

Referentieproduct ...) **biosimilar geneesmiddel** (... generiek **geneesmiddel**

Wat is een biosimilar geneesmiddel precies?

**Biosimilar geneesmiddelen worden soms verward met generieke geneesmiddelen.
Dit document brengt opheldering.**

Generieke en biosimilar geneesmiddelen worden, vóór ze in de handel mogen worden gebracht via specifieke procedures geregistreerd onder het beheer en de controle van de gezondheidsautoriteiten. In tegenstelling tot de generieke geneesmiddelen, die geproduceerd worden uit enkelvoudige chemische moleculen, zijn biosimilar geneesmiddelen complexe moleculen die het resultaat zijn van biotechnologische processen in levende organismen. Enkel de Europese autoriteiten (Europese Geneesmiddelenagentschap, EMA) zijn bevoegd voor biosimilar geneesmiddelen.

Het **generiek geneesmiddel** is het goedkopere alternatief voor een geneesmiddel dat geproduceerd wordt op basis van een klassieke chemische molecule. Het wordt in de handel gebracht op basis van bioequivalentiestudies.

Het **biosimilar geneesmiddel** is het goedkopere alternatief voor een bio(techno)logisch referentiegeneesmiddel (*origineel merkproduct*). Het wordt in de handel gebracht na biologische identificatie, preklinisch en klinisch onderzoek.

De samenstelling van het biosimilar geneesmiddel is, net zoals het biotechnologisch referentiegeneesmiddel, van nature uit in zekere mate variabel. Om er zeker van te zijn dat deze variaties geen klinische impact hebben, is een vergelijkende klinische studie met het originele referentiegeneesmiddel vereist als onderdeel van de specifieke registratieprocedure.

Momenteel zijn er reeds 3 biosimilar¹ geneesmiddelen beschikbaar in België, maar ze worden ondanks de mogelijk belangrijke besparingen² voor het RIZIV nauwelijks gebruikt. In andere landen varieert hun marktaandeel nochtans reeds van 15 tot meer dan 45%. Vóór 2015-2016 zouden er minstens 10 nieuwe biosimilar geneesmiddelen in de Belgische handel komen, als alternatief voor originele geneesmiddelen die momenteel niet minder dan 350 miljoen € aan jaarlijkse uitgaven betekenen voor het RIZIV.

Generieke en biosimilar geneesmiddelen beschikken over alle garanties omtrent kwaliteit, werkzaamheid, en veiligheid die zijn opgelegd door de gezondheidsautoriteiten. Deze geneesmiddelen zijn **onderling verwisselbaar met hun originele referentiegeneesmiddel** en worden gecommercialiseerd na afloop van hun octrooien.

¹ Biosimilar moleculen geregistreerd bij het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA): epoëtine, figrastim, somatropine

² Bron: Generics Bulletin, 5.08.2010

| | GENERIEK GENEESMIDDEL | BIOSIMILAR GENEESMIDDEL |
|---|--|---|
| EIGENSCHAPPEN | <ul style="list-style-type: none"> o "kleine" molecule, chemische samenstelling en standaard analytische methodes | <ul style="list-style-type: none"> o "grote" molecule met 3-dimensionale structuur geproduceerd door levende organismen. o de samenstelling van deze producten is per definitie variabel en dat is inherent aan het productieproces van biologische systemen o deze variabiliteit werd voor de biosimilar geneesmiddelen, net zoals voor de biotechnologische geneesmiddelen, door de Europese autoriteiten (Europese Geneesmiddelenagentschap, EMA) volledig in de specifieke procedure geïntegreerd: « such variability may not be a matter of concern »³ |
| PREKLINISCHE EN KLINISCHE ONTWIKKELING | <ul style="list-style-type: none"> o geen klinische ontwikkeling o studies die de bioequivalentie aantonen | <ul style="list-style-type: none"> o in vitro/in vivo evaluatie o toxiciteits- en tolerantiestudies o klinische studies Fase I (gezonde vrijwilligers) o vergelijkende klinische fase III studies (bij patiënten) met het originele geneesmiddel, die werkzaamheid en veiligheid aantonen die equivalent zijn aan die van het referentieproduct |
| ONTWIKKELINGS-DUUR | <ul style="list-style-type: none"> o ontwikkeling: 4 tot 6 jaar | <ul style="list-style-type: none"> o ontwikkeling: 7 tot 9 jaar |

| | GENERIEK GENEESMIDDEL | BIOSIMILAR GENEESMIDDEL |
|--|-----------------------|-------------------------|
|--|-----------------------|-------------------------|

³ "Because of unavoidable differences in the manufacturing process, which may include the use of different expression systems, fermentation and purification processes, as well as different excipients, the quality attributes of the biosimilar and the reference medicinal products will not be strictly identical. Such variability may not be a matter of concern but rather is a scientific fact that has been accepted by the scientific and regulatory community since the introduction of biotech for the production of biological medicines", "Biosimilar, when terminology matters", in Nature Biotechnology, volume 29 number 8 August 2011

| | | |
|---------------------------|---|--|
| REGISTRATIE | <ul style="list-style-type: none"> ○ vergunning voor het in de handel brengen (VHB) na registratie op nationaal of Europees (EMA) niveau op basis van de <i>bioequivalentie</i> | <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergunning om op de markt te brengen na een specifieke 'state of the art' procedure op Europees niveau (EMA). De biosimilar geneesmiddelen hebben hun equivalentie met het referentieproduct op vlak van fysico-chemische eigenschappen, werkzaamheid en veiligheid aangetoond, op basis van een specifieke procedure, de <i>comparability exercise</i>⁴ |
| UITWISSEL-BAARHEID | <ul style="list-style-type: none"> ○ verwisselbaar met het goedgekeurde referentieproduct; geen verschil in kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid; staat toe bestaande en nieuwe patiënten te behandelen | <ul style="list-style-type: none"> ○ de biosimilar geneesmiddelen zijn equivalent op vlak van kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid, en dus onderling verwisselbaar met het goedgekeurde biotechnologisch referentieproduct, omdat er geen statistisch significante klinische verschillen bestaan; dit laat toe om zowel nieuwe patiënten te behandelen als bestaande behandelingen aan te passen⁵ ○ elke behandeling met een biotechnologisch referentieproduct of met een biosimilar geneesmiddel vereist een permanente medische opvolging van de patiënten; de overgang van het referentiegeneesmiddel naar het biosimilar geneesmiddel en vice versa kan perfect plaatsvinden in het kader van deze doorlopende opvolging. |
| | GENERIEK GENEESMIDDEL | BIOSIMILAR GENEESMIDDEL |

⁴ De vergelijkingen (fysisch-chemisch, preklinisch en klinisch, via de *comparability exercise*) worden tijdens verschillende fases van de ontwikkeling van het kandidaat biosimilaire geneesmiddel toegepast met de gegevens die beschikbaar zijn voor het referentiegeneesmiddel. Er worden strikte wetenschappelijke normen gehanteerd, die vergelijkbaar zijn met diegene die gebruikt worden voor het originele geneesmiddel in het kader van een verandering in het productieproces. De methodologie en de interpretatie van de resultaten van de *comparability exercise* zijn een krachtige statistische methode, net zoals dat het geval is voor de registratie van een origineel biotechnologisch geneesmiddel.

⁵ « Zoals dit het geval is voor alle biotechnologische geneesmiddelen, dient men rekening te houden met het feit dat, wanneer het biotechnologisch geneesmiddel geswitcht wordt, dit theoretisch leidt tot een bijkomend risico. Maar dit is het geval voor elke wijziging (wijziging van productielocatie, upscaling, ...) en is niet specifiek gelinkt aan biosimilars. Er bestaat zelfs een zekere variabiliteit tussen de verschillende loten van eenzelfde geneesmiddel. Elke patiënt die behandeld wordt met een biotechnologisch geneesmiddel dient opgevolgd te worden. Elk geval dient apart bekeken te worden, rekening houdend met het soort geneesmiddel, de indicatie en de patiënt. Wetenschappelijk gezien is het zo dat iedere wijziging bij een patiënt een verhoogde variabiliteit inhoudt. Men dient gewoon rekening te houden met de eigenheid van biotechnologische geneesmiddelen...», Professor B. Flamion, Newsletter 5 FeBe(Gen), december 2010

| | | |
|---|---|---|
| <p>FARMACO-VIGILANTIE</p> | <ul style="list-style-type: none"> ○ de regelgeving voor generieke geneesmiddelen is dezelfde als voor originele referentieproducten ○ in bepaalde gevallen wordt een Risk Management Plan (RMP of risicobeheerplan) gevraagd | <ul style="list-style-type: none"> ○ een <i>Risk Management Plan</i> (RMP of risicobeheerplan) is verplicht op het ogenblik van de registratie, net zoals dat het geval is voor alle nieuwe biotechnologische geneesmiddelen die sinds 2004 in de handel worden gebracht. Alle biosimilar geneesmiddelen op de markt beantwoorden aan deze eis. ○ <i>post marketing studies</i> (wanneer het product in de handel wordt gebracht) op lange termijn |
| <p>MOGELIJKE BESPARINGEN</p> | <ul style="list-style-type: none"> ○ reeds 2,5 miljard voor het RIZIV sinds 2001, nadat de referentierugbetaling van kracht werd; met de komst van nieuwe generieke geneesmiddelen zullen bijkomende besparingen gerealiseerd worden ... | <ul style="list-style-type: none"> ○ momenteel geen besparingen omdat het gebruik van de 3 biosimilar geneesmiddelen op de markt (de jaarlijkse uitgaven voor het RIZIV voor de originele overeenkomstige producten bedragen 51 miljoen €) niet wordt aangemoedigd, ... ○ tegen 2015-2016 zouden er meer dan 10 biosimilar geneesmiddelen in de handel komen als alternatief voor originele producten die vandaag meer dan 350 miljoen/jaar uitgaven voor het RIZIV vertegenwoordigen |

De uitgebreide literatuur getuigt van de kwaliteiten van biosimilaire geneesmiddelen en de interesse om het potentieel ervan te gebruiken. Hierbij enkele referenties:

1. « **Biosimilar, when terminology matters** », in “nature biotechnology”, volume 29 number 8 august 2011. Grote fragmenten worden in de tekst hierboven gebruikt.
2. « **Biosimilars – clinically and financially effective** », by Fritz Sorgel, Institute for Biomedical and Pharmaceutical Research (IBMP), Nuremberg-Heroldsberg, Germany - preprinted from Hospital Healthcare Europe 2011, Campden publishing, 2011: « Research reveals that biosimilar drugs made in Europe are matching the efficacy or their original reference products, are passing stringent regulatory tests and have lower costs ...»
3. « **Clinical comparability and European biosimilar regulations** », Huub Schellekens & Hellen Moors, Department of Pharmaceutical Sciences and Innovation Studies, Utrecht University, The Netherlands : « Clinical trials required by European regulators to compare biosimilar products with corresponding biologic brands are surplus to requirements and may even be a barrier for the development of biosimilars of more complicated biologics... »
4. « **Biosimilars: de uitdaging het hoofd bieden... Biosimilars: het regelgevend kader biedt de noodzakelijke garanties** », Professor B. Flamion, Voorzitter van de Scientific Advice Working Party van het Europese Geneesmiddelenagentschap en Voorzitter van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen van het RIZIV, in de FeBe(Gen Newsletter, nummer 5, december 2010 : « ... *Bij het uitwerken van het concept, zijn we uitgegaan van dezelfde hoge kwaliteitsvereisten zoals die ook voor nieuwe geneesmiddelen van toepassing zijn*»