



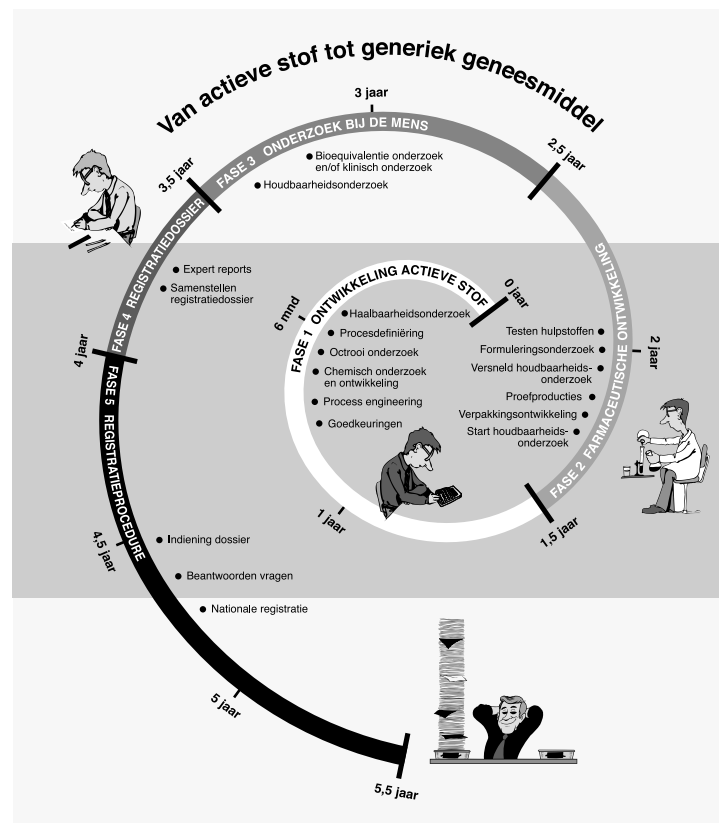
Van actieve stof tot generiek geneesmiddel

Fase 3: Onderzoek bij de mens

In de vorige nummers van Bogin Bericht zijn fases 1 en 2 van de ontwikkeling van het generiek geneesmiddel uiteengezet. Als de resultaten van het houdbaarheidsonderzoek uitwijzen dat het geneesmiddel over langere tijd stabiel is, kan begonnen worden met fase 3. Dit is de fase waarin bewezen moet worden dat de gekozen formulering equivalent is aan het referentieproduct wat werking betreft.

Beschikbaarheid

Voor orale geneesmiddelen als tabletten, capsules en dergelijke betekent dit een onderzoek naar de biologische beschikbaarheid. Hierin wordt bekeken of de hoeveelheid en de snelheid van opname van de actieve stof uit de toedieningsvorm even groot zijn als die van dezelfde stof vanuit het referentiepreparaat. Hiertoe worden de preparaten aan een aantal gezonde vrijwilligers gegeven en wordt de hoeveelheid van het geneesmiddel in het bloed en de urine over langere tijd bepaald. Deze onderzoeken vinden plaats bij daartoe gespecialiseerde onafhankelijke instituten. Uiteraard gelden hierbij de regels van Good Clinical Practice (GCP). Als de uitkomsten - statistisch betrouwbaar - vergelijkbaar zijn, spreken we van bio-equivalentie en zijn de preparaten onderling uitwisselbaar.



Effecten

In sommige gevallen is een dergelijk bio-equivalentieonderzoek niet mogelijk. Bijvoorbeeld als het geneesmiddel lokaal werkzaam is (huid, longen etc.) en er geen bloedspiegels of urinewaarden te bepalen zijn. Dan worden er klinische studies bij patiënten uitgevoerd, uiteraard opnieuw door een onafhankelijk instituut en onder de regels van GCP. Equivalentie betekent in deze gevallen dat de preparaten dezelfde therapeutische effecten hebben, bijvoorbeeld een zelfde verbetering van de longfunctie bij inhalatiepreparaten. In de tussentijd loopt het houdbaarheidsonderzoek door en worden op gezette tijden monsters uit de partijen genomen en analytisch onderzocht. Verlopen alle onderzoeken naar wens, dan wordt in de volgende fase het registratiedossier voorbereid.

In de komende nummers van Bogin Bericht wordt ingegaan op fases 4 en 5.

COLOFON

Deze nieuwsbrief is een uitgave van de Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland, BOGIN. Lid van de European Generic medicines Association (EGA), gevestigd te Brussel.

Bogin

Postbus 198, 2000 AD Haarlem
Telefoon 023 535 57 64, Fax 023 540 29 59
www.bogin.nl, E-mail bogin@wxs.nl of info@bogin.nl

Productie en redactie

Buch & Partners Communicatieadviseurs B.V., Leiden

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door opnamen, fotokopieën, of enige andere manier zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Deze nieuwsbrief is gedrukt op machineglad kringlooppapier, vervaardigd uit 100% oud papier. De verpakking is van polyetheen, een kunststoffolie die onschadelijk is in de vuilverbranding en niet van invloed is op de kwaliteit van grondwater.



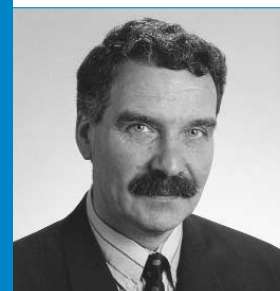
Welbeschouwd

Het Rijk der Fabelen

Innovatie is een belangrijke voorwaarde voor medische vooruitgang en moet daarom ook aangemoedigd en beloond worden. Een ander verhaal wordt het als 'innovatie' louter als argument gebruikt wordt om investeringen veilig te stellen. Dat gebeurt nogal eens bij dossierbescherming. Dit laatste houdt in dat medische gegevens van een geneesmiddel gedurende de beschermingsperiode niet beschikbaar zijn voor derden.

De Europese Commissie stelde onlangs voor om de verschillende Europese dossierbeschermingsperioden te harmoniseren en landen de mogelijkheid te geven bij een nieuwe indicatie de duur met nog één jaar uit te breiden. Achterliggende gedachte is dat merk-geneesmiddelenfabrikanten zo nog meer tijd en geld hebben om te investeren in ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

De generieke geneesmiddelenindustrie -die geneesmiddelen levert voor vaak minder dan de helft van de prijs- wordt door de voorstellen ernstig benadeeld, omdat introducties van generiek ernstige vertraging oplopen. Bogin heeft bezwaar tegen de voorstellen van de Europese Commissie die op volledig onbekende gronden aan merk-geneesmiddelenfabrikanten een extra jaar exclusiviteit gunnen, zonder dat hoeft worden aangetoond wat de investeringen zijn. Bovendien heeft niemand zich afgevraagd of de hogere kosten van een extra jaar exclusiviteit - in Nederland op z'n minst 150 miljoen euro extra - wel opwegen tegen het voordeel dat de patiënt van de 'vernieuwing' zou hebben. Dat de voorstellen van de Europese Commissie tot grotere innovatie leiden, mag wat ons betreft naar het Rijk der Fabelen worden verwezen. De enige echte zekerheid is dat de patiënt duurder uit is.



René A.M. Numan
voorzitter Bogin

INHOUD

- 1 Generiek net even stap verder
Eric Verschuren: het origineel overtroffen
- 2 Uitbreiding dossierbescherming
Mythe van de 21ste eeuw
- 3 Nieuwe internetsite BOGIN
www.bogin.nl complete metamorfose
- 4 Van actieve stof tot generiek geneesmiddel
Fase 3: Onderzoek bij de mens

Generiek net even stap verder

Eric Verschuren: het origineel overtroffen

Hoewel het generieke geneesmiddel een hoogwaardig product is dat aan alle eisen voldoet, wordt nog wel eens gesteld dat generieke geneesmiddelenfabrikanten eenvoudig verdienen aan het strikt kopiëren van andermans vinding. Dat zij gemiddeld drie jaar bezig zijn om het uit octrooi gelopen product te reproduceren, wordt dan over het hoofd gezien. Bovendien wordt het product vaak nog doorontwikkeld, wat voor specialitefabrikanten niet meer lonend is en bij hen daarom meestal achterwege blijft. Eric Verschuren, commercieel directeur van Bogin-lid Katwijk Farma in Leiden, geeft uitleg.



Meerwaarde

Katwijk Farma is het jongste lid van Bogin en bestaat sinds 1914. Reeds in de jaren dertig begon het bedrijf met het produceren van hoogwaardige geneesmiddelen. Eric Verschuren: 'Anders dan nog wel eens beweerd wordt, heeft het generieke geneesmiddel een duidelijke meerwaarde ten opzichte van het oorspronkelijke merkproduct. In de drie jaar die gemiddeld nodig is om dit voordelige alternatief te ontwikkelen, wordt het oorspronkelijke geneesmiddel aan de huidige medische en farmaceutische eisen aangepast. Het is eveneens in het belang van de patiënt dat - ook na afloop van het octrooi - gewerkt blijft worden aan de verbetering van de kwaliteit van het geneesmiddel.'





Vervolg van pagina 1: 'Generiek net even stap verder'

Indien mogelijk of noodzakelijk passen we de samenstelling van het geneesmiddel aan de behoefte van patiënten aan of ontwikkelen we een nieuwe toedieningsvorm die een verbetering van het gebruiksgemak tot gevolg heeft. Zo leveren wij een bijdrage aan een betere patiëntenzorg.'

Verbeterd

Verschuren: 'Van het geneesmiddel waarvan na ruim twintig jaar de octrooibescherming is afgelopen, is de therapeutische waarde terdege bewezen. Door de kennis en ervaring die in die jaren met het product is opgedaan, is de behandelend arts beter in staat om de gevolgen van de therapie met het geneesmiddel voor de patiënt in te schatten. Dat een groot aantal generieke geneesmiddelen nu eerste keuze is in hun toepassingsgebied, is van dat vertrouwen het beste bewijs.

Behalve dat het generieke geneesmiddel voordeliger is en wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid niet onderdoet voor het merkproduct, is het ook nog eens gemoderniseerd. In plaats van strikt kopiëren wordt het verbeterd op gebieden zoals doseringsvorm, hulpstoffen en verpakings- en verschijningsvorming. Ook wordt rekening gehouden met allergieën voor bijvoorbeeld bepaalde

Uitbreiding dossierbescherming

Mythe van de 21ste eeuw

Anders dan veel mensen denken, is de ontwikkeling van een generiek geneesmiddel een lang proces: het duurt minimaal vijf jaar voordat alle kwaliteits-, proces- en vergunningsdocumenten opnieuw ontwikkeld zijn. Alleen het klinisch en toxicologisch onderzoek hoeft niet opnieuw te worden gedaan. Daarvoor kan verwezen worden naar de gegevens uit het dossier van het referentieproduct. Door onder meer bio-equivalentie-onderzoek moet dan wel aangetoond worden dat het betreffende generieke geneesmiddel gelijkwaardig is aan het referentieproduct. De verplichte verwijzing naar het dossier van het referentieproduct vormt een struikelblok voor snelle introductie van het voordeligere generieke alternatief.

Onverantwoord

De rechtvaardiging voor het niet opnieuw hoeven uitvoeren van klinisch en toxicologisch onderzoek is dat het om medisch-ethische redenen niet verantwoord is patiënten te betrekken bij onderzoek dat geen enkel wetenschappelijk doel meer dient. Immers, voor het referentieproduct is dit onderzoek

hulpstoffen. Gedurende de octrooihoudende periode van ruim twintig jaar is deze kennis en ervaring opgedaan en wordt bij de ontwikkeling van het generiek toegepast. Denk aan de introductie van Natriumvalproaat in minitabjetjes onder de naam Orfiril of Temazepam tabletten in plaats van softgel capsules. Een toedieningsvorm die therapeutisch veel voordelen kan opleveren en misbruik voorkomt.'

Stimulatie

'Een ruim aanbod van generieke geneesmiddelen zorgt voor een goed functionerende en dynamische geneesmiddelenmarkt,' stelt Verschuren. 'Deze concurrentie gaat monopolieposities tegen en stimuleert vernieuwingen in de geneesmiddelenontwikkeling. Als een voordeliger alternatief op de markt verschijnt, zijn de specialiteitsfabrikanten genoodzaakt met een innovatief product te komen. Het mes snijdt zo aan twee kanten voor de gezondheidszorg. Minder kosten voor een verbeterd product en innovatie vanuit de geneesmiddelenindustrie.

Met name 2002 wordt een belangrijk jaar. Geneesmiddelen met een totale taxewaarde van zo'n 600 miljoen gulden komen uit octrooi. De ruimte die hiermee gecreëerd kan worden, zou eens aan direct aanwijsbare knelpunten in de gezondheidszorg besteed moeten worden. Ook hier kunnen we meehelpen.'

eerder ook al eens uitgevoerd. Ook al zou de generieke industrie het onderzoek over willen doen, dan nog steken de Verklaring van Helsinki en de Good Clinical Practices daar een stokje voor. Voor de registratie van een generiek geneesmiddel is er geen andere mogelijkheid dan te verwijzen naar de klinische gegevens in het dossier van het referentieproduct. En die zijn gedurende de beschermingsperiode geheim.

Beschermen

De regelgever heeft ervoor gezorgd dat een goede balans bestaat tussen het vermijden van onnodige testen op mens en dier enerzijds en het beschermen van de belangen van de innoverende industrie anderzijds. Daarom is in de Europese wetgeving de zogenaamde dossierbescherming opgenomen. Die bescherming reguleert het gebruik van gegevens over werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel door de overheid, de zogenaamde registratieautoriteit. Gegevens die door merkfabrikant vertrouwelijk ter beschikking zijn gesteld. De overheid mag die gegevens alleen gebruiken voor het doel waarvoor zij werden ingediend en niet ten behoeve van derden.

Vervolg op pagina 3

www.bogin.nl

Vervolg van pagina 2: 'Uitbreiding dossierbescherming'

Verwijzen

In een aantal Europese landen duurt de bescherming zes jaar, in Nederland is de beschermingsduur tien jaar. Gedurende deze periode mogen anderen dan de registratiehouder niet verwijzen naar de fysisch-chemische, biologische of microbiologische, toxicologische en klinische proeven in het registratiedossier van het reeds geregistreerde geneesmiddel. Voor de goede orde: na afloop van de periode wordt de informatie niet publiek, maar mag de overheid deze wel gebruiken bij de beoordeling van generieke dossiers.

Harmoniseren

Onlangs heeft de Europese Commissie voorgesteld om de beschermingsduur in Europa te harmoniseren op tien jaar. Ook stelt de commissie voor om de merkfabrikant die een indicatie heeft ontwikkeld met een belangrijke klinische meerwaarde, een extra bescherming van één jaar te geven. Het zijn deze nieuwe voorstellen die de generieke geneesmiddelenindustrie ter discussie stelt, want in de praktijk beschermt de exclusiviteitsperiode niet alleen gegevens die betrekking hebben op die nieuwe indicatie. Door de nationale eis dat de productspecificatie van het generieke product gelijk moet zijn aan die van het referentieproduct, kan de nog beschermde indicatie niet worden opgenomen. Daarmee is de productspecificatie niet meer gelijk aan dat van het merkproduct en dus kan het generieke product niet geregistreerd worden! De nieuwe Europese voorstellen hebben verstrekkende gevolgen voor de concurrentie op de geneesmiddelenmarkt en daarmee ook op de geneesmiddelenkosten.

Mythe

Verdere uitbreiding van de huidige dossierbescherming kan de Europese concurrentiepositie wel eens schaden. Onbekend is op basis van welke criteria de exclusiviteit wordt toegekend en als er al criteria gehanteerd worden dan verschillen die van land tot land. Over kosten en baten is niets bekend. Toch is de Europese Commissie van mening dat uitbreiding van dossierbescherming innovatie waarborgt. In dat geval kan het argument van innovatie tot een van de mythes van de 21ste eeuw worden gerekend.

Frank Bongers per 1 januari 2002 nieuwe voorzitter Bogin

Per 1 januari 2002 is drs. P.F. (Frank) Bongers (56) de nieuwe voorzitter van Bogin in Haarlem. Hij volgt daarmee René A.M. Numan op die sinds 1993 deze functie vervulde. Numan, die op eigen verzoek terugtreedt, stelt dat het tijd is om met nieuwe inzichten en een andere aanpak de belangen van de generieke geneesmiddelensector verder uit te dragen. Hij blijft nog enige tijd beschikbaar voor Bogin als adviseur.

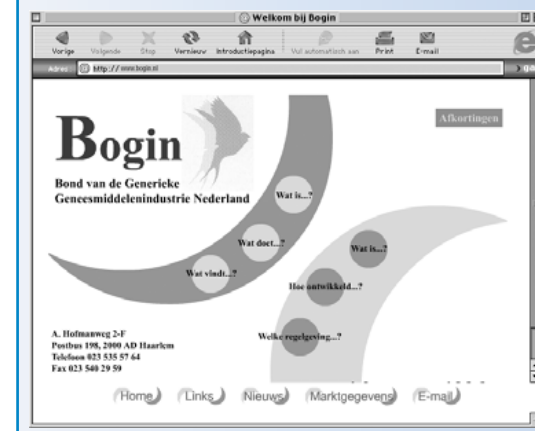
Uitbouwen

Bongers was tot voor kort Managing Director van geneesmiddelenfabrikant SmithKlineBeecham in Rijswijk en kan bogen op langjarige en brede ervaring in de Nederlandse en Europese geneesmiddelenmarkt. Numan over zijn achtjarige voorzitterschap: 'In mijn functie heb ik Bogin inhoudelijk op de kaart kunnen zetten. De bond is inmiddels een gewaardeerde gesprekspartner bij de vele vraagstukken op het gebied van de geneesmiddelenvoorziening. Ook op het Europese vlak heb ik als bestuurslid van de EGA - onze internationale organisatie - mij ingezet om het generieke geneesmiddel ook in de Europese wet- en regelgeving zijn rechtmatige plaats te bezorgen.'

Nieuwe internetsite BOGIN

www.bogin.nl complete metamorfose

Deze maand is de nieuwe internetsite van BOGIN online gegaan. Op het vertrouwde adres www.bogin.nl is een compleet nieuwe site ontwikkeld met een doel: heldere en toegankelijke informatie en berichtgeving. Wilt u oude Bogin Berichten nog eens nalezen of op de hoogte zijn van ontwikkelingen in Nederland en Europa? Met een klik van de muis weet u meer! U bent van harte welkom uw reactie op de site te geven of informatie aan te vragen bij Bogin. Vul het inschrijfformulier in en u blijft constant op de hoogte van zaken zoals dossierbescherming, octrooiafloop, politieke besluitvorming en marktgegevens. Met de moderne buttons die in 'vragende vorm' zijn gesteld, vindt u snel een eenvoudig het onderwerp dat u interesseert. Als u meer informatie wenst, kunt u ook gebruik maken van de links naar relevante websites op gebied van de geneesmiddelenindustrie en gezondheidszorg.



Geneesmiddelen uit octrooi

BOGIN geeft regelmatig een overzicht van geneesmiddelen waarvan het octrooi afloopt en daardoor beschikbaar kunnen komen als generieke variant. In de komende maanden lopen octrooien af op onder meer de volgende producten:

Product	Therapeutische klasse
acipimox	cholesterolverlaging
budesonide	anti-astma
cefuroxime axetil	anti-infectiva
cetirizine	allergieën
cilastatin	anti-infectiva
ciprofloxacine	anti-infectiva
citalopram	anti-depressie
doxazosine	verhoogde bloeddruk
flumazenil	anti-narcotica
ketorolac	oogaandoeningen
misoprostol	maagaandoeningen
moclobemide	anti-depressie
nicorandil	hartaandoeningen
nizatidine	maagaandoeningen
olsalazine	darmaandoeningen
omeprazole	maagaandoeningen
somatropin	groeihormonen
zolpidem	slaapstoornissen