

Biologische geneesmiddelen

Innovatie voor
de patiënten in België,
vandaag en morgen



pharma.be
ASSOCIATION GÉNÉRALE DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT
ALGEMENE VERENIGING VAN DE GENEESMIDDELENINDUSTRIE

“

Terwijl twintig jaar geleden bijna alle geneesmiddelen van chemische oorsprong waren, zien we de dag van vandaag dat steeds meer geneesmiddelen die in ziekenhuizen en door huisartsen worden voorgeschreven, 'biologische' geneesmiddelen zijn. De verschillen met 'klassieke' chemische geneesmiddelen zijn nog steeds te weinig bekend bij het grote publiek. Het doel van deze brochure is dan ook deze verschillen te verklaren en de voordelen van biologische geneesmiddelen en toekomstige ontwikkelingen uit te leggen.

”

Catherine Rutten, CEO pharma.be

Wat is een biologisch geneesmiddel?

Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel dat één of meerdere werkzame bestanddelen bevat die gemaakt zijn vanuit of door levende organismen. Daarom zijn biologische geneesmiddelen veel complexer en vaak minder stabiel dan traditionele chemische geneesmiddelen.

Biologische geneesmiddelen zijn ook veel grotere structuren dan traditionele chemische geneesmiddelen. Daardoor kunnen ze enkel via een injectie worden toegediend. Dit in tegenstelling tot 'traditionele' chemische geneesmiddelen die kunnen geproduceerd worden in verschillende vormen (tablet, siroop, aerosol, pleister,...).

KLASSIEKE GENEESMIDDELEN

BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

MOLECULAIRE STRUCTUUR



Kleine, eenvoudige, stabiele moleculaire structuur.
Chemische ingrediënten.



Complexe, grote, onstabiele moleculaire substanties.
3-dimensionele structuur.

PRODUCTIE



Productie door chemische synthese. 100% reproduceerbaar.
Combinatie van specifieke chemische bestanddelen in een gestructureerd en voorspelbaar proces.



Gemaakt van levende cellen. Niet 100% reproduceerbaar. Zeer complex productieproces. Zeer gevoelig voor wijzigingen in het proces (bereiding, zuivering, formulering ...). Zelfs met dezelfde bestanddelen en hetzelfde proces is het eindproduct niet 100% reproduceerbaar.

Omwille van de complexiteit en heterogeniteit van biologische geneesmiddelen, is de regelgeving rond hun productie zeer strikt: de producent van een biologisch geneesmiddel moet de kwaliteit van het medicijn garanderen door ervoor te zorgen dat het productieproces ongewijzigd blijft en dat de kwaliteit gecontroleerd wordt gedurende het hele productieproces. Voor biologische geneesmiddelen bepalen de specifieke eigenschappen van het productieproces dus de kenmerken van het eindproduct.



Psoriasis

STANDPUNT VAN EEN PATIËNT

Paul is voorzitter van de "Psoriasis Liga" en lijdt aan psoriasis, een chronische ontstekingsziekte van de huid, die gekenmerkt wordt door de vorming van schilferige plekken:

"We stellen vast dat mensen met ernstige psoriasis of psoriasisartritis dankzij deze therapeutische vooruitgang eindelijk opnieuw gewoon normaal kunnen leven. Deze biologische geneesmiddelen bezorgen patiënten die zwaar met de ziekte belast zijn een tweede leven. Het verschil? De levenskwaliteit natuurlijk!"¹



STANDPUNT VAN EEN ARTS

Dr. Ghislain, dermatoloog, UCL

Wat verwezenlijken biologische producten en wat zijn de gunstige effecten ervan?

"Om een chronische ziekte te behandelen, is het van cruciaal belang dat we een oplossing kunnen bieden die tegelijkertijd doeltreffend en veilig is, en dit op lange termijn. Biotherapie speelt perfect in op deze vereisten. Het is de eerste keer dat dermatologen een dergelijke behandeling ter beschikking hebben, die aangepast is aan deze chronische ziekten."

Welke doelstellingen / uitdagingen liggen er nog in het verschiet?

"Nu we de levenskwaliteit van de patiënten heel significant kunnen verbeteren, dromen zij van een volledige genezing. Ook therapietrouw blijft een heikel punt. Dit leidt tot een verminderde doeltreffendheid en tot teleurstellingen. We moeten de patiënt jarenlang kunnen begeleiden en ondersteunen."



STANDPUNT VAN EEN ARTS

Dr. Coenen, dermatoloog, Hasseltse Huidkliniek

Wat verwezenlijken biologische producten en wat zijn de gunstige effecten ervan?

"De moeilijk-te-behandelen psoriasispatiënt van vroeger kan vandaag de dag op een efficiënte en goed getolereerde manier geholpen worden. Deze geneesmiddelen hebben de lat bovendien een stuk hoger gelegd van wat we mogen verwachten van een psoriasis therapie."

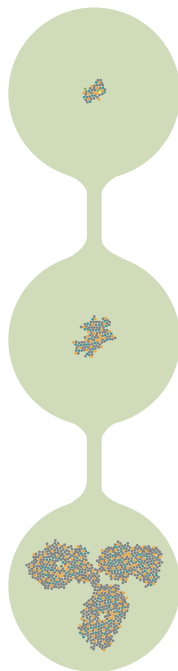
Welke doelstellingen / uitdagingen liggen er nog in het verschiet?

"Hopelijk kan een daling van de kostprijs er in de toekomst voor zorgen dat meer psoriasispatiënten voor dergelijke behandelingen in aanmerking komen (en niet alleen de met conventionele therapieën uitbehandelde patiënten)."

¹ Psoriasis Liga

Een snelle evolutie

Hoewel biologische geneesmiddelen nog maar enkele decennia op de markt zijn, zijn er toch al verschillende generaties beschikbaar voor de patiënt:



In de eerste generatie ging het om eiwitten die van nature in het lichaam voorkomen. Een heel gekend voorbeeld is de behandeling van suikerziekte met het hormoon insuline. Door toediening van het hormoon aan patiënten die het niet (voldoende) produceren, kan de suikerspiegel gecontroleerd worden. In de loop der jaren werd het mogelijk om lichaamseigen producten zodanig te wijzigen dat hun werkingsduur werd verlengd, de doeltreffendheid verbeterde, de toediening door de patiënt zelf werd vergemakkelijkt, ...

Een volgende generatie maakte gebruik van antilichamen die specifiek bepaalde doelwitten binnen het lichaam viseren ("monoclonale" antilichamen). Hun specificiteit laat toe selectief bepaalde therapeutische doelen te gaan raken. Monoclonale antilichamen worden sinds de jaren '90 ingezet voor verschillende ziektes zoals auto-immuunziektes (reuma, ziekte van Crohn, psoriasis, lupus,...) en bepaalde kankers. Ze zijn een stuk complexer dan de biologische geneesmiddelen van de eerste generatie.

In de afgelopen jaren werden de monoclonale antilichamen verder verfijnd zodat immunoreacties kunnen vermeden worden. Er werden ook nieuwe therapeutische doelen gevonden. Een voorbeeld daarvan zijn een aantal recente kankerbehandelingen, waarbij de eigen afweercellen de kanker bestrijden.

FIGUUR 1 - de verschillen in grootte van opeenvolgende generaties biologische geneesmiddelen toont de steeds grotere complexiteit aan.



De nieuwste biologische geneesmiddelen zijn bestemd voor geavanceerde therapieën, waaronder gentherapie, celtherapie en weefselmanipulatie.

- **Gentherapie** is het inbrengen van genetisch materiaal in (menselijke) cellen in het kader van een geneeskundige behandeling. Bij erfelijke aandoeningen hoopt men dat dit genetisch materiaal kan dienen om een ziekte te genezen die ontstaat door een niet goed functionerend gen en dit door een "gezond" gen in te brengen. Recentelijk werden een aantal behandelingen goedgekeurd die voor enkele zeldzame ziektes resulteren in genezing.
- **Celtherapie** is het inbrengen van cellen in een weefsel in het kader van een geneeskundige behandeling. Deze cellen dienen de functie van ontbrekende of niet-functionerende cellen van de patiënt over te nemen, zodat de symptomen van de ziekte verdwijnen. Een voorbeeld is de celtherapie die in ontwikkeling is voor de behandeling van de ziekte van Crohn.
- **Weefselmanipulatie** is het toedienen van cellen of weefsels (afkomstig van de patiënt zelf of van een donor) in het lichaam van een patiënt, om op die manier regeneratie, herstel of vervanging van defecte cellen of weefsels te bekomen.



Reumatoïde polyartritis

STANDPUNT VAN EEN PATIËNT

Suzanne is een patiënte die sinds 1990 aan reumatoïde artritis lijdt, een auto-immuunziekte die de gewrichten aantast:

“Toen biologische therapieën rond de eeuwwisseling nog in hun kinderschoenen stonden, beleefde ik bange tijden. Ik had al een lange voorgeschiedenis van behandelingen en ingrepen. Het enige wat ik me afvroeg, was: is er nog hoop?”

Ik was erg sceptisch, maar tegelijkertijd beschouwde ik deze nieuwe behandelingen als mijn laatste kans. Vandaag kan ik alleen maar zeggen dat ik een normaal leven leid. Ik heb het sporten en bepaalde hobby's moeten beperken, maar ik heb nooit mijn werk moeten opgeven. In het leven van elke dag weten/merken veel mensen niet eens dat ik “ziek” ben.”²



STANDPUNT VAN EEN ARTS

Dr. Patrick Durez, reumatoloog, UCL

Wat verwezenlijken biologische producten en wat zijn de gunstige effecten ervan?

“De vooruitgang van de reumatologie in de voorbije 20 jaar was spectaculair voor wat het inzicht in het fysiopathogene mechanisme van reumatoïde polyartritis betreft. Het resultaat was de intrede van gerichte biologische behandelingen. Deze behandelingen op biologische basis, die we BioDMARDs noemen, zijn in staat om de symptomen goed onder controle te houden, de ontsteking te beperken, een klinische remissie teweeg te brengen, een functionele beperking te voorkomen en de gewrichten te beschermen tegen beschadiging. BioDMARDs kunnen enkel polyklinisch worden toegediend en zijn een tweedelijnsbehandeling, nadat een klassieke behandeling, zoals met methotrexaat (MTX), gefaald heeft.”

Welke doelstellingen / uitdagingen liggen er nog in het verschiet?

“Vandaag beschikt een reumatoloog niet over instrumenten die de respons kunnen voorspellen bij de keuze voor een biologische behandeling. Het onderzoek is daarom gericht naar een beter inzicht in de ziekte en cruciale elementen in de immunopathologie van reumatoïde polyartritis met de mogelijkheid om biologische merkers voor de ernst van de ziekte en de therapeutische respons te bepalen.”

² Biologische medicatie bij reuma, een beknopte introductie voor patiënten door patiënten (versie 09/2017) - Reumanet

Meer en meer patiënten zijn betrokken

Biologische geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van zeer diverse ziektes, zoals:

- een tekort aan groeihormoon of insuline
- auto-immuunziektes (wanneer het lichaam eigen cellen en stoffen als lichaamsvreemd ziet, zoals reumatoïde artritis, lupus, ziekte van Crohn, psoriasis,...)
- kanker
- erfelijke stoornissen in de bloedstolling (hemofilie)
- MS (multiple sclerose)
- stofwisselingsziektes, zoals de ziekte van Pompe of Fabry



Het aantal biologische geneesmiddelen is de afgelopen jaren toegenomen: terwijl in 2006 in totaal 179 biologische geneesmiddelen beschikbaar waren, noteren we er al 284³ in 2016. Biologische geneesmiddelen maken vandaag een substantieel deel uit van het therapeutisch arsenaal in België: 49% van de terugbetaalbare geneesmiddelen in ziekenhuizen betreft biologische geneesmiddelen⁴.

Het aantal goedgekeurde biologische geneesmiddelen van de laatste generatie, zoals gentherapie en celtherapie, is momenteel nog heel beperkt. Toch zijn de verwachtingen hooggespannen. De ontwikkeltermijn van een biologisch geneesmiddel is echter lang (10 à 12 jaar), en de overgrote meerderheid van de kandidaat-geneesmiddelen halen het einde van het ontwikkelproces niet. Gemiddeld zal slechts 1 op de 10 geneesmiddelen die worden getest in klinische proeven op het einde van het traject beschikbaar zijn voor de patiënt.

2 - 5 JAAR



INDIGENING
TOELATING
MARKTTOEGANG



MARKTTOEGANG
GOEDGEKEURD

REGULATOIR ONDERZOEK

- ✓ Regulatorische goedkeuring
- ✓ HTA-goedkeuring
- ✓ Onderhandelingen terugbetaling 28 lidstaten



LANCERING



Nieuwe therapieën zijn pas beschikbaar voor de patiënt vanaf dit punt



VARIATIE



BEÏNDIGING
MARKTBEBEVOORRADING

FIGUUR 2
samenvatting van het ontwikkelingsproces van een geneesmiddel.

BRON
<https://www.eupati.eu/non-clinical-studies/discovery-development-medicines/>



Beslissingspunt



Betrokkenheid van de patiënt

LEVENSZYCLUSBEHEER NA GOEDKEURING & PHARMACOVIGILANTIE

³ Cijfers pharma.be ⁴ Uitgedrukt in waarde. Cijfers pharma.be, gebaseerd op IMS



Ziekte Van Pompe

STANDPUNT VAN EEN PATIËNT

Frank lijdt aan de ziekte van Pompe, een erfelijke genetische ziekte die progressieve spierzwakte (myopathie) en ademhalingsproblemen veroorzaakt:

"Ik lijdt aan een zeldzame ziekte, maar toch voel ik me bevoorrecht. Ondanks mijn ellende heb ik het geluk dat ik aan een pathologie lijdt waarvoor er vandaag een biologische behandeling bestaat." ⁵



STANDPUNT VAN EEN ARTS

Dr. Gauthier Remiche, neuroloog, Erasmus Hospitaal / Directeur neuromusculair referentiecentrum Erasmus-HUDERF

Wat verwezenlijken biologische producten en wat zijn de gunstige effecten ervan?

De medicamenteuze behandeling van deze ziekte vervangt het ontbrekende enzym (zure alfa-glucosidase). Daardoor kan de evolutie van de ziekte bij de patiënt positief beïnvloed worden, met een verbetering van de spierkracht, de ademhalingscapaciteit en de mobiliteit in het algemeen. De behandeling kan de ziekte ook stabiliseren en dus een ongunstige evolutie ervan beperken. Men moet begrijpen dat hoe vroeger het stadium van de ziekte waarin met de behandeling wordt gestart, des te groter de kans is dat ze werkelijk aanslaat. Er wordt momenteel ook onderzoek gevoerd naar andere mechanismen die het tekort van het enzym moeten aanvullen, onder andere met gentherapie (vervanging van het aangetaste gen).

Welke doelstellingen / uitdagingen liggen er nog in het verschiet?

"Met betrekking tot de doeltreffendheid stellen we vast dat de meeste patiënten, vooral in de vorm van de ziekte die op latere leeftijd tot uiting komt, na maanden goed opgevolgde behandeling, toch een achteruitgang vertonen op het vlak van motorische functie van de ledematen en op het vlak van de ademhalingsfunctie. Een andere problematiek is deze van patiënten die de ziekte als kind ontwikkelen, en antilichamen tegen het geneesmiddel produceren en daardoor neutraliseren. Daarom moeten we soms grijpen naar een behandeling die het immuunsysteem doet verzwakken. Er zijn verschillende ontwikkelingsrichtingen lopende om deze problemen te omzeilen. Eén van de benaderingen waaraan wordt gewerkt, is een aangepast geneesmiddel dat zijn doel beter bereikt, met name binnen in de lysosomen (onderverdeling van de cel waarin glycogeen wordt opgeslagen en waarbij deze accumulatie uiteindelijk leidt tot een degeneratie van de spier). Met betrekking tot de toegankelijkheid: we zouden oplossingen moeten vinden om de productiekosten zoveel mogelijk te doen dalen. Met betrekking tot de toediening van de behandeling, zou het wenselijk zijn om de mogelijkheid van een toediening aan huis te veralgemenen. En misschien mogen we dromen van een geneesmiddel dat oraal kan worden toegediend, men weet maar nooit."

⁵ Tchén, Speciale editie gezondheid bij Knack, lente 2011

Biologische geneesmiddelen zorgen voor een betere levenskwaliteit

De nieuwe therapieën gebaseerd op biologische geneesmiddelen hebben een meer gericht effect op de ziekte en worden over het algemeen goed verdragen door patiënten. Ze hebben positieve effecten, niet alleen voor de patiënt, maar ook voor hun naasten en voor de samenleving in het algemeen. Bijvoorbeeld:

- Patiënten zijn zelfstandiger in het dagelijks leven en hebben minder steun van hun naasten nodig.
- Patiënten met een auto-immuunziekte, zoals reumatoïde artritis, die worden behandeld met een biologisch geneesmiddel, kunnen langer actief blijven of sneller weer aan het werk gaan. Dit draagt enorm bij aan het welzijn van de patiënt.
- Patiënten hebben minder hospitalisatie nodig, wat resulteert in lagere kosten en dus besparingen voor het gezondheidszorgbudget.



België is top in biofarma

Op basis van cijfers van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling⁶, zijn er 180 Belgische biotechnologie bedrijven actief in het domein gezondheid. België staat aan de top inzake biotechnologische ontwikkelingen : Belgische biotechnologie bedrijven staan in voor 16% van de totale Europese omzet en voor bijna 10% van de uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling.⁷

België heeft een leidende rol in geneesmiddelenontwikkeling in het algemeen, en in biologische geneesmiddelen in het bijzonder. Dit dankzij het internationaal erkende wetenschappelijk ecosysteem dat de samenwerking stimuleert tussen de academische onderzoekscentra en de laboratoria in de privésector. Hoewel we klein zijn, telt ons land 12 universiteiten en onderzoeksparken, 14 bio-incubatoren die beschikbaar zijn voor de biotechnologische sector en 7 academische hospitalen⁸.

In 2016 werd 3,4 miljard euro geïnvesteerd door de Belgische biotechnologische industrie - een stijging met 123% vergeleken met 2006.

Een aantal kleinere Belgische biotech bedrijven hebben partnerovereenkomsten gesloten met grote farmaceutische firma's. De totale waarde van deze contracten overstijgt 18 miljard euro over de laatste 12 jaar, waarvan meer dan 4 miljard reeds werd uitbetaald⁹.

België is top in klinische proeven (507 nieuwe studies gestart in 2016 - waarvan 35% met biologische geneesmiddelen¹⁰), en vooral in de eerste fasen van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Zo zijn een behoorlijk aantal van de nieuwe cel- en gentherapieën in België getest.

⁶ OECD Key biotechnology indicators, <http://www.oecd.org/sti/inno/keybiotechnologyindicators.htm>

⁷ http://www.business.belgium.be/en/investing_in_belgium/key_sectors/biotechnology ⁸ Pharmafigures 2016, pharma.be

⁹ L'Echo 17/06/2017 ¹⁰ Schatting op basis van cijfers uit de EudraCT-database



Melanoom

STANDPUNT VAN EEN PATIËNT

Kathleen is een patiënte die lijdt aan een melanoom, een huidkanker:

*"In de vooruitgang van de strijd tegen kanker heeft men het vooral over immuuntherapie. Ze biedt patiënten met een uitgezaaid melanoom hoop op een nieuw leven. Een ware revolutie ... Ik dacht dat het vlekje op mijn arm een insectenbeet was. Het bleek echter huidkanker te zijn. Alles ging razendsnel. De kanker verspreidde zich naar de lymfeklieren, de lever en twee botten. Ik dacht dat ik de strijd had verloren. Maar toch niet... Ik kon in het ziekenhuis een immuuntherapie volgen. De kanker verdween als sneeuw voor de zon. Ik kan lopen, fietsen, ik ga werken. Ik voel me helemaal gezond. Dit heeft mijn leven gered."*¹¹



STANDPUNT VAN EEN ARTS

Dr. Bart Neyns, oncoloog, UZ Brussel

Wat verwezenlijken biologische producten en wat zijn de gunstige effecten ervan?

"Monoclonale antilichaamtherapie biedt patiënten met gevorderde huidkanker een uitzicht op verbeterde overleving. In sommige gevallen zelfs genezing als je er bij stilstaat dat sommige van de eerste patiënten die behandeld werden met deze innovatieve therapie nu meer dan 10 jaar niet hervallen en geen verdere behandeling nodig hebben."

Welke doelstellingen / uitdagingen liggen er nog in het verschiet?

"Door de introductie van de monoclonale antilichaam immunotherapie in de adjuvante setting en het combineren met farmacologische therapie of celtherapie zal een groter deel van de patiënten uitzicht krijgen op genezing."

Darmkanker

STANDPUNT VAN EEN PATIËNT

Frank is een voormalig darmkankerpatiënt:

"Dankzij de nieuwere behandelingen heb ik mijn uitgezaaide darmkanker overwonnen. Ik ben professioneel weer aan de slag zoals tevoren, en kan weer genieten van mijn werk, mijn hobbies, en de fijne momenten met mijn gezin."



STANDPUNT VAN EEN ARTS

Dr. Marc Peeters, Diensthoofd Oncologie, UZA

"Biologische geneesmiddelen zijn een belangrijke doorbraak geweest in de strijd tegen ernstige ziektes. Er zitten nog vele nieuwe medicijnen in de pijplijn en er blijft een grote nood aan verder onderzoek om patiënten nog beter te behandelen."

¹¹ De Tijd 23/04/2016 (via melanoompunt.be)

Biosimilaire geneesmiddelen

Een biosimilaire geneesmiddel is ontwikkeld om in hoge mate gelijkwaardig te zijn aan een bestaand biologisch geneesmiddel waarvan het gebruik in de Europese Unie werd goedgekeurd en waarvan het patent is verlopen.

« In hoge mate gelijkwaardig » betekent dat het biosimilaire geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel essentieel hetzelfde zijn, ook al kunnen hun werkzame stoffen beperkte verschillen vertonen. Deze kleine verschillen zijn te wijten aan het feit dat de werkzame stoffen meestal grote, complexe moleculen zijn, geproduceerd door levende cellen.

Door deze kleine verschillen zijn een referentieproduct en zijn biosimilaire geneesmiddel(en) niet volledig identiek. Biosimilars ondergaan echter een intensieve wetenschappelijke evaluatie voordat ze op de markt worden toegelaten, om te garanderen dat ze, ondanks deze kleine verschillen, naar verwachting net zo veilig en effectief zijn als het referentiegeneesmiddel.

De behandelende arts moet de vrije keuze hebben bij het voorschrijven van een biologisch geneesmiddel. Indien de arts beslist om over te schakelen (origineel/origineel; origineel/biosimilar; biosimilar/origineel of biosimilar/biosimilar), is het tevens essentieel dat de patiënt wordt geïnformeerd en, vooral, dat de patiënt zijn goedkeuring geeft.

Bovendien, wanneer de behandeling van de patiënt wordt gewijzigd, is het noodzakelijk dat de klinische opvolging met de grootste zorg wordt uitgevoerd. Hetzelfde geldt bij het opstarten van een nieuw biologisch geneesmiddel. Bovendien moeten eventuele bijwerkingen nauwkeurig en op een correcte manier worden gemeld.

Meer informatie vindt u op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten : www.fagg.be



De toekomst

In domeinen waar ze al gebruikt worden zoals kanker, auto-immuunziektes, diabetes,... worden biologische geneesmiddelen nog verder verfijnd en verbeterd. Tegelijk wordt ook gestreefd naar vooruitgang in andere therapeutische domeinen, zoals de behandeling met immuuntherapie in sepsis en AIDS, studies met virale vectoren in gentherapie, studies rond interacties met het microbioom in de darmen bij obesitas, inflammatoire ziektes en diverse andere ziektebeelden.

Op deze manier draagt de innovatieve farmaceutische industrie haar steentje bij tot een gezondere samenleving.

OVER DE PATIËNTENGETUIGENISSEN

Biologische geneesmiddelen geven jammer genoeg nog steeds niet bij alle patiënten dergelijke uitstekende resultaten. Ook komen niet alle patiënten in aanmerking voor deze therapieën. Er wordt continu verder onderzoek verricht naar nieuwe behandelingen die nog meer patiënten kunnen helpen. Indien u een patiënt bent, kan uw behandelende arts uw vragen beantwoorden.



pharma.be
ASSOCIATION GÉNÉRALE DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT
ALGEMENE VERENIGING VAN DE GENEESMIDDELENINDUSTRIE

Verantwoordelijke uitgever: Catherine Rutten, pharma.be - Terhulpesteenweg 166, 1170 Brussel - België
Wettelijk depot: D/2018/4021/3