

16 Oktober 2018: Adalimumab Bonanza, of beter nog van niet?

Niels Vermeer en Arnold Vulto, Apotheek ErasmusMC Rotterdam.

Wat gaat er gebeuren als de patentbescherming op het geneesmiddel met de hoogste omzet ooit in de geschiedenis gaat vervallen? Dan valt het middel met een jaaromzet van 18,4 miljard dollar (2017) ten prooi aan bonanza. Daar wil iedereen wel een graantje van meepikken.

Waar komen we vandaan?

Adalimumab (research-code: D2E7) komt voort uit een samenwerking van Cambridge Antibody Technology (op zijn beurt weer een spin-off van de met belastinggeld betaalde British Medical Research Council) en BASF Bioresearch Corporation uit Ludwigshafen (Duitsland). Na de eerste ontwikkelingen vanaf 1993 wordt het middel in de jaren '90 verder ontwikkeld door BASF-Knoll in Duitsland. Dit bedrijf wordt opgekocht door farmagigant Abbott en zo komt adalimumab in handen van Abbott. Na een opsplitsing in een diagnostiek en een geneesmiddelenpoot in 2013 valt Humira voortaan onder AbbVie. Op zich weer een mooi voorbeeld hoe door de overheid gesponsord onderzoek kan leiden tot een (letterlijk) waardevol geneesmiddel en een blockbuster van formaat in een privaat bedrijf. De Medical research Council heeft in de jaren 90 via rechtszaken een deel van de koek teruggekregen.

In 2017 bedroegen de wereldwijde verkopen totaal 18,4 miljard dollar, waarvan het grootste deel in de VS. Humira is voor AbbVie van levensbelang, omdat meer dan 60% van de omzet afkomstig is van Humira.

Waar staan we nu?

In Nederland gaven we in 2016 ca. 215 miljoen euro uit aan Humira, dat wordt gebruikt bij veel indicaties, waarvan de grootste zijn: ontstekingsziekten van de darm, reumatoïde artritis en psoriasis. In Europa is het initiële patent op de werkzame stof van Humira augustus 2017 verlopen, maar in de loop der jaren heeft AbbVie een web van ca. 100 aanvullende patenten gespannen rondom Humira. Dat web zit blijkbaar zodanig goed in elkaar dat bedrijven zoals Amgen, Mylan en Samsung een deal hebben gemaakt met AbbVie om niet voor 1 januari 2023 in de VS op de markt te komen met een biosimilar, ofschoon die die firma's hun biosimilars al klaar hebben.

Als evergreening-strategie heeft AbbVie in 2016 een vernieuwde formulering van Humira op de markt gebracht met een hogere concentratie en een andere zuurgraad, waardoor de injectie minder pijnlijk / patiëntvriendelijker is. Inmiddels is heel Europa zo'n beetje overgezet op deze nieuwe formulering, en daardoor zijn de biosimilars die in aantocht zijn geen biosimilar meer van het product dat patiënten nu gebruiken, maar van een product dat AbbVie niet langer voert. Een gegeven waarvan patiënten ook op de hoogte zijn.

In Europa zal het octrooi op de werkzame stof met inachtneming van het aanvullend beschermingscertificaat (ABC, voor een aanvullende registratie voor kinderen) verlopen op 16 oktober 2018, en dan begint de bonanza hier. AbbVie heeft hiermee in totaal 15 jaar effectief (gerekend vanaf datum marktoelating) octrooibescherming genoten in Europa. De laatste van de ca. 100 aanvullende patenten op Humira zal echter pas gemiddeld over 13 jaar verlopen in verschillende EU lidstaten. Onderdeel van de Amgen/Mylan/Samsung deal in de EU is, dat AbbVie geen problemen

zal maken als hun biosimilars op 16 oktober 2018 op de markt komen. In ruil daarvoor krijgt AbbVie royalties van de verkoop van deze producten. Het ligt voor de hand dat AbbVie de biosimilars die niet zo'n deal hebben, zal aanpakken voor patentinbreuk. Met de diepe zakken die AbbVie heeft zal zij in staat zijn de markttoegang van andere firma's te blokkeren.

In Engeland vond de rechter dit in 2017 te gortig worden. Rechter Henry Carr van het Engelse Hooggerechtshof geeft ons een mooi inkijkje hoe farma-bedrijven opereren om de competitie maar zo lang mogelijk buiten de deur te houden, in dit geval door middel van het patenteren van doseerschema's voor Humira. Deze rechter was daarvan duidelijk niet gecharmeerd, zoals we kunnen lezen in zijn diepgaand gedocumenteerde uitspraak na 12 dagen pleidooien tussen Fujifilm/Samsung/Biogen en AbbVie (3 maart 2017; 60 pagina's). Zo had AbbVie afstand gedaan van diverse octrooien in een schijnbare poging een inhoudelijke rechterlijke toetsing van haar octrooiportefeuille te voorkomen. De rechter beschuldigt AbbVie ervan oneigenlijk gebruik te maken van rechtsmiddelen om toetreding van nieuwkomers op de markt te weren. En de rechter verklaart dat het doseerregime van Humira bij reuma (40 mg subcutaan iedere 14 dagen) al in 2001 voor de hand liggend was. Daarmee lijkt de markt in Engeland op 16 oktober 2018 open te liggen.

Helaas geldt die uitspraak niet voor de rest van Europa, zodat er her en der nog stevig wordt doorgeprocedeerd. Uiteindelijk betaalt de patiënt daarvoor altijd de rekening.

Hoe ziet het veld er op dit moment (1 september 2018) uit?

Begin September had de Europese Commissie voor 4 adalimumab biosimilars een handelsvergunning afgegeven (weliswaar meer merken zoals weergegeven in onderstaande tabel, maar het betreft dezelfde producten)

Tabel | Adalimumab biosimilars met een Europese handelsvergunning (in aanvraag) per september 2018.

Productnaam	Fabrikant	Datum toelating / positieve opinie / indiening
<u>Geregistreerde producten</u>		
Amgevita	Amgen	22-mrt-2017
Solymbic	Amgen	22-mrt-2017
Imraldi	Samsung	24-aug-2017
Cyltezo	Boehringer Ingelheim	10-nov-2017
Halimatoz	Sandoz	26-jul-2018
Hefiya	Sandoz	26-jul-2018
Hyrimoz	Sandoz	26-jul-2018
Positieve opinie EMA		
Hulio	Mylan/Fujifilm Kyowa	27-jul-2018
<u>Ingediend voor beoordeling</u>		
MSB11022	Fresenius Kabi	18-dec-2017

Voor de verkrijgbaarheid lijkt er de volgende situatie te ontstaan.

Amgevita (Amgen): kan 16/10 op de markt komen, heeft een deal met AbbVie

Cyltezo (Boehringer Ingelheim): Geen deal met AbbVie.

Imraldi (Samsung): kan 16/10 door Biogen op de markt worden gebracht; heeft een deal met AbbVie.

Hyrimoz (Sandoz): Geen deal met AbbVie.

Op 27 juli 2018 heeft de EMA een positief advies gegeven aan de EU-cie voor de toelating van Hulio (Mylan / Fujifilm Kyowa Kirin Biologics) voor alle indicaties. In principe zou dit product in oktober-november 2018 in Europa in de handel kunnen komen. Mylan heeft inmiddels een deal gesloten met AbbVie.

Per 1 september lag er nog 1 adalimumab biosimilar ter beoordeling bij de EMA (MSB11022 van Fresenius Kabi), waarover einde 2018 een advies wordt verwacht van de EMA. Voor dit product lopen er juridische procedures met AbbVie.

Waar gaat het heen?

Er is zekerheid over de toetreding van 3 tot 4 adalimumab biosimilars in oktober/november 2018. Daarvoor is het nog wel noodzakelijk dat per die datum ook de vergoeding in Nederland is geregeld (opname in de G-standaard). Wat zal dit voor effect hebben? Met de AbbVie royalties op de achterhand zal er initieel maar een beperkte marktwerking zijn. Volgend jaar zomer is naar verwachting de rook opgetrokken en dan zou de marktwerking meer optimaal kunnen zijn met 6 biosimilars. Dat zou vervolgens kunnen leiden tot een andere prijsstelling.

Interessante afwezige in dit veld is Celltrion. In afwachting van de strategie die AbbVie ontwikkelde hebben zij afgezien van het maken van een biosimilar van de "oude" Humira formulering en werken zij aan een biosimilar van de nieuwe Humira injectie. Het patiëntenonderzoek daarmee is inmiddels begonnen, dus tegen 2021 kan die biosimilar worden verwacht. Daarnaast is er nog een hele lijst andere adalimumab biosimilars in de maak, maar de vraag is of daarvoor na 2019 nog plaats is op de Nederlandse markt.

Referenties

<http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-adalimumab>
(update juni 2018)

Uitspraak van het Engelse Hoogerechtshof door rechter Henry Carr (3 maart 2017).
<http://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Patents/2017/395.html#para417>

AbbVie Pressroom 26 januari 2018. AbbVie Reports Full-Year and Fourth-Quarter 2017 Financial Results. Beschikbaar via <https://news.abbvie.com/news/abbvie-reports-full-year-and-fourth-quarter-2017-financial-results.htm> [laatst geraadpleegd 12 september 2018].

Europese Commissie. Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe. Beschikbaar via:
<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2018/05/01/study-on-the-economic-impact-of-supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-incentives-and-rewards-in-europe> [laatst geraadpleegd 12 september 2018]