Verslag van het 2e Nationaal Biosimilars Symposium van de Initiatiefgroep Biosimilars Nederland (IBN), 12 januari 2017

Het thema van het 2e Nationaal IBN Biosimilars Symposium, op 12 januari 2017 in Amersfoort, was 'Overstappen'. Want overstappen naar biosimilars gaat soms moeizaam. Kun je bij een patiënt die stabiel is ingesteld op een biologisch geneesmiddel, dat middel omzetten naar een biosimilar? Dat de werking inmiddels wel bewezen is als gelijkwaardig aan de originele biologische producten, moge duidelijk zijn. Instellingen als het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Medicine Agency (EMA) besluiten bij een ruime meerderheid van de aanvragen dat de biosimilars gelijkwaardig zijn aan het referentieproduct wat betreft kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. En ook Europese patiëntenverenigingen als ECCO (Crohn en colitis) spreken hun vertrouwen uit. Toch is er nog veel onbekendheid en weerstand bij voorschrijvers, apothekers en patiënten. Dat komt bijvoorbeeld doordat de ontwikkeling van biosimilars zo anders is dan de traditionele registratieprocedure, met veel minder focus op klinische trials. Er is bij markttoelating beperkte informatie over de randvoorwaarden en de mogelijkheden van een 'switch' naar biosimilars. En dan is 'switch' ook nog eens een verkeerd woord… Hoog tijd dus voor wat meer helderheid.

Een welkom van Arnold Vulto

Prof. dr. Arnold Vulto doet de aftrap, hij spreekt een welkom uit namens de Initiatiefgroep Biosimilars Nederland (IBN). Vulto is als hoogleraar ziekenhuisfarmacie verbonden aan het ErasmusMC in Rotterdam en een van de oprichters van IBN. Hij schetst in het kort de geschiedenis van IBN en de mijlpalen van de afgelopen jaren.

De Initiatiefgroep Biosimilars Nederland is in 2013 opgericht door onderzoekers, zorgprofessionals en zorgverzekeraars. Het doel was en is het geven van betrouwbare, onafhankelijke informatie, het bieden van educatie en het organiseren van debat. "Zodat we feit en fictie kunnen scheiden", zegt Vulto, "want er was teveel ruis op de lijn." Er was te weinig kennis over het ontwikkelmodel van biosimilars, toont Vulto, en IBN ziet een dubbele moraal met betrekking tot geregistreerde geneesmiddelen. Bij nieuwe geneesmiddelen wordt een relatief grote onzekerheid geaccepteerd, terwijl bij biosimilars, met een veel kleinere onzekerheid, de registratie heel kritisch wordt benaderd.

Maar eerst doet hij een stapje terug en stelt de (basis)vraag: ‘waarom hebben we eigenlijk biosimilars?’. De kosten van geneesmiddelen lopen uit de hand, schetst Vulto. “We zien een tsunami van nieuwe, extreem kostbare geneesmiddelen, en een steeds groter deel van het budget gaat naar een steeds kleiner deel van de patiënten. Er is te weinig marktwerking, door exclusiviteit van enkele

marktspelers. Daarnaast hebben we gezien dat generieke geneesmiddelen hebben geleid tot enorme besparingen, bij biologische middelen kan dat ook door middel van biosimilars.

Maar het doel van IBN is niet perse het gebruik van biosimilars promoten. Het gaat om de marktwerking op gang brengen. Biosimilars zijn lager geprijsd, waardoor ook referentieproducten zullen dalen in prijs en daarna ook de kosten in een therapeutische groep.

Het afgelopen jaar is gewerkt aan de verdere professionalisering van IBN. En die professionaliseringsslag gaat de komende jaren verder plaatsvinden. Een belangrijke voorwaarde daarvoor is de basissubsidie die IBN drie jaar lang ontvangt van Zorgverzekeraars Nederland. Die subsidie is in 2016 toegekend. Daarnaast werkt IBN aan het vergroten van betrokkenheid van patiënten.

Het symposium op 12 januari 2017 staat in het teken van overstappen. Dat er nog wat verwarring over die term bestaat zal later op de dag nog blijken. ‘Overstappen’ is in ieder geval geen verandering van therapie, zo benadrukt Arnold Vulto. Het gaat om varianten van dezelfde molecule: van referentieproduct naar biosimilar of van de ene biosimilar naar de andere. De term wordt sinds 2015 gebruikt door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Bekijk hier het videoverslag

Deel 1: Het delen van klinische ervaringen

Thijs Giezen – Waar staan we met biosimilars, een update

Thijs Giezen is ziekenhuisapotheker bij de Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen (SAHZ). Als lid van de Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP) van de European Medicines Agency (EMA) en expert bij het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is hij volledig op de hoogte van de stand van zaken omtrent de toelating van biosimilars in Europa. Daarnaast is hij voorzitter van het Jong College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en lid van de SIG Biolotechnologie en Advanced Therapeutic Medicinal Products van de NVZA.

Tot nu toe zijn er in Europa veertig biosimilars door de EMA beoordeeld, zo laat Thijs Giezen zien. “Daarvan zijn er twee negatief beoordeeld, 29 zijn positief beoordeeld en negen zijn door de aanvrager tijdens de registratieprocedure teruggetrokken. Van die 29 zijn er twee door de firma uit de handel genomen, niet vanwege problemen omtrent veiligheid en/of effectiviteit, maar om economische redenen. Dat betekent dat we nu 27 geregistreerde biosimilars hebben. “Op 1 januari 2017 zijn dertien biosimilars ‘under review’, zoals bijvoorbeeld adalimumab, rituximab en trastuzumab.”

De uptake van biosimilars in de klinische praktijk verschilt in Europa nogal per land. Dat wordt niet op Europees niveau beslist, maar op nationaal niveau. Interessant in dit verband is het gebruik van de biosimilar Infliximab in Denemarken. In februari 2015 steeg dat in korte tijd naar bijna honderd procent. “Dat was nadat er een besluit op nationaal niveau is genomen om alleen de biosimilar te vergoeden”, aldus Giezen.

Thijs Giezen laat zien dat de houding tegenover biosimilars bij internationale patiëntenverenigingen, zoals de European Crohn’s and Colitis Organization (ECCO), in de loop der tijd verandert. Er is steeds meer vertrouwen. In 2013 was ECCO nog duidelijk terughoudend in de acceptatie van biosimilars. In 2016 stelt ECCO dat in de EU geregistreerde biosimilars net zo effectief zijn als het referentieproduct. ECCO staat nu veel positiever tegenover overstappen bij IBD-patiënten, mits in goed overleg met artsen, gespecialiseerde verpleegkundigen en apothekers.

Op het gebied van regels en richtlijnen voor registratie is er de afgelopen jaren veel gebeurd. Een aantal richtlijnen zijn in revisie of al aangepast. “Het wijzigen van richtlijnen gebeurt op basis van de ervaring die is opgedaan tijdens de beoordeling en de huidige stand van de wetenschap”, zegt Thijs Giezen. Vervolgens laat hij enkele toekomstige trends zien in het denken over regelgeving. Zo is er discussie over de noodzaak van een vergelijkende fase III klinische trial bij een aantal groepen biologicals die heel goed in pre-klinisch onderzoek zijn te karakteriseren en start dit jaar een pilot met ‘tailored scientific advice’ om biosimilar-ontwikkelaars stap voor stap te ondersteunen, zo vertelt Giezen. Regelgeving over traceerbaarheid is een ‘hot topic’, maar er is nog veel discussie over uitvoerbaarheid. En dan is er nog richtlijnen over het overstappen of ‘switchen’. De European Medicines Agency (EMA) zegt: het is aan de landen om dit op nationaal niveau te bepalen. Niettemin

hebben verschillende leden van de Biosmilar Working Party recent een artikel gepubliceerd omtrent overstappen.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Kit Roes – Trial design in biosimilar research

Onderzoek naar de klinische doeltreffendheid van biosimilars vindt plaats in een moeilijke setting stelt ook de EMA. Biosimilars vragen om een ander ontwerp van klinisch onderzoek dan traditionele geneesmiddelen. Het onderzoek is meer gericht op het detecteren van verschillen dan op het verkrijgen van klinisch bewijs voor werkzaamheid en veiligheid. De daarvoor gebruikelijke statistiek is lastig te doorgronden, zegt Kit Roes, professor Clinical Trial Methodology bij het Julius Centrum van het UMC Utrecht en adviseur bij het CBG. Overigens constateert Roes dat de variatie bij biosimilars in allerlei onderzoek vaak kleiner is dan bij de originele geneesmiddelen.

Veel biosimilar-onderzoek volgens de EMA-richtlijnen is niet gericht op 'equivalence', maar op 'non-inferiority' en er is veel discussie over de breedte van de inferiority-marge, zo laat Roes zien. Die wordt in de regel gesteld op vijftien procent. Enerzijds is dat gebaseerd op wat nog wordt gezien als een klinisch relevant verschil, anderzijds is het afgeleid van de trials bij onderzoek met het originele geneesmiddelen, vergeleken met een placebo.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Tore Kvien – The Nor-Switch trial

Daarna is het tijd voor een speciale gast uit Noorwegen: Tore Kvien is professor in de reumatologie aan de Universiteit van Oslo en hoofd van de afdeling reumatologie van Diakonhjemmet Hospital in Oslo. Hij is hoofdonderzoeker van het Nor-Switch onderzoek en komt op 12 januari de resultaten presenteren in Nederland, nog voor ze gepubliceerd zijn.

Biosimilars zijn niet beter of slechter dan het originele product, maar wel goedkoper, zo begint Kvien. Dat houdt in dat ze de toegang tot therapie voor mensen met reumatische en andere ziekten kunnen verbeteren. Het voorschrijven van biosimilars bij de start van een nieuwe therapie of bij verandering in therapie om medische redenen is niet controversieel. Kies de goedkoopste, zegt Kvien. Maar hoe zit het met patiënten met een stabiele behandeling met een origineel merkproduct? Mogen die overgaan naar een goedkopere biosimilar van dat middel? Dat is wel controversieel op gebieden als werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit. Hij haalt daarvoor de PLANETRA en PLANETAS

Extension studies aan. Die laten zien dat onder trial-omstandigheden overstappen geen probleem is. Maar hoe zal dat in de dagelijkse praktijk gaan?

En dat is precies wat met de Nor-Switch trial werd onderzocht. Het is een omvangrijk onderzoek naar de werkzaamheid bij en veiligheid van het overstappen van het originele middel Remicade® naar de infliximab biosimilar CT-P13 bij patiënten met verschillende vormen van reumatische ziekten, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en psoriasis, dubbelblind vergeleken met een parallelle groep patiënten die bij de originele behandeling blijft. Het gaat om patiënten die minimaal een half jaar een stabiele behandeling met Infliximab hebben gehad. Door heel het land werden 482 patiënten onderzocht.

De resultaten van de Nor-Switch trial trokken in Noorwegen en daarbuiten heel veel aandacht. Er bleken tussen de middelen nauwelijks verschillen te zijn in ziekteactiviteit, de aanmaak van antilichamen of bijwerkingen. Geconcludeerd kon worden dat de biosimilar niet of nauwelijks onder deed voor het originele middel Infliximab. Het ondersteunt de overstap naar CT-P13 – “om niet medische redenen”.

De kracht van het onderzoek zat ‘m in meerdere redenen, zo schetst Kvien. Zo was het helemaal gefinancierd door de overheid, volledig gemonitord in de gezondheidssector (in veertig medische centra) en zonder invloed van de farmaceutische industrie. En de medicijnen werden bekostigd uit het zorgbudget. Een sleutelrol speelde de vertegenwoordiging van patiënten, die van begin af aan in de projectgroep van het onderzoek deelnamen.

Geen onderzoek is perfect, stelt Kvien, en hij somt ook de beperkingen op. Zo kon bijvoorbeeld in een enkel geval niet alles geblindeerd verlopen en waren er geen data van patiënten die deelname weigerden.

Er was ook kritiek dat de non-inferiority marge van vijftien procent veel te groot zou zijn. Professor Kvien liet zien dat het subjectieve ziektegevoel in zowel de originator- als in de biosimilar-groep was vergroot, wat de (blinde) dokters met hun metingen niet zagen. Dit wordt het nocebo-effect genoemd, dat ook bij andere biosimilar-trials is waargenomen. Er was een vraag over patiënten die ‘terugswitchen’. Omdat de Noorse onderzoekers dat niet hebben meegenomen, vraagt dat om extra onderzoek, zegt Tore Kvien.

De Noorse professor zegt de vraag of de uitkomsten van de Nor-Switch studie gebruikt kunnen worden bij andere biosimilars voor andere aandoeningen in andere landen niet te kunnen beantwoorden. “Daarvoor hebben we veel meer data en onderzoek nodig”, zo besluit hij.

Inmiddels zijn de resultaten van het Nor-Switch onderzoek gepubliceerd in The Lancet. (inlog vereist)

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Anne Strik: Nederlands onderzoek naar overstappen bij ontstekingsziekten van de darm

Ook Anne Strik presenteert op het symposium onderzoeksresultaten die nog niet gepubliceerd zijn. De research fellow op de afdeling Gastro-enterologie van het AMC in Amsterdam deed een open-label, multicenter, fase IV-onderzoek naar de overstap van Remicade® op CT-P13, met als doel aan te tonen dat de geneesmiddelconcentratie in het bloed na zestien weken niet inferieur is aan die van het originele product – bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Ongeveer 44 patiënten die meer dan dertig weken met Remicade® zijn behandeld, stapten over op Remsima® en werden in twee periodes van acht weken gevolgd. Er bleek een verwaarloosbaar verschil in ziekteactiviteit en bijwerkingen.

De gedetailleerde resultaten heeft zij in februari 2017 in Barcelona gepresenteerd tijdens het ECCO-congres 2017.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Bas van Vlijmen – Switching to biosimilar, het verhaal uit Nijmegen

Bas van Vlijmen is als apotheker verbonden aan het Radboudumc Nijmegen. Daar is hij verantwoordelijk voor de transitie van dure medicijnen van GVS naar ziekenhuisbudget. Hij vertelt over de succesvolle overgang naar het gebruik van een biosimilar groeihormoon (BGH) vanaf 2013, en de communicatie daarom heen. “Niet echt een wetenschappelijk onderzoek, maar een real-life story”, aldus Van Vlijmen.

Het begint met betrokkenheid van kinderartsen, apothekers, maar ook de raad van bestuur, patiëntenraden en – vooral – de patiënten die het groeihormoon krijgen. Die variëren in leeftijd van 3 tot 36 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 15 jaar. In het Radboudumc zijn dat ongeveer 250 volwassenen en 400 kinderen. Zij worden meestal langdurig behandeld.

Alle patiënten kregen een brief van de endocrinoloog en vervolgens een gesprek met de specialist of een gespecialiseerde verpleegkundige. Daarna kregen ze allemaal een thuistraining over de nieuwe manier van injecteren. Zo konden ook eventuele vragen direct worden beantwoord. Die bezoeken kosten zo’n twintig tot dertig minuten per keer. “Dat is best een investering”, concludeert Van Vlijmen, “maar het levert enorm veel op.” En er bleef nog een telefoonnummer open voor patiënten met vragen.

Er is onderzoek gedaan naar de ervaringen van de patiënt met de overstap naar BGH en daarop hebben 79 mensen gereageerd. De voorlichting in de brief en de persoonlijke gesprekken met arts of

verpleegkundige bleek in de meeste gevallen heel duidelijk (ongeveer 93 procent), en het vertrouwen in de nieuwe manier van injecteren groot (98 procent). De patiëntjes hadden dus weinig problemen, alleen hun ouders hadden soms moeite met de overstap naar een biosimilar.

De uitgaven aan groeihormoon voor het ziekenhuis zijn in enkele jaren bijna gehalveerd.

Wat zijn de belangrijkste lessen uit dit project? Bas van Vlijmen: “Het gaat om samenwerken! ‘It’s not a pharmacy-affair.’ Communicatie met alle stakeholders is essentieel. En… de patiënt is daarbij de belangrijkste stakeholder.”

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Deel 2: Overstappen bij biologische geneesmiddelen – Perspectieven

Arnold Vulto – Praten we wel op dezelfde golflengte?

Het ontwikkelmodel van biosimilars is volledig anders dan dat van traditionele geneesmiddelen, benadrukt Arnold Vulto nog eens. De focus ligt op de ontwikkeling in het laboratorium, en juist niet op de klinische geneesmiddelenonderzoeken. En bij die klinische onderzoeken wordt gewerkt met andere statische principes, zoals Kit Roes deze dag al eerder aangaf. Door de onbekendheid met dit ontwikkelmodel reageren voorschrijvers terughoudend. Zij zijn nog teveel gewend aan het traditionele 'evidence based-denken' waarin ze zijn getraind en waarvan de fase III klinische trial de basis vormt.

Voorschrijfgedrag wordt voor een deel gestuurd door een kenniscomponent, en voor een deel door emotie, aldus Vulto. Die emoties worden gestuurd door bijvoorbeeld collega's, opinieleiders of patiëntervaringen. Biosimilars zijn door EMA en CBG getoetste en geregistreerde middelen, en door de lange historie van het referentieproduct (tien tot vijftien jaar) omgeven met minder onzekerheid dan nieuw ontwikkelde geneesmiddelen. En toch is er twijfel.

Dit heeft onder andere te maken met de terminologie en het spraakgebruik rondom biosimilars. Wat betekent 'similar' bijvoorbeeld precies, of 'niet-identiek'? Die woorden suggereren dat er verschillen zijn, en dan wil je weten wat die verschillen voor consequenties hebben. Maar de meeste verwarring is er rondom het begrip 'switchen'. "Die term moeten we helemaal niet meer gebruiken", zegt Arnold Vulto. Want switchen betekent verandering van therapie, en dat is de overgang van origineel product naar biosimilar niet. Het is dezelfde therapie voortzetten met een variant van hetzelfde molecuul. "Daarom moeten we praten over 'overstappen'. 'Transitioning' in het Engels."

Over het begrip 'interchangeability' (uitwisselbaarheid) bestaat intercontinentale verwarring. In Amerika betekent het 'uitwisselbaar voor iedere patiënt onder alle omstandigheden'. Dat is qua onderzoek nauwelijks bewijsbaar. Dat zou betekenen dat trials bestaan uit vele duizenden patiënten, concludeert Vulto. In de definitie van EMA gaat het om een producteigenschap op populatieniveau. In Nederland is uitwisselbaarheid op individueel niveau een beslissing van de zorgverlener samen met de patiënt.

Er wordt in dit kader ook gesproken van 'substitutie'. Arnold Vulto: "Maar dat is hier helemaal geen discussiepunt. Dat gebeurt in Nederland niet met biologische producten." Substitutie is een handeling op apotheekniveau: het afleveren van een alternatief middel zonder tussenkomst van de voorschrijvend arts – wat wel bij generieke producten gebeurt.

Het gebruik van dit soort termen om een bepaalde emotie op te roepen heet 'framing' en dat is een belangrijke oorzaak van twijfel en weerstand in de discussie, zo laat Arnold Vulto zien. "Het is dus belangrijk dat we investeren in voorlichting aan alle stakeholders", besluit Vulto. "We moeten de boodschap zuiver houden en helder zijn met taalgebruik in de discussies. En vlak de emoties niet uit."

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Sander Tas – Het perspectief van de medisch specialist

Sander Tas is als internist-reumatoloog verbonden aan het AMC Amsterdam. Als lid van de Werkgroep Geneesmiddelen van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) is hij betrokken bij vraagstukken rondom (dure) geneesmiddelen, inclusief biosimilars. Hij pleit voor een andere term voor het overgaan op biosilimilars, voordat hij zijn presentatie begint: “Gebruik niet ‘overstappen’, maar ‘omzetten’.”

Vervolgens toont hij de spagaat waarin de medisch specialist vaak verkeert. Aan de ene kant is die – uiteraard – verantwoordelijk voor het leveren van de best mogelijke behandeling. Aan de andere kant heeft die te maken met hoge en stijgende kosten en een druk op zijn of haar budget. Sander Tas: “De komst van biosimilars zijn in dat licht een welkome ontwikkeling, ook omdat de prijs van dure geneesmiddelen daardoor daalt. Maar de vraag is: Hoe ga je zo goed mogelijk om met het omzetten naar biosimilars?” Ook Tas spreekt van een tsunami van biosimilars die eraan staat te komen, “maar die leveren ook een tsunami aan vragen op”.

Bijvoorbeeld: Welke factoren (productieproces, eigenschappen, wijze van toediening, patiënt-factoren) beïnvloeden de effectiviteit en de veiligheid? Hoe beïnvloedt immunogeniciteit de farmacodynamiek en farmacokinetiek? Zijn alle biosimilars gelijk? Kun je ‘multiple switchen’? Er is dus veel behoefte aan aanvullend onderzoek, vindt Tas.

Tas wijst op het Nor-Switch onderzoek en een aantal Nederlandse switch-initiatieven, zowel binnen de gastro-enterologie als de reumatologie. Die laten een positief beeld over effectiviteit zien, maar in veel onderzoeken ontbreekt het aan randomisatie en een controlegroep die doorging met de originator, aldus Tas. De behoefte aan extra klinisch geneesmiddelenonderzoek blijft naar zijn mening staan.

De Federatie Medisch Specialisten(FMS) is bezig het standpunt over switchen of omzetten uit 2015 bij te stellen, en Sander Tas toont alvast een concept. Switchen/omzetten kan worden overwogen als: er geen signalen zijn dat uitwisseling bij deze specifieke innovator/biosimilar-combinatie tot problemen heeft geleid, dat de patiënt van tevoren goed is geïnformeerd over de consequenties en dat er nauwkeurige klinische monitoring is naar de effectiviteit en bijwerkingen - volgens richtlijnen van het betreffende specialisme of wetenschappelijke vereniging. Er moet de mogelijkheid zijn om terug te keren naar het oorspronkelijke middel. De traceerbaarheid van het middel moet geborgd zijn. En het uitrgangspunt – zeker bij langdurige behandeling – moet zijn om zo min mogelijk om te zetten.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Tineke Markus – het perspectief van de patiënt

Tineke Markus is directeur van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland. Voordat zij haar presentatie, met een duidelijke uitleg over wat ontstekingsziekten van de darm met iemand doet, begint neemt ze al duidelijk stelling tegen wat Vulto al eerder aanduidde als 'framing'. "We moeten ophouden met praten over 'dure geneesmiddelen'. Laten we het gewoon hebben over 'geneesmiddelen'."

Vervolgens schetst zij aan de hand van een aantal casussen wat het voor een patiënt betekent om over te stappen op een ander geneesmiddel. Patiënten hebben vaak het gevoel van 'je hebt het maar te ondergaan'. Beslissingen gaan vaak over het hoofd van de patiënt heen, zo stelt Markus. "Soms horen ze pas achteraf dat een origineel middel ook al is veranderd, of dat het ziekenhuis een verzekering voor complicaties bij omzetten heeft afgesloten." Ook blijkt er geregeld onduidelijkheid over de prijzen die op de zorgfactuur staan.

Markus geeft enkele schrijnende praktijkvoorbeelden. De eerste casus is die van een vrouw met colitis ulcerosa en een stoma die 's avonds een telefoontje krijgt dat ze de volgende dag wordt omgezet. Ze belt helemaal in paniek naar de patiëntenvereniging. 'Wat moet ik doen? Welke rechten heb ik? Ik wil wel een klacht indienen, maar de dokter zegt: daar doen we niks mee. Er is al besloten tot omzetten.' Casus 2 betreft een patiënt met de ziekte van Crohn, die is omgezet naar de biosimilar Remsima®. Ze heeft behoorlijk last van bijwerkingen, maar het ziekenhuis wil de behandeling toch een jaar blijven proberen.

En Markus komt met nog een casus waar een patiënt (van 15 jaar oud) bijwerkingen kreeg na omzetten. Hij moest zelfs in het ziekenhuis worden opgenomen. Na terugkeer naar het originele Remicade bleken de klachten voorbij.

Markus verwijst naar een brief van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVDML) van december vorig jaar. Die vereniging benadrukt dat er altijd de mogelijkheid moet zijn om niet over te stappen, om persoonlijke of medische redenen en zonder consequenties voor de behandeling. De patiënt kan beter worden geïnformeerd door onder andere een medicijnpaspoort met gegevens over bijvoorbeeld batch en bijwerkingen, informatiebijeenkomsten in het ziekenhuis, duidelijkheid in financiering of bijvoorbeeld mijnIBDcoach. En er moet duidelijk worden gemaakt dat er geen preferent middel is.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Lonneke Timmers – Het perspectief van de zorgverzekeraar

Lonneke Timmers is adviserend apotheker bij zorgverzekeraar Menzis en een van de oprichters van de Initiatiefgroep Biosimilars Nederland. Zij laat zien dat qua kosten de biologicals de 'blockbusters' van de Nederlandse zorg zijn. De top 5 van middelen waar het meeste geld naartoe gaat bestaat volledig uit biologicals. Voor twee daarvan (etanercept en infliximab) zijn biosimilars beschikbaar. Voor de andere zijn kandidaat-biosimilars bij de EMA in registratie. Timmers rekent voor dat op de top 3 jaarlijks 264 miljoen euro valt te besparen (bij een prijsreductie van vijftig procent). Dat geld is nodig om goede zorg voor alle patiënten beschikbaar te houden en ruimte te bieden aan nieuwe innovatieve middelen.

Gebruik van biosimilars is belangrijk om marktwerking en daarmee lagere prijzen te krijgen. Door biosimilars is een kostenreductie van vijftig tot zeventig procent mogelijk. Bovendien hebben ze een concurrerend effect op de originele producten, die daardoor in prijs dalen, en ook de prijs van andere medicijnen in de therapeutische klasse wordt lager. In algemene zin ontstaat er een duurzame markt als er meerdere aanbieders zijn, er een gelijk speelveld is en de bereidheid bestaat om alle producten te gebruiken. Maar daarin loopt Nederland niet voorop, zo stelt Lonneke Timmers.

Er is soms nog onvoldoende bereidheid om biosimilars voor te schrijven, door gebrek aan kennis en ervaring, maar ook doordat de richtlijnen nog verwarrend zijn. Het CGB, de FMS en de beroepsgroepen hanteren allemaal weer andere regels, en dat is geen goede zaak, vindt Timmers. Zorgverzekeraars twijfelen niet aan het standpunt van het CBG. Ook bij patiënten zijn er drempels om biosimilars te gebruiken. Er is te weinig vertrouwen, er kan een verandering zijn in toedieningswijze of bijvoorbeeld gebrek aan begeleiding of slechte communicatie.

Bij de overstap naar een biosimilar ligt er vooral een taak voor zorgverleners om dit samen met de patiënt op een correcte manier te doen. Wel ligt er voor de zorgverzekeraars een rol bij het voorkomen of verhelpen van barrières. Bijvoorbeeld door een adequate bekostiging van de transitiekosten, want er gaat tijd en geld zitten in het informeren en begeleiden van patiënten bij de overstap naar een biosimilar. Hiervoor is geen speciaal fonds ingesteld, zorgverzekeraars zorgen hier allemaal zelf voor. Wel ondersteunen ze gezamenlijk – vanuit Zorgverzekeraars Nederland – IBN met een subsidie voor drie jaar. Daarnaast is het aan de zorgverzekeraars om te zorgen voor de juiste prikkels, stelt Timmers. "Om ziekenhuizen die voorop lopen te belonen, en een stok achter de deur te hebben voor organisaties die dat niet doen."

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Deel 3: Overstappen bij biologische middelen – de randvoorwaarden

Liese Barbier: Overstappen, hoe sterk is de evidentie?

Apotheker Liese Barbier, promovendus aan de KU Leuven in België, deed literatuuronderzoek naar het overstappen op biosimilars en de effecten daarvan op werkzaamheid en veiligheid, waaronder de immunogeniciteit. Kunnen patiënten veilig overstappen van referentie biologisch geneesmiddel naar de biosimilar-versie? Wat is de huidige evidentie? Ze keek daarvoor naar alle uitgevoerde overstap-trials in acht therapeutische klassen, bijvoorbeeld anti-TNF-middelen.

Door de juiste zoektermen in te voeren in databanken Embase, Medline, en abstracts en congresposters kwam ze op artikelen over verschillende types overstap/transition. In het geval van anti-TNF kwam ze bijvoorbeeld op 73 artikelen, over in totaal 3572 patiënten. Overstap-trials zijn nog maar recent, maar ze tonen aan dat er weinig verschillen zijn tussen origineel en biosimilar op het gebied van bijvoorbeeld veiligheid, bijwerkingen of de aanmaak van antilichamen. Er zijn – op het gebied van reuma – slechts enkele gevallen bekend van patiënten die stopten met de behandeling, een zogeheten nocebo-effect kan hier mogelijk mee te maken hebben.

Barbier kwam op basis van haar literatuuronderzoek tot de volgende conclusies: de bestaande trials geven geen aanwijzingen dat overstappen leidt tot veiligheidsproblemen. De huidige trials zijn onvoldoende sensitief om zeldzame bijwerkingen aan te tonen. Het is belangrijk om de traceerbaarheid te borgen. En: registeronderzoek alleen is op dit moment niet toereikend als evidentie voor overstappen op biosimilars.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Bart van den Bemt – Overstappen in de praktijk: een Biosimilar-toolkit van NVZA/FMS

Apotheker Bart van den Bemt, senior-onderzoeker en klinisch farmacoloog verbonden aan de Sint Maartenskliniek in Nijmegen en vicevoorzitter NVZA/portefeuillehouder geneesmiddelenmanagement, komt met een praktisch verhaal. Hoe pak je de overstap op een biosimilar aan? Van den Bemt: “We hebben daarvoor als NVZA een toolkit ontwikkeld, want we hoeven niet allemaal opnieuw het wiel uit te vinden, toch?” De toolkit is een praktische handleiding die ongeveer dertig pagina’s telt.

Overstappen kan, toont Van den Bemt aan. In juni 2016 zijn 779 van 787 patiënten in de Maartenskliniek overgestapt naar biosimilar etanercept. Na een half jaar zijn 19 patiënten teruggekeerd naar het origineel en 33 patiënten overgestapt op een andere biological. Maar het loopt niet altijd zo succesvol. In juli 2015 gingen 192 van 222 patiënten over op de biosimilar infliximab. Na een half jaar zijn 47 patiënten gestopt. Een aantal daarvan deed dat omdat ze het

gevoel hadden dat de biosimilar het minder goed deed. Dat kon echter niet bevestigd worden in objectieve ziektematen. Op grond daarvan is de aanpak bij de omzetting naar de biosimilar etanercept in 2016 aangepast, met een betere patiënttevredenheid als gevolg.

Daaruit vallen succesfactoren te destilleren, zo legt hij uit. Alles staat of valt met actieve betrokkenheid van de patiënt. Communicatie en aandacht staat daarbij voorop, maar maak de overstap niet te beladen, waarschuwt Van den Bemt. “Doe zo ‘gewoon’ mogelijk over verandering.” Daarnaast is het belangrijk dat het hele team (artsen, apothekers, management, afdelingen communicatie, marketing en verkoop) met één stem spreekt. En er moet beleid (en een script) zijn om de omzetting terug te kunnen draaien als dat nodig is.

Een van de eerste stappen in de toolbox is het inrichten van een projectteam. “Let op korte lijnen met patiëntenadviesraden”, zegt Van den Bemt. Het projectteam maakt een planning. Het stelt de communicatieboodschap vast en ontwikkelt een stroomschema/flowchart, waarbij je onder andere moet letten op de juiste toonzetting van communicatie en het omgaan met voorschrijvers. In de toolkit zitten verder voorbeelden van communicatiemiddelen als brieven, telefoonscripts, FAQ’s en folders en handleidingen voor logistiek, zoals de vraag ‘waar lever je een eerste spuit af – thuis of in het ziekenhuis?’.

Tot slot vat Bart van den Bemt het helder samen: de basis voor succesvol overstappen is communicatie, communicatie, communicatie én communicatie.

Bekijk hier de NVZA Toolbox

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Naomi Jessurun – monitoring biotechnologische geneesmiddelen door Bijwerkingencentrum Lareb

Naomi Jessurun is ziekenhuisapotheker en projectcoördinator bij Bijwerkingencentrum Lareb in Den Bosch. Zij vertelt over een pilot om te komen tot een landelijke monitor voor tijdige herkenning van veiligheidsproblemen bij het gebruik van biotechnologische middelen. “De achtergrond is een tsunami aan registraties van nieuwe biologische middelen waarvoor monitoring is vereist”, legt Jessurun uit. “Gegevens over bijwerkingen worden nu te weinig gedeeld of bij elkaar gebracht. Dat is doodzonde, want kennis wordt zo niet optimaal ingezet.”

Om dit te verbeteren worden patiënten gevraagd mee te doen. Zij kunnen zich online inschrijven en krijgen vragenlijsten over geneesmiddel, comedicatie en bijwerkingen. De laatste informatie wordt iedere keer meegenomen in een volgende vragenlijst. Bijwerkingen worden case by case beoordeeld en opgenomen in een database van Lareb. Eventueel wordt aanvullende informatie opgevraagd. Regelmatig wordt een overzicht gegeven en halfjaarlijks worden werkwijzen geëvalueerd.

Inmiddels is de monitor 'live' (op www.mijnbiologischmedicijn.nl) en zijn de werkwijzen per ziekenhuis, meestal via de apotheken, afgestemd. En er zijn met een aantal ziekenhuizen samenwerkingsovereenkomsten getekend over hoe met de data om te gaan. In de toekomst wil Lareb dit uitbreiden naar een monitor met landelijke dekking en met meer geneesmiddelen waarvoor monitoring is vereist. Het is de bedoeling dat de vragenlijsten in meerdere zorgsystemen kunnen worden ingebouwd.

"Want het delen van gegevens over bijwerkingen is een gezamenlijke effort en in ons gezamenlijk belang", zo besluit Naomi Jessurun.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Afsluiting door Arnold Vulto

Tot slot kregen de deelnemers aan het 2e Nationaal IBN Biosimilar Symposium een take home message mee. Arnold Vulto heeft de hele dag meegeschreven en deelde in het kort zijn conclusies. “Biosimilars are here to stay”, is het motto van de dag. Vulto: “Het is een onomkeerbaar proces. In 2020 zijn er vast zo’n zeventig geregistreerd.” De discussie over initiële therapie is nu wel klaar, zegt Vulto. “Wat betreft overstappen bij chronische therapie zijn er nog wel wat stappen te maken. Daar is vandaag goed aan gewerkt.”

Dan kijkt hij terug op de presentaties. Van Thijs Giezen leerden we dat het beoordelingsproces steeds in beweging is. De daarbij toegepaste technieken zijn voor veel dokters onbekend terrein, maar we weten heel veel van biosimilars. In potentie kunnen we biosimilars toelaten zonder fase III klinisch geneesmiddelenonderzoek. Dat zit in de pijplijn.

Kit Roes maakte duidelijk dat statistiek over biosimilar-onderzoek moeilijk is te doorgronden. Biosimilars vragen om een ander trial-design, gericht op het detecteren van verschillen. Veel onderzoek is op non inferiority-basis en er is veel discussie over de breedte van de marge waarmee de biosimilar en het origineel van elkaar mogen verschillen.

Het Nor-Switch onderzoek is een mooi voorbeeld van een multi-stakeholders aanpak met mogelijkheden tot grote kostenbesparingen. Maar het resultaat is niet zomaar te extrapoleren naar andere biosimilars. Het Nederlandse onderzoek van Anne Strik is geruststellend, vindt Vulto, in essentie is er geen verschil op alle bekeken eindpunten tussen referentieproduct en biosimilar. Bas van Vlijmen was kort maar krachtig over de Nijmeegse aanpak van overstappen op een biosimilar groeihormoon. De meeste patiënten gingen probleemloos mee. Een mooi voorbeeld van lokaal initiatief.

Over de terminologie – zijn eigen presentatie – is Vulto kort: substitutie doen we niet, uitwisselbaarheid is in de VS iets anders dan in de EU en we praten niet meer over ‘switchen’ maar over ‘overstappen’. Sander Tas gaf een inkijk in de overwegingen van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) en de keuzedilemma’s van de dokter in de spreekkamer. Vulto: “Het is mooi om te zien dat de FMS haar standpunten over overstappen verruimt.” Het is noodzakelijk dat het extra werk voor het omzetten in ziekenhuizen wordt ondersteund. Tineke Markus maakte duidelijk dat de patiënt in het keuzeproces moet worden betrokken. Uit klachten valt op te maken dat dat nog weleens misgaat. Veel patiënten hebben kennisachterstand en daarvoor is educatie nodig. De verzekeraars willen helpen de barrières glad te strijken, vertelde Lonneke Timmers. De vraag is nog even hoe de transitiekosten het beste kunnen worden opgevangen. In ieder geval is duidelijk dat biosimilars grote potentie hebben om de zorg betaalbaar te houden.

Er is veel onderzoek gedaan en overall maakt dat duidelijk: overstappen hoeft geen problemen te veroorzaken, zo liet Liese Barbier zien. We moeten de waarde van registers niet overschatten, maar ze zijn wel van nut voor monitoring. De NVZA-toolkit is erg nuttig en geeft handen en voeten aan het

implementatieproces van biosimilars. De nadruk op communicatie naar de patiënt moet ook een antwoord kunnen geven op de bezwaren die Tineke Markus naar voren bracht. De kennis over bijwerkingen van biologische geneesmiddelen, die Lareb bij elkaar brengt, is van grote nut, zo maakte Naomi Jessurun heel duidelijk. De vervolgvraag is: hoe gaan we die data met elkaar delen en wat kunnen we er daarna mee doen? Bij elk geneesmiddel draait het om de balans werkzaamheid – veiligheid. Een eenzijdige focus op nevenwerkingen is maar de helft van het verhaal.

Tot slot benadrukt Vulto dat het beleid van het CBG, zoals zij dat in 2015 hebben geherformuleerd, niet ter discussie staat. Overstappen vraagt inspanning, daar moet tijd en ruimte voor komen. De multi-stakeholder aanpak moet centraal staan, en vooral de patiënt moet hierin nauw worden betrokken.

De IBN gaat dit het komende jaar verder uitdragen, onder meer tijdens roadshows door het land. Een derde nationaal biosimilar symposium staat gepland voor volgend jaar. En het voortbestaan van IBN is – dankzij een subsidie van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) – voor drie jaar verzekerd.

Bekijk hier de presentatie

Bekijk hier het videoverslag

Het 2e Nationaal IBN Biosimilar Symposium werd georganiseerd door Initiatiefgroep Biosimilars Nederland

Voor meer informatie:

www.biosimilars-nederland.nl

email: **info@biosimilars-nederland.nl**

en werd ondersteund door:

CBG MEB College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

NVZA

Zorgverzekeraars Nederland