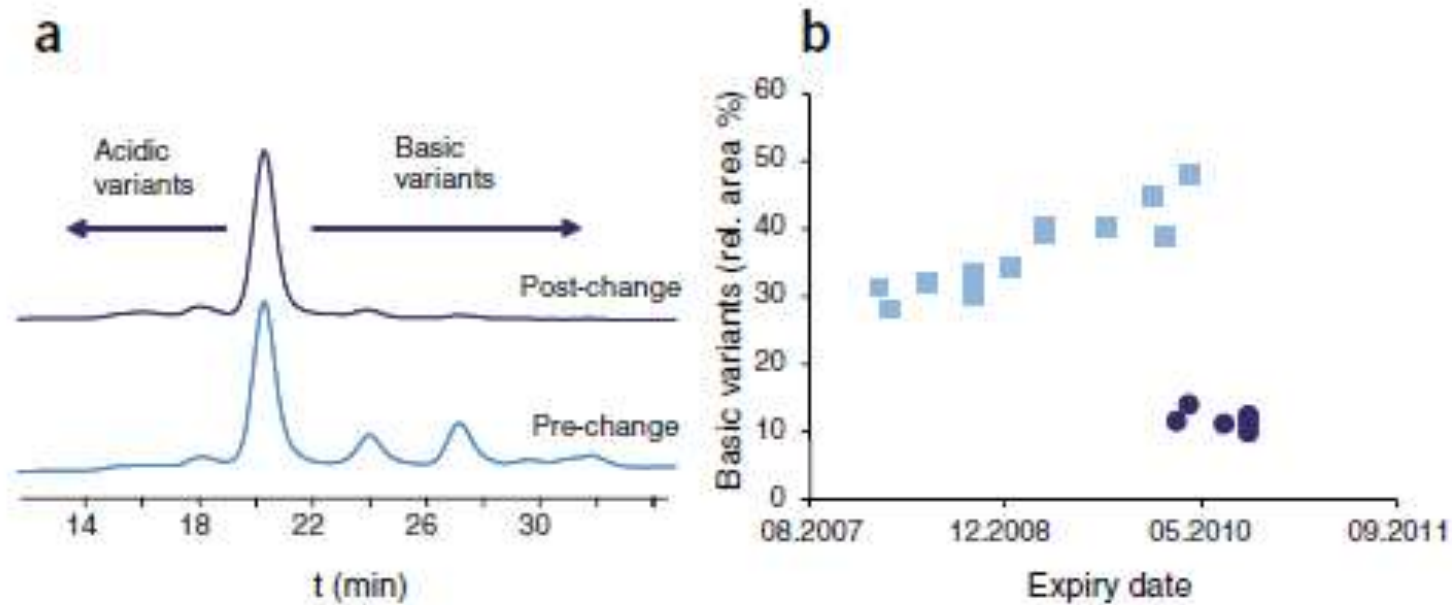
Vezér et al. *Curr Med Res Opin* 2016;32:829–834

# Aard van de verandering bepaalt het risico

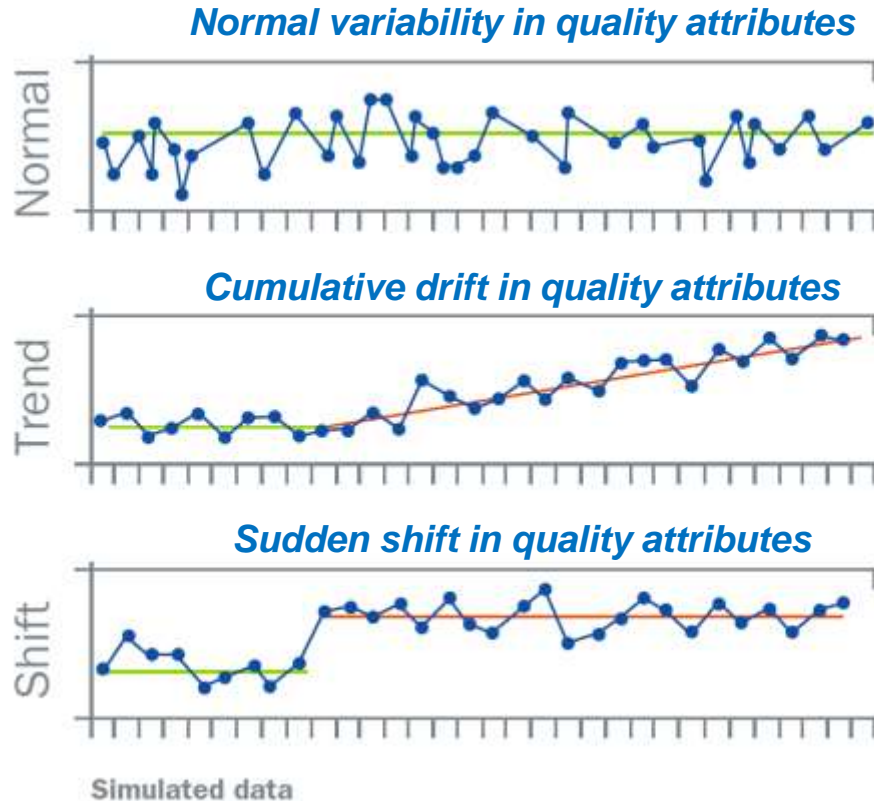


Adapted from: Vezér et al. *Curr Med Res Opin* 2016;32:829–834

It was Dr. Martin Schiestl (Sandoz) who made us aware of the batch-to-batch variations in biological medicines



# Process variability is inevitable for reference products and biosimilars: no two lots are the same



1. Ramanan S, et al. *BioDrugs* 2014;28:363–372
2. Schiestl M, et al. *Nature Biotechnology* 2011;29:310–

## Knelpunten

---

- Variabiliteit is inherent aan biologische geneesmiddelen
  - Het referentieproduct is niet constant en varieert ook
  - Daarom onmogelijk om een identieke kopie te maken
-

## Agenda

---

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

# EMA biosimilar guidelines (2005-2015)

## GUIDELINES OF RELEVANCE FOR BIOSIMILAR MEDICINES

### OVERARCHING BIOSIMILAR GUIDELINES

- GENERAL
- QUALITY ISSUES
- NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES

### PRODUCT-SPECIFIC BIOSIMILAR GUIDELINES

Insulin

Somatropin

G-CSF

EPO

LMWH

IFN-alpha

FSH

IFN-beta

mAbs

### OTHER GUIDELINES RELEVANT FOR BIOSIMILARS

- COMPARABILITY – QUALITY ISSUES
- COMPARABILITY – NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES
- IMMUNOGENICITY



Merknaam	Werkzame stof	Registratiehouder	Geregistreerd
Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly	09/09/2014
Abseamed	epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter	28/08/2007
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Amgevita	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Bemfola	follitropin alfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Blitzima	rituximab	Celltrion Healthcare	13/07/2017
Cyltezo	adalimumab	Boehringer Ingelheim	10/11/2017
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
Erelzi	etanercept	Sandoz GmbH	23/06/2017
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis	26/05/2016
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis	24/08/2017
Inflectra	infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB	15/09/2016
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	sanofi-aventis groupe	19/07/2017
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme	04/01/2017
Movymia	teriparatide	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Mvasi	bevacizumab	Amgen Europe B.V.	15/01/2018
Nivestim	Filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Omnitrope	somatropin	Sandoz GmbH	12/04/2006
Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare	10/09/2013
Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Ritemvia	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituzena	rituximab	Celltrion Healthcare	13/07/2017
Rixathon	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Riximyo	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Solymbic	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Thorinane	Enoxaparin-Na	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare	17/02/2017
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009

- Januari 2018:  
38 biosimilars door EMA  
geregistreerd  
(niet verkrijgbaar in alle EU-  
landen)

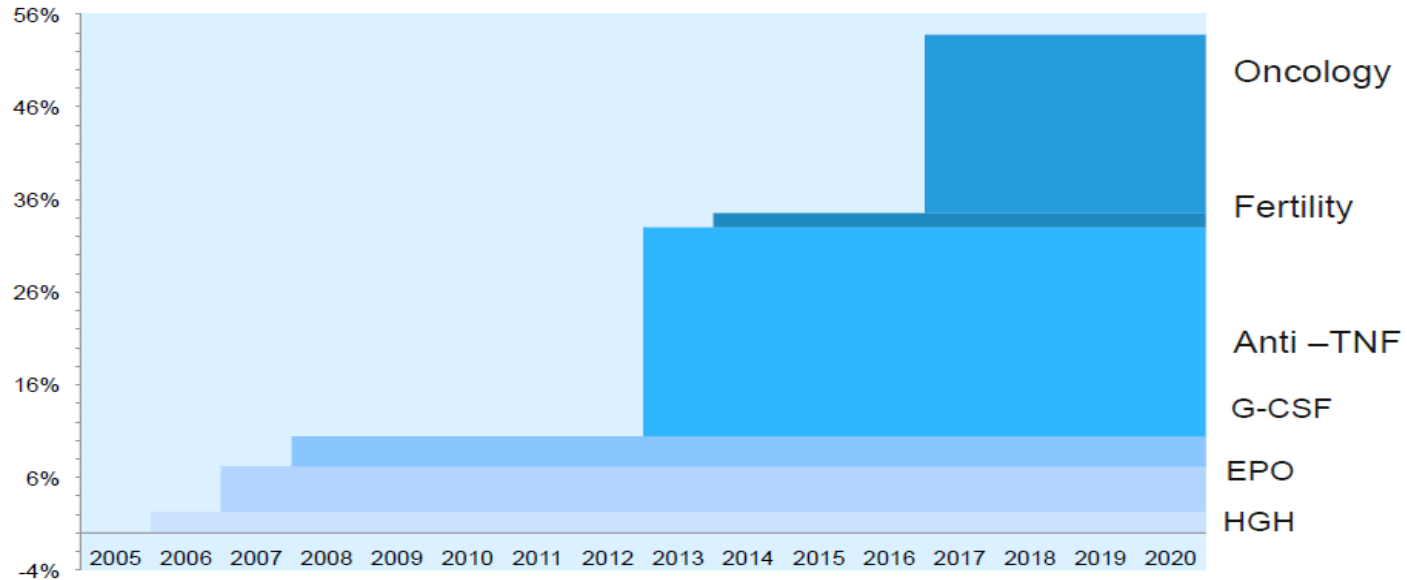


## Three classes of therapeutic proteins (biologicals)

- **Class 1:** substitution products
  - Hormones like growth factors or insulin
  - Effect visible/measurable in hours or days
- **Class 2:** proteins with a specific pharmacological effect
  - Like TNF- $\alpha$  inhibitors
  - Effect only visible after some time, but not in all patients
- **Class 3:** proteins with a 'less concrete' clinical effect
  - 'Targeted therapies' in oncology
  - The effect is a statistical chance some time in the future (survival)

# Therapy classes exposed to biosimilar competition

Market share based on MAT 09 2015 sales values



EPO, erythropoietin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor;  
HGH, human growth hormone

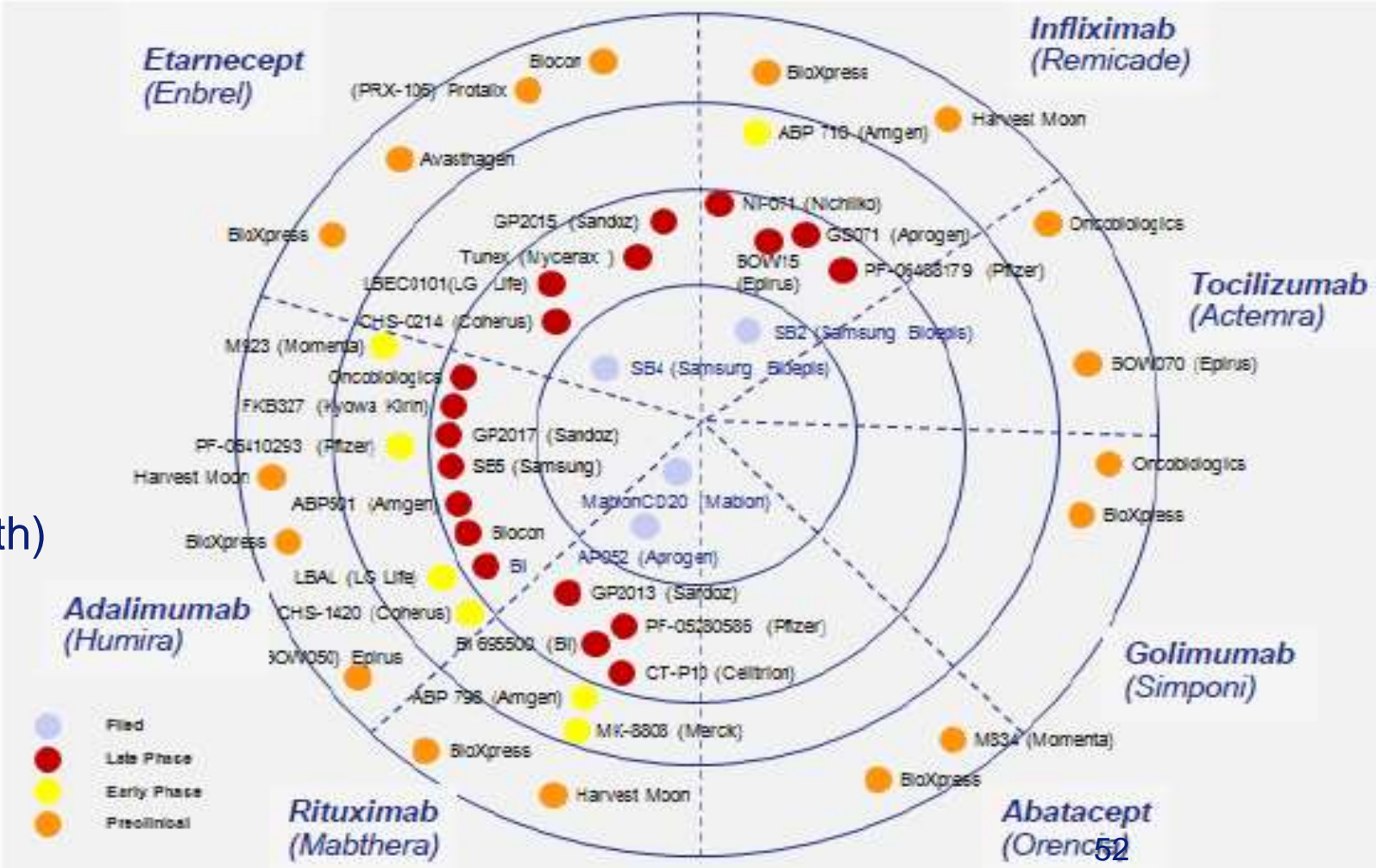
Troein P. Biosimilars – more for less. Available at:  
[http://www.egaevents.org/presentations/2016bios/Per\\_Troein.pdf](http://www.egaevents.org/presentations/2016bios/Per_Troein.pdf)

Accessed March 2017

# 16 biosimilars in registratie (EMA, Januari 2018)

- Adalimumab (5x)
- Infliximab (1x)
- Insulin glargine (1x)
- Peg-filgrastim (6x)
- Trastuzumab (3x)

Biosimilar  
pijplijn  
2016  
(IMS Health)



# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

## Biosimilars of rituximab

Posted 27/02/2015

Last update: 10 November 2017

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against the protein CD20, which is primarily found on the surface of immune system B cells. Rituximab destroys B cells and is therefore used to treat diseases that are characterized by excessive number of B cells, overactive B cells or dysfunctional B cells. This includes many lymphomas, leukaemias, transplant rejection and autoimmune disorders.

The originator product, Roche's MabThera/Rituxan (rituximab), was approved by the US Food and Drug Administration in November 1997 and by the European Medicines Agency (EMA) in June 1998 [1]. MabThera/Rituxan had sales of 6.4 billion (Euros 6.4 billion) in 2016, therefore, many companies are working on biosimilars of the drug, see Table 1.

The patents on MabThera/Rituxan expired in the US in September 2016 and in Europe in February 2013 [1]. Some rituximab biosimilars and non-originator biologicals\* approved or in development are presented in Table 1.

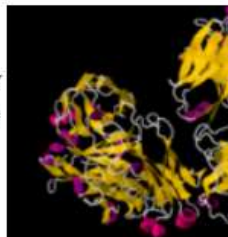


Table 1: Biosimilars and non-originator biologicals\* approved or in development

Company name, Country	Product name	Stage of development
Amgen, USA	ABP 901	Biosimilar in active development, according to Amgen's Phase III trial for area. One of four biosimilars for oncology indications that Amgen is developing in collaboration with Actavis [1]. Phase III study in NHL expected to be completed in December 2016
Aptalis (Oncologists), Canada	-	In pipeline
AryoGen TheraMed, Iran*	Ziyun	Approved by Iran's FDO in May 2014 [1]
Biosol, Russia*	Asutikab/Comel	Non-originateur biological (Asutikab) approved in Russia in April 2014 [2]. Similar to trastuzumab product (Dermol) approved in Belarus and Honduras in June 2014 [2]. Similar biological (Asutikab) recommended for approval in India in July 2014 [6]
BioSpiral Therapeutics, Switzerland	-	In pipeline [7]
BioSpiral Therapeutics, Germany	BC-Eggins	Phase I and II trials expected to be completed in June and August 2015, respectively, but halted in October 2014 [8]
Celltrion Biologics (PDB), South Korea, China	Truxima, Rituxima, Rituxima, Rituxima (previously) Truxika (CT-P14)	Phase I trial completed [9]. Phase III trials for RA and lymphoma expected to be completed in January 2015 and February 2017 (March 2016, respectively). Collaborating with Teva in US and Canada [10]. Approved by Korean SFDA in November 2014 [11]. Positive phase III trial results reported in December 2014 [12]. Truxima approved by EC in February 2015 [13]. Rituxima, Rituxima and Rituxima (previously) Truxika approved by EC in July 2015 [14]
Celltrion, Teva Pharmaceutical Industries, South Korea, Israel	CT-P14	awaited for review by FDA in June 2015 [15]
Dr. Reddy's Laboratories, India*	Aadtra	Biosimilars marketed in Belarus, China, India and Peru [16, 17]
Hansa Group, India*	Makal	'Similar biological' approved in India in August 2014 [18]
Ilvo, USA	-	Rituximab produced in non-transgenic green plants. Allergens made with GE Healthcare in 2015 [19]
Jans Biopharmaceuticals, India*	MakTar	'Similar biological' approved in India in February 2015 [17]
JHL Biotech, Taiwan*	JHL1001	Phase I PE, PD trial started in February 2014. Five patients died in a European trial of JHL1001 in March 2014. Made deal with Genentech giving Genentech rights to commercialize JHL1001 in China
Midbionics Laboratories, Elia, Spain, Argentina*	Novex	Midbionics biosimilars similar approved in Argentina in October 2014
Mylan, Mylan, Poland, India*	MylarinCD20	Phase II trial in lymphoma expected to be completed in June 2016 [20]. Agreement signed with Novartis commercialize MylarinCD20 in EU and non-EU Balkan states in November 2014 [21]
Oncologics, Virigen, USA	-	Biosimilar in development; one of six monoclonal antibody biosimilars for which the company are collaborating [22]
Pfizer, USA	PF-01019186	Phase I, II trial in RA completed, successfully; and phase III trial in lymphoma expected to be completed in August 2015 and November 2016, respectively
Probiotest, Mexico*	Eluxatum	Eluxatum marketed in Mexico [23]. Withdrawn in March 2014
Ratiopharm US Sciences, India*	RituxiBio	'Similar biological' approved in India in February 2015 [17]
Samung Biologics, South Korea	SAB101	Phase II trial in RA halted in 2014 [24]
Sandoz, Switzerland	Ruxathon/ Rituxytr (SAB112)	Phase I trial in Japanese NHL patients, phase I, II trial in RA and phase III trial in lymphoma expected to be completed in March 2015, November 2015 and December 2017, respectively. Approved by EC on 19 June 2015 [25]. Awaited for review by FDA in September 2015 [26]
Shanghai Wuxiao Biotech, China*	HL101	Phase II trial started in March 2015
Teva Pharmaceutical, Germany	-	Made a deal with Sandoz Rituxan in 2015 for rituximab [27]
Teva Pharmaceutical Industries, Teva, Israel, Switzerland	Teva	Phase III trial of Teva halted in October 2014 [28]. Biosimilars collaboration ended in July 2014 [29]
Teva Pharmaceutical/ Rafama Life Sciences, India*	-	Exclusive licensing agreement announced in December 2014 for rituximab, oestrone and oestrone similar biological [30]
Zentiva Laboratories, India*	Rituximab	'Similar biological' approved in India in February 2015 [17]

BioDrugs (2013) 27:495–507

DOI 10.1007/s40259-013-0036-3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

# **Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab**

Jan Visser · Isabel Feuerstein · Thomas Stangler ·  
Timo Schmiederer · Cornelius Fritsch ·  
Martin Schiestl

**Table 1** An overview of the analytical toolbox used for the physicochemical and functional characterization of the proposed biosimilar GP2013 and originator rituximab

Category	Quality attribute	Methods
<b>Physicochemical characterization</b>		
Primary structure	Amino acid sequence	Red. RP-HPLC-ESI-MS peptide mapping, intact mass of whole mAb, HC and LC by RP-HPLC-ESI-MS, Red. RP-HPLC-UV peptide mapping
Higher order structure	Disulfide bridging	Non-red. RP-HPLC-ESI-MS peptide mapping
<b>Functional characterization</b>		
G h a m G S	Target and receptor binding	FcRn binding SPR FcγR binding (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa(F158), FcγRIIIa(V158), FcγRIIIb) SPR
	Bioactivity	CD20 target binding Cell-based binding assay CDC potency Cell-based CDC assay ADCC potency Cell-based ADCC assay Apoptosis Cell-based apoptosis assay
<b>Subvisible particles</b>		
	Visible particles	Light obscuration (Pneum, >10 μm and >25 μm) Visual inspection (PhEur)
<b>Functional characterization</b>		
Target and receptor binding	FcRn binding SPR FcγR binding (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa(F158), FcγRIIIa(V158), FcγRIIIb) SPR	
Bioactivity	CD20 target binding Cell-based binding assay CDC potency Cell-based CDC assay ADCC potency Cell-based ADCC assay Apoptosis Cell-based apoptosis assay	





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 December 2016  
EMA/CHMP/75695/2017  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Assessment report

### **Truxima**

International non-proprietary name: rituximab

Procedure No. EMEA/H/C/004112/0000

Erasmus MC



*158 pages:*

- 1. Quality aspects*
- 2. Non-clinical aspects*
- 3. Clinical aspects*
- 4. Clinical efficacy*
- 5. Clinical safety*
- 6. Risk management plan*
- 7. Pharmacovigilance*
- 8. Benefit-risk balance*

# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

# Wordt er met twee maten gemeten?

- Waarom hebben dokters minder vertrouwen in geneesmiddelen, die als “biosimilar” zijn geregistreerd?
- Voorbeeld 1: Omniptrope® is in de VS een generiek geneesmiddel (ANDA-route; beperkt PD onderzoek) dat veel wordt voorgeschreven; in de EU is hetzelfde product als biosimilar geregistreerd (met compleet vergelijkend klinisch pakket), met in veel landen maar weinig opname.
- Voorbeeld 2: De SC vormen van Herceptin® en Mabthera® waarvan de formulering volledig is veranderd, en die nu een andere toedienroute hebben, zijn geregistreerd met een biosimilar achtige “abbreviated pathway”. Ondanks dat vinden zij gretig aftrek, zonder vragen of discussie.

# Conclusie

**Er is een verontrustende selectieve acceptatie en vertrouwen in ons registratiesysteem.**

- Waarom is dat?
- “Regulators” hebben voorschrijvers onvoldoende meegenomen in de ontwikkeling van dit nieuwe geneesmiddel-ontwikkelmodel.
- Daardoor ontstond er ruimte voor twijfel over de juistheid van ons registratiesysteem: medische professionals hielden vast aan “oude waarden”

# Acceptatie van een nieuw geneesmiddel

**Affiniteit met een bestaand product (innovatief, merk)**

(= huidige waarde, inclusief gewoonte)

Versus

**Aantrekkelijkheid van het alternatief (biosimilar)**

(die een verandering met onzekere uitkomst kan inhouden)

Voorschrijven van geneesmiddelen is gebaseerd op kennis en emotie

Zonder prikkel om te veranderen,

Zal een dokter voorschrijfgedrag niet aanpassen

# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

## Voorzien in de kennisleemte

# Kun je biosimilars maken van originele antistofgeneesmiddelen?

## Van concept naar klinische praktijk

Is it |  
Fron

dr. A.

Sam

Biosir  
eerste

Ruim  
ontwil

Genee  
refere

manie  
gezon

# Regulering van biosimilars op Europees en nationaal niveau

**CLAARTJE JONKER-EXLER, JOHN LISMAN EN ARNOLD VULTO**

Het octrooi van veel succesvolle biologische geneesmiddelen is (bijna) verlopen. Andere producenten kunnen hun versie, een biosimilar, van een succesvol biologisch geneesmiddel ontwikkelen. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) heeft voortvarend richtsnoeren voor de toelating van biosimilars opgesteld. Analytische technieken en preklinisch onderzoek, aangevuld met een beperkt klinisch onderzoek, leveren de gegevens om gelijkwaardigheid tussen biosimilar en referentiegeneesmiddel aan te tonen. Dit levert een fundamenteel ander ontwikkelmodel op dat nog onvoldoende bekend is bij en geaccepteerd wordt door voorschrijvers en afleveraars. Veel factoren beïnvloeden het succes van biosimilars en daarmee de potentiële kostenbesparing die deze producten kunnen leveren.

# Uitgangspunten Biosimilars Nederland

- Alle stakeholders betrekken
  - Multi stakeholders-approach
- Spreek dezelfde taal: vertrouwen in geregistreerde geneesmiddelen
  - One voice
- Betrek patiënten / patiëntenraden bij veranderprocessen
  - Shared decision making
- Maak het een win-win situatie
  - Gain-sharing



## De *what's in it for me* vraag nog niet beantwoord

- Dokters en patiënten sterk maatschappelijk betrokken
- Maar..... Wie gaat al die moeite doen?
  - Hoe wordt dat gefaciliteerd?
  - Wie draagt de kosten daarvan?
  - Waar gaan de besparingen heen?
- Korte termijn afspraken op ziekenhuisniveau
- Verzekeraars de grote onzekere factor (dreigende afslag)

## Over vijf jaar.....

---

- Hebben we meer dan 70 biosimilars
    - Trastuzumab, tocilizumab, belimumab, adalimumab, eculizumab, etc.
  - Zal er vertrouwen zijn in uitwisselbaarheid
    - Zien we nu al GCSF, erypoëtine
  - Zullen de prijzen zijn gedaald met 50 – 80%
    - In die sectoren waar 3-5 aanbieders zijn
  - Is het industriële landschap totaal veranderd
    - Bijna alle firma's gaan "in biosimilars"
  - Zal er een andere profilering zijn voor productkeuze
-

# Agenda

1. Introductie; medicijnkeuzes van de dokter
2. Waarom hebben we biosimilars
3. Wat zijn biosimilars en hoe worden die ontwikkeld?
4. Hoe worden biosimilars beoordeeld voor registratie?
5. Vb: Rituximab biosimilars voor bloedkanker
6. Barrières bij de acceptatie van biosimilars?
7. De sleutel: educatie en samenwerking
8. Samenvatting, Vragen en Discussie

# Samenvatting

- Biosimilars zijn in alle opzichten veel complexer dan generieke geneesmiddelen
- Het besparingspotentieel hangt sterk af van de juiste randvoorwaarden
  - Educatie van voorschrijvers en patienten
  - Juiste administratieve voorzieningen (registries)
  - Faciliteren in plaats van wegbezuinigen
  - Onafhankelijk informeren voorschrijvers en patiënten
  - Creëren van randvoorwaarden voor invoering
    - Zowel bij naïeve als bestaande patienten



# GaBi

Generics and Biosimilars Initiative  
*Building trust in cost-effective treatments*  
www.gabionline.net

Erasmus MC  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



KU LEUVEN

GaBI steunt kosten-effectief  
geneesmiddelengebruik

Steunt U GaBI?



Contact: [a.vulto@gmail.com](mailto:a.vulto@gmail.com)

Erasmus MC  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Erasmus MC  
**KU LEUVEN**

