

beeld: Ratiopharm

Debat over preferentiebeleid zorgverzekeraars

Arts bepaalt omzetten naar biosimilars

Twan van Venrooij

Biosimilars zijn niet gelijk aan de biologische geneesmiddelen die model stonden voor de medicijnen. De vraag is of dit ook betekent dat de medicijnen niet uitwisselbaar zijn.

Peperduur zijn ze, veel van de met biotechnologie geproduceerde geneesmiddelen. Dat de patenten van een aantal veelgebruikte biologische geneesmiddelen binnenkort aflopen, zou dan ook een aanzienlijke besparing van de zorgkosten kunnen beteke-

nen. Tenminste, als deze medicijnen uitgewisseld kunnen worden met de goedkopere *similar biological medicinal products*, ofwel biosimilars. Op deze vraag wil zorgverzekeraar UVIT ook graag antwoord. Zij vroeg daarom vorig jaar College voor zorgverzekering (CVZ) om een

standpunt te formuleren over het voeren van een preferentiebeleid voor biologische geneesmiddelen.

Over de wenselijkheid van het uitwisselen tussen originele biologische geneesmiddelen en biosimilars zijn de meningen verdeeld. Op het conceptstandpunt dat het CVZ eind vorig jaar ter commentaar rondstuurde naar een aantal partijen kwamen uiteenlopende reacties. Een deel van de reacties bevat de boodschap dat het beter is om zeer voorzichtig te zijn met het switchen tussen biologische geneesmiddelen en biosimilars. Uit een ander deel is op te maken dat er eigenlijk geen redenen zijn om terughoudend te zijn met het gebruik van biosimilars.

Extra eisen

Het debat hierover lijkt soms een taalkundige discussie. Termen als 'identiek' en 'gelijkwaardig' spelen een belangrijke rol. De vraag is of medicijnen die verschillend van structuur zijn toch gelijkwaardig kunnen zijn. En of gelijkwaardigheid ook betekent dat de medicijnen

uitwisselbaar zijn? Biosimilars zijn namelijk nooit exacte kopieën omdat de productiewijze ervan een aanzienlijke invloed heeft op het eindproduct. Daardoor is het niet mogelijk om de medicijnen

op dezelfde manier te behandelen als generieke medicijnen die een exacte kopie zijn van de *small molecules* waarop zij gebaseerd zijn.

Registratieautoriteit EMA stelt daarom extra eisen aan de registratie van biosimilars. In tegenstelling tot generieke geneesmiddelen, waarbij enkel het aantonen van een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel is vereist, moeten de producenten van biosimilar geneesmiddelen met dier- en klinisch onderzoek eenzelfde klinische werking demonstreren. Pas dan krijgt de biosimilar een registratie. Inmiddels zijn in Europa veertien biosimilars geregistreerd, maar de medicijnen worden nog maar relatief weinig voorgeschreven (zie *kader* op blz. 652).

Beperkt getoetst

Reden daarvoor is waarschijnlijk dat er onder artsen onzekerheid bestaat over de veiligheid van de biosimilars.¹ Kinderartsen twijfelen hier bijvoorbeeld aan, mede omdat de biosimilars voorafgaand aan de registratie niet zijn onderzocht in grote klinische studies zoals de zogenoemde referentieproducten, vertelt dr. Cees Noordam, kinderarts-endocrinoloog in het UMC St Radboud: 'De toelating van deze

medicamenten op de markt is vrij eenvoudig. De effectiviteit en met name de veiligheid zijn beperkt getoetst. Dat is een tekortkoming en maakt dat de biosimilars een beperkter veiligheidsdossier hebben dan de originele medicijnen die wel een uitgebreid registratietraject hebben moeten afleggen. Verder worden de biosimilars getoetst voor één indicatie, maar op de markt toegelaten voor allerlei indicaties.' Ook Nefarma, de branchevereniging van innovatieve geneesmiddelproducenten, is van mening dat de verschillen tussen biosimilar en referentieproduct zodanig groot zijn dat het aantonen van eenzelfde werking onvoldoende is. 'Je kunt niet zonder meer zeggen dat de middelen vergelijkbaar zijn met het origineel', stelt woordvoerder Paul Wouters, 'dus kun je ook niet uit de onderzoeken die met het origineel zijn gedaan, afleiden hoe effectief en veilig de middelen zijn. Omdat sprake is van een ander geneesmiddel moet je in ieder geval ervan vergewissen dat de veiligheid gewaarborgd is.'

Therapeutische equivalentie

Huub Schellekens, hoogleraar biotechnologie en innovatie aan de Universiteit Utrecht en expert op het gebied van biosimilars, is het niet eens met deze gedachtegang. Hij benadrukt dat de klinische studies juist bedoeld zijn om gelijkwaardigheid aan te tonen. 'Natuurlijk zijn ze niet helemaal gelijk. Maar dat geldt bijvoorbeeld ook voor twee pillen ibuprofen als we deze grondig zouden analyseren. De vraag is of het voor de patiënt iets uitmaakt. Het gaat om de therapeutische equivalentie. En dan is het antwoord dat ze volstrekt gelijkwaardig zijn.' Theoretisch is het mogelijk dat er een probleem is met een biosimilar, dat er niet is met een referentieproduct, stelt Schellekens, maar dat is buitengewoon onwaarschijnlijk. 'We weten dat er eigenlijk maar twee problemen zijn met biologische geneesmiddelen. Ten eerste de immunogeniciteit en die is voor beide groepen onvoorspelbaar. De andere problemen die we bij biologische producten zien, is een overdreven sterke biologische werking. Als je de werking van het product goed onder controle hebt, zou ik niet weten waarom er opeens een heel bijzonder probleem zou kunnen ontstaan met een biosimilar. Het is veel minder voodoo dan mensen denken.'

Schellekens: 'De risico's dat er met biosimilars iets aan de hand is, zijn even groot als voor de referentieproducten. Er kan natuurlijk altijd iets gebeuren, tijdens vervoer of in de fabriek, maar er is geen enkele reden om te veronderstellen dat dit bij biosimilars een groter risico is

'Ook twee pillen ibuprofen zijn niet helemaal gelijk'

***‘Ik ga daar niet mee
liggen rommelen
als het eenmaal goed gaat’***

dan bij andere biologische producten. De afwe-
ging die ik altijd maak, is of ik een medicijn zelf
zou nemen. En ik zou er geen enkel probleem
mee hebben om een biosimilar te gebruiken,
mocht ik bijvoorbeeld groeihormoon of epo
nodig hebben.’ Generica en biosimilars worden
afgeschilderd als een soort
B-merk, stelt Schellekens.
‘Dat is een slimme marke-
tingtruc. Het is zelfs zo
dat biosimilars wat betreft
farmaceutische kwali-
teit vaak beter zijn dan
de referentieproducten.

(Daarom worden deze door ‘voorstanders’ van
de medicijnen ook wel biobetters genoemd,
TvV). De producenten van biosimilars kun-
nen namelijk gebruikmaken van moderne
productiemethoden terwijl de bedrijven van
de referentieproducten vastzitten aan relatief
verouderde productiemethoden. Als zij de
productiemethoden willen veranderen, moeten
ze weer door het hele registratieproces.’

Traceerbaarheid

Ook het College ter Beoordeling van Genees-
middelen (CBG) heeft in vergelijking met de
referentieproducten geen extra zorgen over de
veiligheid van biosimilars. Het college is van
mening dat biosimilars soortgelijk zijn, laat
voorlichter Ben Klijn weten. ‘Starten met een
therapie met een biosimilar is geen probleem,
maar omdat de biologische producten niet

per definitie identiek zijn, is het wel van groot
belang dat bij switchen altijd te traceren is welk
product een patiënt heeft gekregen. Zeker als er
een vermoeden bestaat van verminderd effect
of een mogelijke bijwerking. Dit geldt echter
voor alle biologische geneesmiddelen, zowel
voor de zogenoemde innovatorproducten als de
biosimilars.’

Deze traceerbaarheid is geen doel op zichzelf
maar een middel, stelt het CBG. ‘Switchen tus-
sen biologische producten kan altijd een risico
inhouden van variatie in respons zowel wat
betreft werkzaamheid als mogelijke bijwerkin-
gen. En dan is het belangrijk te weten tot welk
product dat te herleiden is. De noodzaak van
het kunnen herleiden van gebruikte producten
is de belangrijkste reden voor het standpunt
dat het niet wenselijk is om patiënten ongecon-
troleerd over te zetten.’

Switchen

Juist tegen het switchen tussen geneesmidde-
len heeft Nefarma bezwaren. Wouters:
‘Wij vinden dat je met deze middelen eigenlijk
niet moet wisselen. In de praktijk is het vaak
relatief lastig om mensen goed in te stellen op
een biologisch medicijn. Dus ga daar niet mee
liggen rommelen als dat eenmaal goed gaat.
Dat heeft alleen maar negatieve gevolgen voor
de patiënt. Daarom lijkt het ons niet goed als
om de paar maanden wordt geswitcht bij men-
sen die goed zijn ingesteld op een product. En
dat is wel een uitwerking als er een preferentie-

beeld: Gettyimages



Gebruik en kosten biologicals

Het aantal indicaties voor biologicals groeit fors:
psoriasis, reumatoïde artritis, Crohn, Bechterew,
colitis ulcerosa, astma, maculadegeneratie,
rectum- en coloncarcinoom, astma, borst-
kanker. Met name de TNF-alfaremmers infliximab
genereert 20 procent van de kosten van dure
geneesmiddelen in Nederlandse instellingen.
Vaak gaat het om (tien)duizenden euro's per
patiënt per jaar.

Wereldwijd besteden we in totaal 110 miljard
dollar aan biologische geneesmiddelen. Toch
zijn de verkoopcijfers van biosimilars slechts
ongeveer 75 miljoen dollar. De verwachting is
dat de verkoop van biologische geneesmiddelen
in 2013 bijna verdubbeld zal zijn.

Bron: researchandmarkets.com/reports/1055655;
www.sfk.nl/farmacie in cijfers/2010

SAMENVATTING

- Zorgverzekeraars willen weten of het mogelijk is om een preferentie-beleid voor biologische geneesmiddelen te voeren. Daarover zijn de meningen verdeeld.
- Een aantal partijen is bezorgd of het relatief beperkte registratietraject van biosimilars wel voldoende waarborgen biedt voor werkzaamheid en veiligheid.
- Anderen wijzen erop dat er geen aanwijzingen zijn dat biosimilars minder veilig of effectief zijn dan de referentieproducten.

beleid voor biologische geneesmiddelen komt zoals er nu is voor generieke geneesmiddelen.' Toch is er geen reden om aan te nemen dat switchen problemen oplevert, stelt Schellekens. 'We hebben dit enkele jaren geleden bekeken voor epo. Een kwart van alle patiënten op epo krijgt jaarlijks een ander product. En al jarenlang, sinds de introductie van biologische geneesmiddelen, worden patiënten van het ene op een ander product gezet. Daarbij zijn er nieuwe generaties epo gekomen. Dezelfde producenten die nu bezwaar maken tegen de biosimilars riepen destijds dat de toen gebruikte epo's vervangen moesten worden door hun nieuwe, tweede generatie epo's. Terwijl er daarbij aanzienlijke verschillen bestonden tussen de middelen. En nu is switchen ineens een probleem?'

Uitwisselbaar

De Utrechtse hoogleraar vindt echter ook dat patiënten niet zonder goede reden een ander biologisch geneesmiddel voorgeschreven moeten krijgen. 'Als een patiënt op een origineel product staat en het hier goed op doet, ben ik er voorstander van om de patiënt op het oorspronkelijke product te houden. Ook als deze patiënt toevallig naar een ziekenhuis gaat waar ze op dat moment een biosimilar gebruiken omdat ze bijvoorbeeld een contract hebben afgesloten. Als je geen dringende reden hebt om te switchen, doe dat dan ook niet.'

Schellekens benadrukt dat onderscheid gemaakt moet worden tussen niveaus waarop de medicijnen uitwisselbaar zijn. 'Op het moment dat de EMA een product toelaat als biosimilar, kan er geen twijfel meer over bestaan dat de regelgever vindt dat ze uitwisselbaar zijn op populatieniveau. Zij stelt dan dat je patiënten die epo nodig hebben net zo goed het referentieproduct kunt geven als een biosimilar. De vraag die UVIT aan CVZ stelde, betrof echter een ander onderwerp. Deze ging over de uitwisselbaarheid op patiënniveau en dat heeft niets te maken met de discussie over de veiligheid en effectiviteit van biosimilars. Nog een ander niveau is de uitwisselbaarheid op receptniveau, ofwel dat de apotheek iets anders aflevert omdat de verzekeraar dat heeft gezegd. Dat is eigenlijk automatische substitutie. Die drie zaken worden voortdurend op één hoop gegooid.'

Wet aanpassen

Met de huidige regelgeving is een preferentie-beleid echter niet mogelijk, oordeelde CVZ in het conceptstandpunt dat zij rondstuurde. De wet stelt namelijk dat een preferentiebeleid enkel gevoerd kan worden met geneesmiddelen


met dezelfde werkzame stof en daarvan is bij biosimilars geen sprake. Maar het CVZ stelt ook voor om de wet aan te passen, zodat ook preferentiebeleid gevoerd kan worden ten opzichte van middelen die niet dezelfde werkzame stof bevatten.

Nadat dit is gebeurd, zou voor nieuwe gebruikers een preferentiebeleid voor biologische geneesmiddelen mogelijk moeten worden, is te lezen in het conceptstandpunt. Het overzetten van bestaande gebruikers zou mogelijk moeten worden onder specifieke voorwaarden. Dit mag alleen in overleg met de arts, er mag geen substitutie plaatsvinden voor een toedieningsweg of een indicatie waarvoor de biosimilar niet is geregistreerd, er moet een adequate monitoring zijn van de effecten en de bijwerkingen, en de traceerbaarheid moet gewaarborgd zijn.

Daarmee volgt het CVZ de belangrijkste aanbevelingen van het CBG, dat stelt dat de noodzaak van het kunnen herleiden van gebruikte producten de belangrijkste reden is voor het standpunt dat het niet wenselijk is om patiënten ongecontroleerd over te zetten.

CBG-voorlichter Klijn: 'Nieuwe patiënten kunnen zonder voorwaarden met een biosimilar behandeld worden, maar praktische problemen rondom de traceerbaarheid staan ongecontroleerde uitwisseling – dit wil zeggen zonder adequate klinische monitoring – tussen biologicals in de weg. Gecontroleerde uitwisseling is altijd van belang bij het uitwisselen tussen biologische geneesmiddelen, onafhankelijk of het hier referentieproducten of biosimilar geneesmiddelen betreft.'

Vertrouwen

De commentaren op het conceptstandpunt worden momenteel verwerkt en komende zomer praat het CVZ opnieuw over het te formuleren standpunt. De verwachting is dat de ingenomen positie op hoofdlijnen hetzelfde zal blijven. Dat brengt met zich mee dat het vertrouwen van artsen in biosimilars zal bepalen of zij veel gebruikt gaan worden. Het vertrouwen van Noordam is inmiddels wat gegroeid, omdat er wat meer duidelijkheid is gekomen over de effectiviteit en veiligheid van een biosimilar gebruikt bij patiënten met een groeihormoontekort. 'Wat dat betreft zou je kunnen zeggen dat je deze middelen kan voorschrijven op deze indicatie', stelt Noordam. 'Waarbij ik niet zeg dat een verzekeraar kan stellen dat dit middel aan alle patiënten voorgeschreven moet worden. De behandelaar en de patiënt moeten deze keuze maken, niet de zorgverzekeraar.' 



Het artikel waarnaar verwezen wordt en meer artikelen over biosimilars vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Literatuur

1. Noordam C. Gerust Groeien. Medisch Contact 2009; 64 (8): 321-4.