

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.

Veel nieuwe belangrijke geneesmiddelen zijn niet gebaseerd op scheikunde, maar op biologie. Deze zogenaamde biologische geneesmiddelen zijn vaak kostbaar. Door het op de markt komen van concurrerende, afgeleide biologische geneesmiddelen – aangeduid met de term biosimilar – zou prijsconcurrentie de beschikbaarheid van biologische geneesmiddelen kunnen verbeteren. Zo is begin 2015 in Nederland een biosimilar versie van het biologische geneesmiddel infliximab (Remicade) op de markt gekomen. Hiermee is concurrentie ontstaan voor een duur en veel gebruikt biologisch geneesmiddel bij onder andere reumatoïde artritis, chronische darmontsteking en psoriasis.

De acceptatie van biosimilars door voorschrijvers, afleveraars en patiënten laat echter nog te wensen over, waarschijnlijk door onduidelijkheid en onzekerheid over de toepassing en de kwaliteit van deze nieuwe vorm van geneesmiddelen. Dit kan het gevolg zijn van onbekendheid met het proces achter ontwikkeling en toelating van deze groep geneesmiddelen, die in potentie een grote besparing kunnen opleveren voor de gezondheidszorg. In dit artikel willen wij kort beschrijven wat biosimilars zijn en hoe hun toelating tot de markt is geregeld. Aspecten als uitwisselbaarheid en omzetten van medicatie zullen verderop in dit artikel ook aan de orde komen.

De afgelopen tien jaar hebben biologische geneesmiddelen een belangrijke plek ingenomen in de behandeling van aandoeningen. Zo heeft bijvoorbeeld infliximab de behandeling van een aantal chronische aandoeningen spectaculair verbeterd. In de top tien van geneesmiddelen met de hoogste omzet wereldwijd in 2013 staan zeven

biologische geneesmiddelen.¹ Het is dan ook geen verrassing dat veel bedrijven investeren in het op de markt brengen van hun eigen versie van deze succesvolle biologische geneesmiddelen, nu het octrooi van veel van deze producten is verlopen of binnenkort zal verlopen.

Omdat het hier producten betreft die gemaakt worden met behulp van levende cellen, is het met de huidige stand van de wetenschap niet mogelijk een exacte kopie te maken van het oorspronkelijke biologische geneesmiddel.² Het biologische proces is in tegenstelling tot een chemisch proces niet volledig voorspelbaar. Kleine variaties in productieomstandigheden (temperatuur, zuurgraad, beluchting, mengselnelheid) kunnen leiden tot veranderingen in het eindproduct, die zelfs kritische eigenschappen kunnen beïnvloeden. De bestaande regelgeving voor de toelating van generieke geneesmiddelen – kopieën van chemische geneesmiddelen – is niet van toepassing op afgeleide biologische geneesmiddelen. In plaats van ‘generiek geneesmiddel’ worden deze gelijkwaardige biologische geneesmiddelen³ ‘biosimilar’ genoemd. De term biosimilar is gekozen door het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) om aan te geven dat de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid, gelijkwaardig is aan het biologische geneesmiddel waarvan het octrooi verlopen is, het referentiegeneesmiddel. De procedure voor de verlening van

1 <http://www.fiercepharma.com/special-reports/10-best-selling-drugs-2013> (21-05-2015).

2 Weise, M. et al (2012): ‘Biosimilars: what clinicians should know’, in: *Blood* 120, p. 5111-5117.

3 De term ‘gelijkwaardige biologische geneesmiddelen’ wordt gebruikt in Richtlijn 2001/83/EG.

een handelsvergunning aan een product als biosimilar, is opgenomen in de Europese wetgeving.⁴

Wanneer kan een geneesmiddel als biosimilar worden toegelaten?

Het EMA definieert een biosimilar op basis van de wetgeving als volgt:

“A biosimilar is a biological medicinal product that contains a *version* of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product) in the EEA. Similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy based on a comprehensive comparability exercise needs to be established.”⁵

Om aan te tonen dat een potentiële biosimilar gelijkwaardig is aan een referentiegeneesmiddel is een uitvoerige karakterisering vereist met geavanceerde analytische technieken en in-vitro laboratorium experimenten. Analytische technieken kunnen tegenwoordig de gehele structuur van zelfs de meest complexe biologische geneesmiddelen in kaart brengen. Hierdoor kunnen de verschillen, die onontkoombaar zijn door de productie met behulp van levende cellen, kwantitatief en kwalitatief worden beoordeeld. Ook bij opeenvolgende charges van het referentiegeneesmiddel zijn verschillen in de structuur aantoonbaar. Deze verschillen worden algemeen aanvaard, omdat gebleken is dat, bij een gelijkblijvend productieproces, de structuur niet verandert op een manier die klinische gevolgen heeft. Beheersing van het productieproces van een biologisch geneesmiddel houdt de verschillen binnen aanvaardbare grenzen. Indien de fabrikant iets verandert aan het productieproces moet een ‘comparability exercise’ worden uitgevoerd om te beoordelen of de verandering geen klinische gevolgen zal hebben. Hiervan wordt melding gemaakt door het EMA op haar website. Zo heeft Remicade in de loop der jaren 47 grote, type II, en 22 minder grote, type IA/B, veranderingen ondergaan in het proces van bereiding, controle en verpakken. De classificatie van deze veranderingen, meestal aangeduid met de term ‘variations’ is opgenomen in een Europese verordening.⁶

In de afgelopen jaren heeft het EMA veel ervaring opgedaan met het beoordelen van mogelijke klinische gevolgen van veranderingen in het productieproces van een biologisch geneesmiddel. Deze ervaring is een goede basis voor het beoordelen van een biosimilar. De ontwikkeling van een biosimilar begint met het in detail karakteriseren van het referentiegeneesmiddel en uitzoeken wat daarin de kritische producteigenschappen zijn, die relevant zijn voor werkzaamheid en veiligheid. Dat doet men door een groot aantal batches in te kopen, om dan te kijken wat de variatie is in die eigenschappen bij het referentiegeneesmiddel. De biosimilar ontwikkelaar zal er vervolgens op mikken om waar het kritische eigenschappen betreft binnen de variatie

van het referentiegeneesmiddel te blijven. De ontwikkelaar van een biosimilar heeft geen toegang tot alle kennis over het productieproces van het referentiegeneesmiddel die onder het bedrijfsgeheim van de fabrikant van het referentiegeneesmiddel valt en moet dus een eigen proces ontwikkelen om de biosimilar te produceren. De registratieautoriteiten hebben wel toegang tot bedrijfsgeheimen en kunnen daarom goed kijken of de gelijkenis is geslaagd.

Ook bij opeenvolgende charges van het referentiegeneesmiddel zijn verschillen in de structuur van het geneesmiddel aantoonbaar

Grootschalig klinisch onderzoek levert bij registratie van een innovatief geneesmiddel het bewijs voor klinisch relevante werkzaamheid en veiligheid. De uitkomst van dit onderzoek dient de artsen te overtuigen dat het geneesmiddel zal werken bij hun patiënt. Om aan te tonen dat een biosimilar wat betreft werkzaamheid en veiligheid gelijkwaardig is aan een referentiegeneesmiddel is klinisch onderzoek echter niet de aangewezen methode. Onderzoek bij patiënten is, door variatie tussen patiënten, ernst van hun ziekte en soms een grillig beloop daarvan, niet geschikt om kleine verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen aan te tonen: het is een te weinig gevoelig instrument.

Extrapolatie van indicatie

Het EMA eist nu nog voor de beoordeling van de meeste biosimilars dat er een fase III klinisch onderzoek wordt uitgevoerd bij de meest gevoelige patiëntenpopulatie, in de meest gevoelige indicatie. Dit is vaak een kleinschalig onderzoek (bij enkele honderden patiënten) dat dient ter *bevestiging* van de gelijkwaardigheid van de biosimilar met het referentiegeneesmiddel, die al eerder in preklinisch onderzoek is aangetoond. Bij registratie van een biosimilar ontbreken derhalve gegevens uit grootschalig klinisch onderzoek. Als we aannemen dat de biosimilar wat betreft werking op wezenlijke punten niet afwijkt van het referentiegeneesmiddel, kan daaruit afgeleid worden dat deze bij alle indicaties van het referentiegeneesmiddel werkzaam en veilig zal zijn.⁷ Dit noemt men extrapolatie van indicatie: op basis van onderzoek bij een gevoelige indicatie neemt men aan dat de werking bij de andere indicaties hetzelfde zal zijn, mits daarbij het werkingsprincipe hetzelfde is. Daarom is bij registratie van een biosimilar niet voor elke geregistreerde indicatie een apart fase III klinisch onderzoek vereist. De aanvrager moet daarvoor aantonen dat het werkingsprincipe bij de verschillende indicaties hetzelfde is.

Beheersing van de veiligheidsrisico's

Na registratie geldt voor alle geneesmiddelen de verplichting tot geneesmiddelenbewaking (vaak aangeduid met *farma-*

4 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10, lid 4, en bijlage 1, deel 2, paragraaf 4.

5 Richtsnoer CHMP/437/04 Rev 1, artikel 3, lid 1.

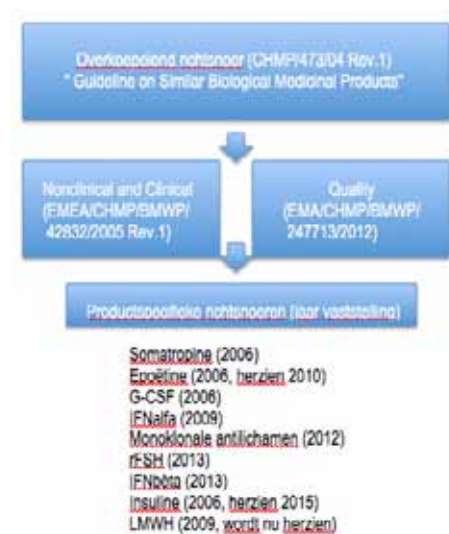
6 Verordening (EG) nr. 1234/2008.

7 Weise, M. et al (2014): 'Biosimilars: the science of extrapolation', in *Blood* 124 (22), p.3191-3196.

covigilantie). Bij biologische geneesmiddelen, waaronder biosimilars, zijn deze verplichtingen meestal uitgebreider dan bij chemische geneesmiddelen en kan voorschrijvers en apothekers worden gevraagd om de klinische ervaringen bij alle geregistreerde indicaties vast te leggen. Voor registratie is het aantal patiënten dat is blootgesteld aan het geneesmiddel relatief klein en zullen minder frequente bijwerkingen niet gauw aan het licht komen. Daarop richt zich de algemene geneesmiddelenbewaking. Als er naar de mening van de registratieautoriteit onzekerheden zitten in het registratiedossier, krijgt de registratiehouder een zogeheten risicobeheersingsplan opgelegd. Dit is een goed omschreven opdracht om post-registratie onderzoek uit te voeren gericht op het verkleinen van de geconstateerde onzekerheden, zoals immunogeniciteit of werkzaamheid bij geëxtrapoleerde indicaties.

Om een overwogen keuze te maken met betrekking tot biosimilars heeft de voorschrijver, die gewend is zich te baseren op de uitkomst van (grootschalig) klinisch onderzoek, kennis nodig van bovengenoemde principes voor de toelating van biosimilars. Uit verschillende peilingen⁸ blijkt dat artsen hierover nog onvoldoende geïnformeerd zijn.

Bij het opstellen van richtsnoeren kent het EMA altijd een periode waarin een ieder commentaar kan leveren op de voorgestelde wijziging of aanvulling. Beroepsorganisaties uit de gezondheidszorg zijn destijds niet actief benaderd door het EMA en hebben ook zelf niet de mogelijkheid benut om de inhoud mede te bepalen. Daardoor is er bij die beroepsorganisaties een relatieve kennisachterstand ontstaan en voelen zorgprofessionals zich er minder bij betrokken. Bij het tot stand komen van de hieronder besproken richtsnoeren hebben met name de industrie en de nationale autoriteiten gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspraak.



Figuur 1. Overzicht van EMA richtsnoeren voor de beoordeling van biosimilars.

Regelgeving in Europa

Het EMA loopt wereldwijd voorop met het opstellen van richtsnoeren voor de beoordeling van biosimilars voor markttoelating. Naast een overkoepelend richtsnoer (in 2014 vernieuwd) zijn een richtsnoer (pre)klinische ontwikkeling, een richtsnoer kwaliteit en negen product-groepspecifieke richtsnoeren opgesteld (zie figuur 1). De website van het EMA, www.ema.europa.eu, geeft toegang tot alle richtsnoeren en tot productspecifieke informatie in het European Public Assessment Report (EPAR), dat voor ieder geneesmiddel na toelating wordt opgesteld. De genoemde richtsnoeren scheppen een kader waarbinnen de ontwikkelaars van biosimilars de vrijheid hebben om met eigen voorstellen te komen voor de bewijsvoering. Het EMA beoordeelt potentiële biosimilars op een case-by-case basis. Het indienen van een registratiedossier voor een biosimilar wordt in de praktijk steeds vooraf gegaan door uitvoerig overleg tussen aanvrager en EMA in het kader van wetenschappelijk advies.

De EMA richtsnoeren hebben er toe bijgedragen dat er in Europa op dit moment negentien biosimilars op de markt beschikbaar zijn. In de VS, de grootste markt voor biologische geneesmiddelen, is de regelgeving omtrent biosimilars door de US Food and Drug Administration (FDA) nog niet volledig uitgewerkt met als gevolg dat pas begin 2015 de eerste handelsvergunning voor een biosimilar werd verleend. Wereldwijd is een groot aantal afgeleide biologische geneesmiddelen op de markt, die vanwege het ontbreken van uitvoerige regelgeving veelal niet voldoen aan de eisen die de Europese Unie (EU) stelt aan een biosimilar. Alleen van producten die via specifieke biosimilar richtsnoeren zijn geregistreerd kan verwacht worden dat ze klinisch gelijkwaardig zijn aan een referentiegeneesmiddel.

Het merendeel van de biosimilars dat in Europa op de markt is, betreft relatief eenvoudige eiwitten die een duidelijk werkingsmechanisme hebben. Deze groep wordt aangeduid als de eerste generatie biosimilars, waarvan de eerste al in 2006 op de markt kwam. In september 2013 heeft het EMA het eerste meer complexe biosimilar, het monoclonaal antilichaam infliximab goedgekeurd. Dit biosimilar is onder de merknamen Inflectra en Remsima in Europa op de markt. Tabel 1 beschrijft de verschillende generaties biosimilars. Een voorbeeld van de derde generatie biosimilars is trastuzumab, referentiegeneesmiddel Herceptin, waarvoor in 2013 negen bedrijven een biosimilar in ontwikkeling hadden.

Biosimilar generatie	Soort product	Voorbeeld
eerste generatie	substitutie therapie	groeifactoren, hormonen
tweede generatie	eiwitten met een gedefinieerd farmacologisch effect	TNF-alfa blokkers
derde generatie	eiwitten met een uitgesteld klinisch effect	Monoklonale antilichamen bij oncologische indicaties

Tabel 1. Overzicht van de verschillende generaties biosimilars.

8 Kurki, P. (2015): 'Biosimilars for prescribers', in: *GaBI Journal* 4, p. 33-35.

Regelgeving in Nederland

Na centrale beoordeling door het EMA en verlening van een handelsvergunning door de Europese Commissie, heeft de biosimilar toegang tot de verschillende nationale markten binnen de Europese Economische Ruimte (EER) en Zwitserland. De octrooi-status van een referentie-geneesmiddel kan binnen Europa verschillen. De nationale autoriteiten hebben zeggenschap over de vergoeding en uitwisseling en kunnen daarmee een grote rol spelen in de marktintegratie van biosimilars.

In Nederland, en veel andere Europese landen, is substitutie van biologische geneesmiddelen niet toegestaan. Bij substitutie levert een apotheker het meest doelmatige geneesmiddel af met dezelfde International Nonproprietary Name en toedieningsvorm als het voorgeschreven geneesmiddel. Voor generieke geneesmiddelen is tussen apothekers, artsen en zorgverzekeraars afgesproken dat waar mogelijk substitutie plaatsvindt. Hierdoor kunnen generieke geneesmiddelen snel marktaandeel winnen. Anders dan bij generieke geneesmiddelen is het bij biologische geneesmiddelen van belang dat de voorschrijver betrokken is bij de keuze voor een bepaalde variant (referentie-geneesmiddel of biosimilar). Voordat een apotheker een biosimilar kan afleveren, dient een bewuste keuze gemaakt te worden door de voorschrijver. De voorschrijver zal pas een biosimilar overwegen na acceptatie dat deze gelijkwaardig is aan het referentie-geneesmiddel.

Ter illustratie kan dienen dat Nederland van alle EU-lidstaten een relatief hoge acceptatie van generieke geneesmiddelen heeft.⁹ In flagrante tegenspraak hiermee is de beperkte acceptatie van biosimilars, met name van epoëtine en groeihormoon (somatotropine), in Nederland.

Uitwisselen of switchen van biologische geneesmiddelen

Effectiviteit, veiligheid en traceerbaarheid zijn specifieke aandachtspunten bij het voorschrijven van biologische geneesmiddelen. De effectiviteit en veiligheid van biologische geneesmiddelen, waaronder biosimilars, worden gewaarborgd door het EMA-registratieproces. De traceerbaarheid is van belang om bij eventuele bijwerkingen nauwkeurig na te kunnen gaan welk geneesmiddel, merknaam en batchnummer, aan de patiënt is toegediend. Volledige traceerbaarheid heeft als voordeel dat andere patiënten kunnen worden opgespoord die met hetzelfde product uit dezelfde batch zijn behandeld. Helaas is volledige traceerbaarheid op dit moment pas in een aantal ziekenhuizen goed geregeld. Het voorschrijven op merknaam, barcode-identificatie van het product en batchnummer en registratie van deze gegevens op patiëntniveau verbeteren de traceerbaarheid.

Bovengenoemde aandachtspunten spelen ook een rol bij het uitwisselen, of switchen, van biologische geneesmiddelen. Uitwisselen betreft het door de arts overzetten van een

patiënt op een ander biologisch geneesmiddel, al dan niet een biosimilar.

Verschillende belanghebbenden hebben een standpunt ingenomen ten aanzien van biosimilars. Verenigingen van artsen en specialisten hebben een conservatief standpunt ingenomen, waarin de wens voor bewijs uit klinisch onderzoek voor elke geregistreerde indicatie doorklinkt. Enkele patiëntenverenigingen zijn behoudend in hun standpunt en willen ervoor waken dat hun vertrouwde geneesmiddel wordt vervangen door een biosimilar met als enige reden dat deze goedkoper is. Vaak zijn deze standpunten grotendeels gebaseerd op het standpunt van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) uit 2010, dat inmiddels niet meer te raadplegen is op de CBG website, maar wel is vastgelegd in een uitspraak van het College voor zorgverzekeringen uit 2011.¹⁰ In dit standpunt was de volgende opmerking opgenomen; “Het CBG is van mening dat patiënten zo veel mogelijk op een biologisch geneesmiddel moeten worden gehouden als ze daar klinisch goed op reageren.”

De bestaande regelgeving voor de toelating van generieke geneesmiddelen is niet van toepassing op non-innovator versies van biologische geneesmiddelen

Op 31 maart 2015 heeft het CBG deze opmerking verwijderd en op haar website vermeld: “Op basis van zorgvuldige bestudering van de meest recente literatuur en ervaringen met de beoordeling van biosimilars, vindt het CBG dat strikte voorbehoud niet meer valide.”

Het standpunt van het CBG¹¹ is nu als volgt verwoord:

- Nieuwe patiënten kunnen zonder meer met een biosimilar behandeld worden.
- Ongecontroleerde uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier innovator producten of biosimilar geneesmiddelen betreft) moet worden vermeden. Dit wil zeggen dat een patiënt adequaat klinisch gemonitord wordt en duidelijke instructies moet krijgen.
- Wanneer een patiënt met een biologisch geneesmiddel wordt behandeld, moet in het patiëntendossier op detailniveau (product en batch) informatie worden vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is.

De nadruk ligt op een goede begeleiding van de patiënt

9 http://www.egagenerics.com/images/Website/Factsheets/IMS_deck_for_website.pdf (15-062015).

10 <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2011/1109-preferentiebeleid-biologische-geneesmiddelen/1109-preferentiebeleid-biologische-geneesmiddelen/Preferentiebeleid+biologische+geneesmid-delen.pdf> (05-06-2015).

11 <http://www.cbg-meb.nl/voor-mensen/voor-zorgverleners/inhoud/biosimilar-geneesmiddelen> (05-06-2015).

zowel in de informatievoorziening als in de monitoring van werkzaamheid en veiligheid van een biologisch geneesmiddel. Met name patiënten die zijn ingesteld op een biologisch geneesmiddel zullen zorgvuldig geïnformeerd moeten worden als zij een alternatieve versie van hetzelfde geneesmiddel krijgen, waarvan ze mogen verwachten dat het qua werking en bijwerkingen niet anders zal zijn. Het vastleggen van product- en batchinformatie is bedoeld om de traceerbaarheid van het gebruikte biologische geneesmiddel, bij mogelijke problemen met de werkzaamheid of veiligheid, te waarborgen. Maar weinig ziekenhuizen in Nederland kunnen op dit moment volledige traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen op patiëntniveau uitvoeren. Er zal dus geïnvesteerd moeten worden in het aanleggen van een infrastructuur die volledige traceerbaarheid mogelijk maakt.

Het succes van biosimilars

De komst van biosimilars betekent de introductie van concurrentie voor dure biologische geneesmiddelen. De eerste generatie biosimilars heeft al gezorgd voor lagere prijzen en besparingen voor de gezondheidszorg. Als de tweede generatie biosimilars dit voorbeeld volgt, leidt dat waarschijnlijk tot nog grotere besparingen, omdat het hier zeer kostbare geneesmiddelen betreft. Aan de behandeling met Remicade hangt een prijskaartje van 15.000 euro per patiënt per jaar. Biosimilars kunnen een bijdrage leveren aan het beheersbaar houden van de geneesmiddelenkosten. Hierdoor ontstaat financiële ruimte voor de vergoeding van dure innovatieve geneesmiddelen.

Het is niet alleen in het belang van de ontwikkelaars van biosimilars, van de innovatieve bedrijven (waarvoor budgetruimte komt), maar zeker ook van maatschappelijk belang, dat biosimilars tot de markt toetreden en succesvol zijn. Het probleem is dat de geneesmiddelenmarkt geen open functionerende markt is. Het voorschrijfgedrag van artsen wordt mede bepaald door hun relatie met geneesmiddelenleveranciers. Op dit vlak hebben de ontwikkelaars van biosimilars een achterstand. Biosimilars moeten volwaardig kunnen concurreren met de referentie-geneesmiddelen waarop ze gebaseerd zijn.

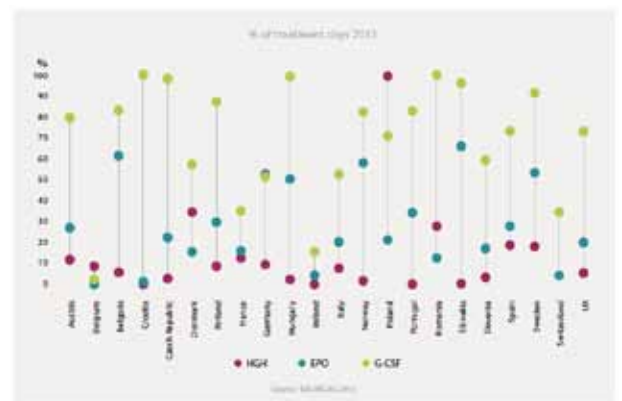
De komst van innovatieve producten, het risico op prijserosie en de acceptatie door voorschrijvers en patiënten beïnvloeden het succes van biosimilars. Nieuwe innovatieve geneesmiddelen kunnen de plaats in de therapie overnemen van een referentie-geneesmiddel en dus van de biosimilars. Bij prijserosie daalt de prijs tot onder kostprijs. Prijserosie kan optreden als er veel concurrenten zijn of als er een gevestigde partij is, die mogelijk bereid is om verlies te nemen als onderdeel van een tactiek om de nieuwkomer uit de markt te weren.

Het prijsverschil tussen een biosimilar en het referentie-geneesmiddel blijkt kleiner te zijn dan bij generieke geneesmiddelen. Bij generieke geneesmiddelen kan de prijsdaling oplopen tot negentig procent. Ruwe schattingen laten zien dat het ontwikkelen van een generiek geneesmiddel enkele miljoenen euro kost. Een biosimilar

ontwikkelen kost tientallen miljoenen euro's, schattingen lopen uiteen van 50 tot 300 miljoen euro, afhankelijk van het molecuul. Vanwege het fundamenteel andere ontwikkelmodel, kan een biosimilar goedkoper zijn dan het referentie-geneesmiddel. Anders dan bij innovatieve producten zijn bij de ontwikkeling van biosimilars minder kosten verbonden aan fundamenteel onderzoek, veiligheidsonderzoek en grootschalig klinisch onderzoek. Marketingkosten voor biosimilars lijken ogenschijnlijk lager te kunnen zijn, omdat het referentie-geneesmiddel immers zijn waarde al heeft bewezen (zie ook hieronder). Maar de kosten van het risicobeheersingsplan en de farmacovigilantie kunnen fors oplopen. Dit zal uiteindelijk verdisconteerd zijn in de prijs. Dat zijn kosten die wij de fabrikant als samenleving opleggen, en die we dus ook bereid moeten zijn te betalen.

Naar onze mening beperkt het gebrek aan kennis over het biosimilarprincipe de acceptatie van biosimilars. Onbegrip over de status van biosimilars lijkt de artsen onterecht af te houden van het voorschrijven ervan. Om deze reden zou het nuttig zijn om de regelgeving rond toelating van geneesmiddelen en de ontwikkeling van biosimilars op te nemen in het (post)academisch curriculum van artsen en apothekers. Dit brengt met zich mee dat de aanbieders van biosimilars op dit moment toch aanzienlijk in marketing dienen te investeren om voldoende marktaandeel te bemachtigen.

De ontwikkeling van de markt voor biosimilars in Europa laat een uiteenlopend beeld zien, zie figuur 2.¹² Er zijn grote verschillen tussen de landen en binnen de landen tussen de verschillende producten. In Nederland is het gebruik van filgrastim biosimilars inmiddels goed geïntegreerd, maar blijft het marktaandeel voor biosimilars van epoëtine en somatropine nog achter. Dit is mede het gevolg van verschillen in prijsonderhandeling door de ziekenhuizen, behandelrichtlijnen en acceptatie door arts en patiënt.



Figuur 2. Marktaandeel van de eerste generatie biosimilars in Europa.¹²

12 IMS (2014) *Assessing biosimilar uptake and competition in European markets*. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics.

Slotboodschap

In de EU is met het vooruitzicht van aflopende octrooien van biologische geneesmiddelen voortvarend ingespeeld op de ontwikkeling van biosimilars. Het EMA heeft op wetenschappelijke basis richtsnoeren vastgelegd waaraan bij de ontwikkeling van biosimilars moet worden voldaan. Hierdoor heeft Europa een leidende rol gekregen met betrekking tot de ontwikkeling van deze nieuwe categorie biologische geneesmiddelen.

Al hebben de EU regulators het concept van biosimilar geneesmiddelen omarmd, hetzelfde geldt niet voor de voorschrijvers. Waarschijnlijk door een beperkt begrip van de toelatingsprocedure voor biosimilars bestaat in kringen van voorschrijvers een naar onze mening niet terecht wantrouwen in deze gelijkwaardige biologische geneesmiddelen. Anno 2015 zijn biosimilars ruim acht jaar beschikbaar. Gedurende deze periode, waarin ervaring met het gebruik van biosimilars in de praktijk is opgedaan, zijn geen verhoogde risico's of andere problemen aan het licht gekomen.¹³ Als de toepassing van biosimilars leidt tot kostenbesparingen, bestaat er een maatschappelijk belang om vaker te overwegen om biosimilars voor te schrijven. Voor de individuele patiënt kan dit bijvoorbeeld betekenen dat een biologisch geneesmiddel al in een eerder stadium van ziekte wordt ingezet en zo progressie vertraagd. Voor Nederland als geheel draagt het bij aan het beheersen van het geneesmiddelenbudget waardoor er ruimte komt voor

nieuwe innovaties. Nationale regelgeving over omzetting en vergoeding van biologische geneesmiddelen kan het gebruik van biosimilars stimuleren, zoals is gebleken voor generieke geneesmiddelen. De standpunten en standaarden van de verschillende beroeps- en patiëntenverenigingen zijn van invloed op het uiteindelijke succes van biosimilars. Dat succes zal verder afhankelijk zijn van scholing van voorschrijvers en aflevers (apothekers) en de ontwikkelingen in de markt met betrekking tot prijsstelling en de introductie van nieuwe producten.

Het is maatschappelijk van belang dat biosimilars op de markt komen en succesvol zijn

Op het punt van biosimilars is de EU voortvarend geweest. Nu is het aan de lidstaten, waaronder Nederland om met alle betrokkenen in de gezondheidszorg de mogelijkheden voor kostenbesparing die de biosimilars bieden zo goed mogelijk te benutten.

Over de auteurs

Drs. C.P. (Claartje) Jonker-Exler MBA is apotheker in het ErasmusMC, mr. drs. J.A. (John) Lisman is advocaat bij Lisman Legal Life sciences B.V., prof. dr. A.G. (Arnold) Vulto is hoogleraar ziekenhuisfarmacie en praktische farmacotherapie in het ErasmusMC.

John Lisman levert zijn bijdrage op persoonlijke titel.
e-mail: c.jonker-exler@erasmusmc.nl, legal@john-lisman.nl, a.vulto@erasmusmc.nl
cc: zip@sdu.nl

¹³ EC (2013) *What you need to know about Biosimilar Medicinal Products*. Consensus Information Paper by the European Commission.