

GEWONE VERGADERING
DER LEDEN VAN HET
BATAAFSCH GENOOTSCHAP DER PROEFONDERVINDELIJKE WIJSBEGEERTE
TE ROTTERDAM

OP MAANDAG 5 FEBRUARI 2018 TE 20.00 UUR

In de zaal SH 2 van het Raadhuis
(ingang **B** via poort)

Spreker: Prof. Dr. Arnold G. Vulto FCP

Ziekenhuisapotheker / farmacoloog ErasmusMC Rotterdam

Professor Vulto is hoogleraar Ziekenhuisfarmacie & Praktische Farmacotherapie aan het ErasmusMC te Rotterdam. Daarnaast is hij Honorair Hoogleraar aan de KU Leuven en Voorzitter van de Stichting Biosimilars Nederland (www.biosimilars-nederland.nl). Hij is sinds 2004 actief op het terrein van de biosimilars, en heeft daarover veel gepubliceerd.

ONDERWERP :

Door marktwerking met biosimilars gaan de geneesmiddelprijzen omlaag

Nieuw ontwikkelde geneesmiddelen genieten gedurende een periode van jaren marktexclusiviteit als gevolg van patent-bescherming en andere regelingen. Die bescherming kan wel oplopen tot 20 jaar na marktintroductie. Het gevolg daarvan laat zich raden: door gebrek aan concurrentie zijn de prijzen van die middelen hoog, soms extreem hoog.

De NZA Monitor Dure Geneesmiddelen (December 2017) laat zien dat in het segment van de nieuwe geneesmiddelen de uitgaven snel stijgen met 5 à 10% per jaar. Na het verlopen van de marktexclusiviteit kunnen geneesmiddelen worden "nagemaakt". Gaat het om chemische middelen, dan noemen we dat generieke (merkloze) geneesmiddelen. Generieke geneesmiddelen zijn exacte kopieën van het origineel. Ze worden tot de markt toegelaten op basis van een compleet farmaceutisch kwaliteitsdossier en een beperkt onderzoek in mensen naar gelijke blootstelling in het bloed. Omdat de ontwikkeling van deze middelen zoveel goedkoper is, zijn de prijzen ervan ook heel veel lager, soms minder dan 10% van het originele product. Op deze manier worden er miljarden euro's bespaard op de geneesmiddelkosten.

Bij biologische geneesmiddelen, middelen die worden gemaakt met behulp van biologische technieken in bijvoorbeeld cellen, ligt dat lastiger.

Biologische productiesystemen kennen een natuurlijke variatie, waardoor er voortdurend kleine verschillen optreden tijdens de productie. De meeste biologische geneesmiddelen bestaan dan ook uit een mengsel van zogeheten isovormen. Het maken van exacte kopieën is daarom niet doenlijk. Blijkbaar is een beetje variatie niet erg voor de werkzaamheid en veiligheid, want we leven daar al jaren mee. Op basis van die gedachte kun je dus goed gelijkende kopieën maken die weliswaar niet identiek zijn, maar wel zo goed lijken dat ze hetzelfde doen. Die versies van zo'n geneesmiddel worden biosimilar genoemd: niet identiek, maar doet hetzelfde.

Dit heeft verstrekkende consequenties voor het ontwikkelmodel van biosimilars. Allereerst moet het innovatieve product waarnaar verwezen gaat worden (referentieproduct) worden gekarakteriseerd door de biosimilar-fabrikant. Die koopt daartoe een flink aantal batches (20 of meer) op en gaat die minutieus onderzoeken: wat is de precieze samenstelling van het molecuul en welke variaties komen er in voor. Vervolgens moet worden vastgesteld welke eigenschappen van het molecuul kritisch zijn voor de werking en de veiligheid (bijwerkingen). Dit noemt men *critical quality attributes*.

Biologische geneesmiddelen zijn eiwitten die uit aminozuren zijn opgebouwd. Maar het is niet alleen de aminozuur-volgorde die bepalend is. Ook de driedimensionale structuur (vouwing) van het molecuul is kritisch, en bij sommige geneesmiddelen ook de aard van suikerstaarten in het molecuul (glycosylering). Nadat het origineel zo goed is kaart is gebracht, wordt de aminozuur-sequentie ingebracht (gecloneerd) in een productiecel ter vermeerdering. Daarna begint een minutieus uitzoekwerk: welke cel produceert het best gelijkende molecuul en ook graag in voldoende hoeveelheden om praktisch bruikbaar te zijn. Bij elke selectie wordt het nieuw gemaakte molecuul op basis van de *critical quality attributes* vergeleken met het origineel.

Als de gelijkenis nagenoeg perfect is, wordt in allerlei laboratorium- en proefdiertesten gekeken of het molecuul ook dezelfde farmacologische werking heeft. Pas dan kan het nieuwe middel worden beproefd in mensen. In eerste instantie wordt gekeken of na toediening van een enkele dosis de blootstelling in het bloed hetzelfde is (fase-I onderzoek). Als die test ook succesvol is afgerond, kan het middel beproefd worden in patiënten. De gedachte daarbij is, dat als het molecuul hetzelfde is, het ook hetzelfde zal gaan doen. Het vergelijkende patiënten-onderzoek is derhalve optimaal ingericht om verschillen tussen referentieproduct en biosimilar op te kunnen pikken. Bij dit onderzoek gaat het dus niet om te bewijzen dat het middel werkt: dat weten we immers als van het origineel. We willen weten of er verschillen zijn tussen origineel en namaak.

Al dit werk wordt vastgelegd in een registratiedossier dat (nu nog) in Londen ter beoordeling wordt aangeboden aan het Europese Medicijnen Agentschap (EMA). De EMA toetst het dossier aan de richtlijnen en kijkt of

aan alle kwaliteit- en veiligheidseisen is voldaan. Alle Europese landen zijn bij die beoordeling betrokken. De doorlooptijd van die beoordeling duurt ongeveer een jaar, maar kan langer duren als er onderweg aanvullende vragen worden gesteld, waar extra onderzoek voor nodig is. Aan het einde van de rit wordt de biosimilar al dan niet goedgekeurd en krijgt dan een handelsvergunning die in heel Europa geldig is.

De EMA doet gedetailleerd en uitgebreid verslag van haar beoordeling in een zogeheten European Public Assessment Report (EPAR). Daarin kunnen zorgprofessionals precies lezen hoe de biosimilar is ontwikkeld, onderzocht en wat de beoordelaars er van vinden. Bij alle nieuwe geneesmiddelen zijn er bij marktoelating onzekerheden, bijvoorbeeld omdat het aantal patiënten dat is blootgesteld aan het middel relatief klein is. Aan het einde van een EPAR is daarom een risicobeheersingsplan opgenomen, waarin staat welk type onderzoek de fabrikant nog moet doen als het geneesmiddel op de markt is. Vandaar het gezegde: een geneesmiddel is nooit af.

Nu zou je verwachten, dat als de biosimilar op de markt komt, dat dokters massaal overstappen op deze even goede, maar goedkopere variant. Dat nu blijkt niet het geval te zijn. Dokters zijn over het algemeen merkvast en veel dokters zijn niet vertrouwd met het nieuwe ontwikkelmodel bij biosimilars. Vandaar dat er terughoudendheid is bij het toepassen van deze goedkopere alternatieven. In 2015 heeft het Nederlandse College ter Beoordeling een helder standpunt ingenomen over biosimilars: het zijn volwaardige alternatieven die zonder terughoudendheid voorgeschreven kunnen worden bij alle toegekende indicaties. Als een patiënt al is ingesteld op het merkproduct, kan dit worden omgezet in een biosimilar mits de patiënt daarover wordt geïnformeerd en er een adequate monitoring is bij die patiënten. In de specialistische zorg is dat normaal gesproken geen probleem. Inmiddels hebben de belangrijkste wetenschappelijke verenigingen zich achter het standpunt van het CBG geschaard.

Patiënten hebben er vaak nog wel moeite mee, als een middel waarmee ze vertrouwd zijn, wordt gewisseld. Ziekenhuizen hanteren daarvoor ontwikkelde voorlichting. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis-apothekers (NVZA) heeft samen met de Federatie van Medisch Specialisten een Biosimilars Toolbox gemaakt, die de implementatie van biosimilars in ziekenhuizen ondersteunt. Het Ministerie van Volksgezondheid ondersteunt een project "Biosimilars op Maat" om gerichte voorlichting in ziekenhuizen te geven aan specialisten en andere medewerkers in de zorg om uit leggen wat biosimilars zijn, en wat de grote voordelen er van zijn bij het ombuigen van kostenstijgingen.

In 2016 bedroeg het totaal aan uitgaven aan de Top 10 van dure geneesmiddelen ruim 900 miljoen Euro. Daaronder zitten 6 biologische middelen waarvan het patent is verlopen of binnenkort gaat verlopen, waaraan toen 700 miljoen euro is uitgegeven. Door marktwerking voorzien wij een kostendaling van 40-60% op een termijn van enkele jaren, en wellicht nog meer daarna. Dat betekent dat met de juiste inzet van biosimilars, zonder

verlies aan kwaliteit, eenvoudig 300 miljoen Euro of meer kan worden bespaard op de geneesmiddelenuitgaven. Daarmee komt er de broodnodige ruimte voor innovatieve nieuwe middelen. Om dat te kunnen bereiken zal er hard gewerkt moeten worden aan het vertrouwen bij dokters en patiënten in de gelijkwaardigheid van biosimilars.

Bronnen voor naslag:

Standpunt College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) over biosimilars (2015): <https://www.cbg-meb.nl/mensen/zorgverleners/biosimilar-geneesmiddelen>

Overzicht van belangrijkste artikelen over biosimilars, samengesteld door Medicines for Europe, Maart 2017 (zoek via Google: Reading List Biosimilar Medicines)
<http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/Biosimilars-Reading-list-update-20160831.pdf>

Patiënteninformatie over biosimilars verzameld door Biosimilars Nederland:

<http://www.biosimilars-nederland.nl/informatie-voor-patienten/>

Informatie voor Zorgprofessionals:

<http://www.biosimilars-nederland.nl/informatie-voor-zorgprofessionals/>

Welke biosimilars zijn beschikbaar?

<http://www.biosimilars-nederland.nl/biosimilars-under-review-by-ema/>

Twee goed toegankelijke Nederlandstalige artikelen:

Regulering van biosimilars op Europees en nationaal niveau

Jonker-Exler, Lisman en Vulto (2015)

http://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2015/08/Zorg_Recht_Praktijk-2015_05-Jonker-Regulering-Biosimilars.pdf

Kun je biosimilars maken van originele antistofgeneesmiddelen?

Van concept naar klinische praktijk. Vulto & Jonker-Exler (2015)

<http://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2016/08/Ned-Tijdschr-Allergie-Astma-152015138-Jonker-Vulto-Biosimilars.pdf>