

## Een gemiste kans

“Het opiniestuk van professor Nève dat vorige week in de Apotheker is verschenen, is bijzonder tendentius en naast de kwestie. Het arrest van het Hof van Beroep waar hij naar verwijst bevestigt – zoals enigszins verwacht – zijn recht op vrije meningsuiting mbt feiten die dateren uit 2001. Maar verder gaat het arrest niet. Overigens is de wetgeving waar de professor naar refereert niet meer in voege.

Voor de generieke geneesmiddelensector is de veiligheid, de kwaliteit, en de doeltreffendheid van zijn producten primordiaal. Wij gaan hier graag het wetenschappelijke debat over aan. De column van Professor Nève is echter een gemiste kans.

Het was bijna te voorspellen dat in het opiniestuk van leer zou worden getrokken tegen de geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index (NTI). Mag ik er echter op wijzen dat het precies is omdat met deze producten de toxiciteitsgrens sneller wordt bereikt, de bio-equivalentiecriteria die er op van toepassing zijn strenger zijn? Overigens, zeer recent nog publiceerde het toonaangevende tijdschrift JAMA de resultaten van een meta-analyse ivm onderzoeken die gevoerd werden omtrent de bio-equivalentie van cardio-vasculaire geneesmiddelen. JAMA kwam hierbij tot de conclusie dat er ter zake geen verschil is tussen generieke en merkgeneesmiddelen. Het is trouwens om de hardnekkige vooroordelen tegen generieke NTI-geneesmiddelen uit de wereld te helpen dat landen als het Verenigd Koninkrijk of Frankrijk speciale informatiecampagnes voeren, bijvoorbeeld voor anti-epileptica.

Weet de professor dat veel, zoniet de meeste, bio-equivalentiestudies betrekking hebben op merkgeneesmiddelen? Kenschetsend is ook dat een zeer ingewikkeld biostatistisch begrip als de 80-125 procent variabiliteit met één one-liner wordt afgedaan. Enige academische nuance zou hier op zijn plaats zijn geweest.

En wat met de productie van geneesmiddelen in China of India? De farmawereld is inderdaad mondiaal georganiseerd en dit geldt zowel voor de traditionele als voor de generieke geneesmiddelensector. Zo bevindt een van de belangrijkste productiesites van Janssen Pharmaceutica zich in China. Maar hoe streng de reglementering ook is, incidenten kunnen we nooit uitsluiten. Zeker niet wanneer er crimineel opzet blijkt in het spel te zijn, zoals in de heparine-zaak (waarvoor er trouwens in België gelukkig geen enkele patiënt te betreuren viel). Een recente enquête uitgevoerd door het EMEA geeft overigens geen geografische differentiatie aan mbt de gemiddelde resultaten van farmaceutische inspecties die uitgevoerd worden in Europa versus de inspecties van fabrieken buiten Europa. Maar dat neemt natuurlijk niet weg dat we normen en procedures voortdurend kritisch moeten bevragen en desgevallend bijsturen. Generieke en originele geneesmiddelen kennen dezelfde productiestandaarden en worden vaak in dezelfde productie-eenheid gefabriceerd. Als professor Nève China of Indië verdacht maakt, dan maakt hij – onterecht – de hele farmaceutische industrie verdacht. Overigens wil ik opmerken dat er in de VS (en in Europa) geen enkel geneesmiddel van het Indische Ranbaxy werd teruggeroepen. Meer nog, patiënten werden door het FDA aangemoedigd hun behandeling met de betrokken geneesmiddelen verder te zetten.

De uitlatingen over de vermeende kwaliteitsproblemen met generieke geneesmiddelen brengen mij tenslotte bij het 450 pagina's tellend sectoronderzoek van Europees Commissaris Neelie Kroes. Steunend op de resultaten van tientallen huiszoeken bij farma-bedrijven, is Kroes tot de bevinding gekomen dat vele merkgeneesmiddelenbedrijven een ware “toolbox of instruments” gebruiken om generieke concurrenten zo lang mogelijk van de markt te houden. Een ervan is het voortdurend in twijfel trekken van de kwaliteit van generieken. De technieken die gehanteerd worden doen mij een beetje denken aan de roman “Animal Farm”, voor velen een stukje verplichte literatuur uit de schooltijd...maar daarom niet minder actueel.

In deze barre tijden moet zorgvuldig met iedere euro omgegaan worden. Generieke geneesmiddelen zijn absoluut noodzakelijk om geneesmiddelen voor iedereen betaalbaar te houden. Vandaar dat onze sector dit jaar een speciaal actieplan zal opzetten, ten einde alle twijfel over de

kwaliteit weg te nemen. Wij zullen ons plan dan ook bespreken met de nationale, Europese en academische overheden.

**Joris Van Assche**

**Afgevaardigd bestuurder FeBelGen**

[EMA/ins/gmp/23022/2007](#)

[JAMA, 2008; 300 \(21\): 2514-2526](#)

## EEN COLLEGA REAGEERT

« Professor Nève heeft het in zijn opiniestuk over de bio-equivalentiestudies. Hij zegt daarbij dat bij bio-equivalentiestudies de hoeveelheid actief bestanddeel in het bloed 80 tot 125 procent moet bedragen van deze die door het originele geneesmiddel wordt vrijgesteld. Hij haalt dit aan om te 'bewijzen' dat generieken niet identiek zijn aan innovatorgeneesmiddelen. Zijn redenering klopt absoluut niet. Als men – zoals professor Nève bestrijdt - niet aanvaardt dat therapeutische equivalentie tussen twee geneesmiddelen kan gebaseerd worden op bio-equivalentie, dan is er ook een serieus probleem voor een groot aantal innovator geneesmiddelen.

Waarover gaat het? Twee chemisch equivalente farmaceutische producten worden als biologisch gelijkwaardig beschouwd (bio-equivalent) als hun absorptiepatronen met betrekking tot mate én snelheid van absorptie zodanig overeenkomen dat aangenomen kan worden dat hun werking gelijkwaardig zal zijn. Voor de beoordeling hiervan is in de meeste gevallen een in vivo studie naar de biologische beschikbaarheid noodzakelijk. Hierbij wordt op basis van plasmaconcentratie-tijdscurves de biologische beschikbaarheid van twee farmaceutische producten bij een aantal gezonde proefpersonen vergeleken.

De huidige richtlijnen met betrekking tot bio-equivalentie, en dit zowel in o.a. Canada, de Europese Unie, Japan en de Verenigde Staten, vereisen de berekening van het 90% CI (confidentie-interval) rond de verhouding van de gemiddelde waarden van AUC (de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve) en de C<sub>max</sub> (maximum plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel) voor test- en referentiepreparaat, het zogenaamde *point estimate*, bekomen aan de hand van een vergelijkende biologische beschikbaarheidsstudie bij een aantal gezonde proefpersonen. Op basis van de resultaten berekent men het 90% CI rond dit *point estimate*. Het aldus bekomen 90% CI moet gelegen zijn tussen 0.80 en 1.25. Dit is evenwel niet hetzelfde als verklaren dat de gemiddelde AUC- of C<sub>max</sub>-waarden van twee preparaten een afwijking mogen vertonen van –20% tot +25%!

Bio-equivalentiestudies vinden plaats in onafhankelijke, gespecialiseerde instellingen die aan strikte kwaliteitsnormen moeten voldoen. Proefopzet, criteria voor de selectie van proefpersonen, toegepaste farmacokinetische en statistische methodes, gebruikte bio-analytische technieken, resultaten, enz. moeten in detail gerapporteerd worden en deze studies moeten, zoals alle andere fase I klinische studies, aan de hoge GCP/GLP eisen voldoen. Wanneer deze studies deel uitmaken van een dossier tot aanvraag van registratie van een geneesmiddel in België, moeten zij uiteraard uitgevoerd zijn volgens de EU richtlijnen

Voor de registratie van generische geneesmiddelen in België (of in een ander lidstaat van de EU) is meestal een bio-equivalentiestudie vereist. De resultaten van die studie moeten aantonen dat het generisch geneesmiddel bio-equivalent, en bijgevolg therapeutisch equivalent, is met het in België geregistreerde innovator geneesmiddel. De resultaten van bio-equivalentiestudies vormen echter ook een belangrijk onderdeel van het registratiedossier van vele innovator geneesmiddelen zelf.

Zo vormden bio-equivalentiestudies een noodzakelijk onderdeel van de registratiedossiers van meer dan de helft van de innovator geneesmiddelen voor orale toediening die tussen begin 1981 en eind 1990 bij de FDA (Verenigde Staten) werden ingediend omdat de farmaceutische doseringsvorm waarmee het klinisch onderzoek werd verricht (de zogenaamde biobatch) verschilde van diegene waarvoor registratie werd aangevraagd (de industriële batch). Het feit dat bio-equivalentiestudies op doeltreffende manier de therapeutische equivalentie van twee of meerdere geneesmiddelen kan aantonen, wordt algemeen aanvaard door klinische onderzoekers. Indien men het principe dat bio-equivalentie surrogaat is voor therapeutische equivalentie in vraag stelt, dan brengt men niet alleen de betrouwbaarheid van generische geneesmiddelen in diskrediet maar eveneens de betrouwbaarheid van vele innovator geneesmiddelen.

**Prof. Roger Verbeeck**  
**UCL Laboratoire de Pharmacocinétique**