

## Implementatie van biosimilars: lessons learned

dr. B.J.F. (Bart) van den Bemt, prof. Dr. M. (Mark) Van Houdenhoven, prof. Dr. F.H.J. (Frank) van den Hoogen, dr A.A. (Alfons) den Broeder. Sint Maartenskliniek, Nijmegen

### Inleiding

**De introductie van biosimilars zorgt (inter-)nationaal voor grote besparingen doordat de concurrentiepositie van het oorspronkelijke geneesmiddel doorbroken wordt. Hierbij hebben verschillende studies laten zien dat patiënten verantwoord omgezet kunnen worden van originator geneesmiddel naar biosimilar. Dat omzetten is echter makkelijker gezegd dan gedaan. De Sint Maartenskliniek heeft afgelopen jaar, in afstemming met de patiënt, twee keer een grote groep patiënten (totaal meer dan 950 patiënten) over laten stappen naar een biosimilar. Vooral van de eerste omzetting is veel geleerd. Hierdoor was de tweede switch zeer succesvol: 93,4 procent van de patiënten gebruikt na 9 maanden nog steeds het biosimilar. De mensen die wel gestopt zijn met het biosimilar hadden meestal subjectieve bijwerkingen. Op basis van beide omzettingsprojecten, waarin miljoenen bespaard zijn, vatten we in dit artikel de belangrijkste lessen uit de omzettingsprojecten samen. Deze lessen betreffen het belang van: (1) een projectmatige benadering (2) spreken uit één mond, (3) een duidelijk (niet) terugswitch-beleid en (4) veel aandacht voor communicatie.**

Biologische geneesmiddelen bij inflammatoire reumatische aandoeningen hebben er mede toe bijgedragen dat de ziekte-activiteit bij patiënten met deze aandoeningen sterk is verminderd. Deze geneesmiddelen, ook wel bDMARDs genoemd (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs), zorgen tevens voor minder gewrichtsschade en een betere kwaliteit van leven. In het dagelijks leven functioneren patiënten hierdoor beter en nemen zij makkelijker deel aan het arbeidsproces. Al deze voordelen gaan gepaard met een gunstig effectiviteit/bijwerkingenprofiel. Kortom, deze middelen zijn een aanvulling gebleken op de overigens globaal even effectieve traditionele DMARDs. Er is alleen één nadeel: de prijs.

### Biological DMARDs waardevol, maar kostbaar

De behandeling met bDMARDs is kostbaar: indien gedoseerd volgens de registratiedosis, bedragen de gemiddelde kosten per patiënt 15.000 euro per jaar. In Nederland lopen de kosten van deze geneesmiddelen voor alle geregistreerde indicaties op tot meer dan 500 miljoen euro. Qua omzet staan er vier biological DMARDs (bDMARD) in de top-10 van alle geneesmiddelen. Doelmatig gebruik is dus gewenst: dit kan zowel door te sturen op volume als op prijs. Sturing op volume is mogelijk op verschillende manieren: door (1) het gebruik van start- en stopcriteria, (2) afbouw of stoppen van de dosering bij patiënten die in remissie zijn, (3) poolen van patiënten die intraveneuze bDMARDs gebruiken om spillage te voorkomen, (4) niet behandelen met hogere dan de registratiedosering en (5) evidence based gebruik van lagere doseringen dan de registratiedosering. Daarnaast kunnen onderhandelingen over de prijs en meerjarige contracten met geselecteerde farmaceutische industrieën gunstig zijn. Voor optimale prijsonderhandelingen is het evenwel noodzakelijk dat er een preferentiebeleid bestaat dat door de gehele medische staf wordt gedragen en uitgevoerd. Dit vraagt een cultuur waarin weliswaar inhoudelijke overwegingen op de voorgrond staan, maar maatschappelijke kosten meegenomen worden in de besluitvorming.

### Introductie biosimilars

Met de komst van biosimilars ontstaat een nieuwe optie om op prijs te sturen. Er worden immers gelijkwaardige geneesmiddelen geïntroduceerd, waardoor daadwerkelijke prijscompetitie tussen originator en biosimilar ontstaat. Formeel zijn overigens de lijstprijzen vrijwel identiek, het prijseffect wordt bereikt door het geven van korting waarmee de fabrikanten hun marktaandeel willen behouden

(originele middelen) of veroveren (biosmilars). Hierbij is het voorschrijven van een biosimilar in een ziekenhuis geen doel op zich. Het gaat erom dat er meer keuzes ontstaan. Daardoor daalt waarschijnlijk ook bij het originele geneesmiddel (originator) de prijs. Sterker nog, wanneer de producent van een originator een ziekenhuis dezelfde of iets hogere netto-inkoop prijs zou aanbieden als de biosimilar, is de overstap niet aantrekkelijk. Door de introductie van een biosimilar in een groot centrum dalen niet alleen de prijzen in dat ziekenhuis, maar ontstaat ook druk op de prijzen elders in het land. Toen de Maartenskliniek patiënten overzette op biosimilar etanercept stelde de fabrikant van Enbrel® zijn prijs bij andere ziekenhuizen naar beneden bij. Punt is wel dat dan zowel alle nieuwe als de bestaande patiënten dienen over te stappen naar het biosimilar om daadwerkelijk besparingen te realiseren. Dit komt omdat er een grote 'installed user base' is, die jaarlijks met slechts een beperkt aantal nieuwe starters aangevuld wordt. De overstap van originator naar biosimilar vraagt daarom om een investering van zowel het ziekenhuis als de apothekers en voorschrijvend artsen. Deze investering bestaat naast materialen vooral uit tijd: introductie van biosimilars vraagt extra communicatie tussen arts/apotheker en patiënt. Zorgverzekeraars wordt gevraagd hiermee rekening te houden. Door deze hoge (incidentele) investeringskosten wordt een drempel opgeworpen die maakt dat fabrikanten van de originator met een vergelijkbare of iets hogere prijs veelal toch een fors marktaandeel kunnen behouden.

### **Het transitiewiel is reeds uitgevonden**

De afdeling Reumatologie van de Sint Maartenskliniek heeft er twee jaar geleden voor gekozen patiënten actief te vragen over te stappen van originator infliximab infusen naar biosimilar infliximab infusen. Vervolgens zijn in juni 770 patiënten overgestapt, na overleg met de patiënt, van originator etanerceptsubcutane injecties naar s.c. biosimilar etanercept. Beide transities zijn succesvol verlopen, waarbij initieel respectievelijk 88 procent en 99 procent van de gevraagde patiënten de overstap namen van originator naar biosimilar. Veel patiënten hadden er begrip voor dat de Sint Maartenkliniek een even effectieve, veilige en goedkopere versie van hun biological ging inzetten. Daarmee is immers een maatschappelijke besparing van miljoenen euro's te realiseren.

Desondanks is uiteindelijk bij het eerste overstapproject 24 procent van de mensen op biosimilar infliximab gestopt, waarvan 88 procent weer terug ging naar originator infliximab. Van deze eerste switch hebben we veel geleerd, wat ook blijkt uit de cijfers: bij de etanercept switch bleef 93 procent na 8 maanden nog steeds op biosimilar etanercept. Dit percentage is vrijwel gelijk aan het natuurlijk verloop op etanercept, ook zonder overstap naar een biosimilar. De belangrijkste lessen zaten op het gebied van de communicatie, het terugswitch-beleid en het zorgvuldig begeleiden van patiënten. Om te voorkomen dat elk ziekenhuis het wiel opnieuw uitvindt, waardoor de investeringsdrempel blijft bestaan, delen wij graag onze methode en onze materialen van de meest recente omzetting naar biosimilar met u. Zie andere bijlagen voor de gebruikte documenten.

### **Start omzetting: inrichting stuur- en projectgroep**

Om te beginnen is een stuurgroep ingericht. Deze stuurgroep bestond uit een projectleider, twee reumatologen, een apotheker, de managers bedrijfsvoering reumatologie en farmacie en een communicatie-expert. Van de projectgroep maakten deel uit: de verantwoordelijk poliklinisch apotheker, een reumatoloog, een junior-onderzoeker en de communicatie-expert.

Twee uitgangspunten stonden centraal. Ten eerste de actieve betrokkenheid van de patiënt bij de keuze om over te stappen van originator naar biosimilar. Juist omdat reumatische aandoeningen chronische aandoeningen zijn, is er vaak een langdurige band tussen patiënt en specialist waarbij onderlinge afstemming essentieel is. Ten tweede de betrokkenheid en gezamenlijke verantwoordelijkheid voor het welslagen van dit project van de gehele medische staf en het management reumatologie/farmacie, de raad van bestuur en de afdelingen inkoop, financiën en communicatie.

Het draaiboek van de stuurgroep ging uit van zes kernthema's:

1. Identificatie van patiënten die in aanmerking komen om over te stappen;
2. Communicatie met patiënten;
3. Logistiek;

4. Communicatie met zorgverleners;
5. Duidelijk beleid voor terugswitchen;
6. Communicatie extern.

### **1. Identificatie van patiënten die in aanmerking komen om over te stappen**

Biosimilar etanercept is slechts verkrijgbaar in één sterkte (50 mg). Het is niet geregistreerd voor mensen onder de 18 jaar. Daarnaast konden de etanercept-gebruikers worden ingedeeld in drie groepen:

#### **1) Patiënten die wekelijks 50 mg etanercept gebruikten**

Deze patiënten kunnen (na instemming) direct worden omgezet naar de biosimilar. Van hen switchte 99 procent (762 van de 770 patiënten).

#### **2) Patiënten die wekelijks 2 injecties van 25 mg etanercept op dezelfde dag gebruikten (n=14)**

Deze patiënten vertoonden voorheen injectieplaatsreacties van de Enbrel® 50 mg injecties, en zijn toen omgezet naar 2 injecties van 25 mg. Hun is voorgesteld in plaats van 2 x 25 mg voortaan 1 x 50 mg etanercept biosimilar te gebruiken. Ook zij konden direct overstappen. Alle 14 patiënten stemden in met de switch.

#### **3) Patiënten die 2 keer per week 1 injectie etanercept van 25 mg gebruiken (n=55)**

Deze patiënten krijgen hun etanercept om medische redenen gespreid in de week. In overleg tussen de behandelend arts en de patiënt wordt gekeken wat de meest geschikte behandeling is. In deze groep switchte 32 procent (14 van de 44 patiënten).

Voor elk van deze groepen is het omzettingsproces beschreven (bijlage x). Patiënten die 1 keer 25 mg per week gebruikten zijn niet gevraagd om over te stappen. Dit betrof een klein aantal patiënten, met name kinderen.

### **2. Communicatie met patiënten**

Goede communicatie met de patiënt is essentieel. Alle patiënten die in aanmerking komen om over te stappen naar biosimilar etanercept zijn door de Sint Maartenskliniek in één keer aangeschreven. Voor de 50 mg/week groep (groep 1) werd een andere brief gebruikt dan bij de 2x25mg/week groep (groep 2). In de brieven (zie bijlage SMK overstapbrief) staat dat de Sint Maartenskliniek na afstemming met de patiënt in plaats van etanercept originator voortaan biosimilar etanercept wil gebruiken. Vlak voordat het geneesmiddel thuis op is, wordt de patiënt gebeld door een medewerker van de apotheek van de Sint Maartenskliniek om een nieuw biological te leveren. Dan wordt opnieuw besproken dat de Sint Maartenskliniek overstapt. Als een patiënt meer wil weten dan de *frequently asked questions* (bijlage SMK FAQ), die de medewerker van apotheek kan beantwoorden, kan de patiënt een (bel)afpraak met de reumatoloog maken. Daarna geeft de patiënt toestemming al of niet over te stappen op biosimilar etanercept.

### **3. Logistiek**

De overstap naar een biosimilar vereist een nauwkeurige logistieke procedure, zeker wanneer het gaat om subcutane injecties die thuis worden toegediend middels een injectiepen: zoals bij biosimilar etanercept. Naast het laten uitlopen/laten groeien van voorraden geneesmiddelen, spuitinstructiematerialen en folders, dient de distributie naar de patiënt te worden aangepast. Wij hebben ervoor gekozen om voor het eerst een biosimilar te verstrekken (en feitelijk de overstap te regelen) op het moment dat de voorraad (originator) geneesmiddel bij de patiënt op is. Met mondelinge instructie van de belangrijkste wijzigingen in de pen, een instructiefolder en een instructiefilmpje is de patiënt geïnformeerd over de nieuwe pen.

### **4. Communicatie met zorgverleners**

Door de eerdere overstap van originator infliximab naar biosimilar infliximab wisten alle betrokkenen dat de manier waarop de zorgverlener communiceert doorslaggevend is voor het welslagen van de overstap. Dit betreft zowel de inhoud van de boodschap (zie kernthema 2) als de manier waarop de boodschap wordt gebracht. Voor alle zorgverleners die contact hebben met overstappers is een cursus over verandercommunicatie ontwikkeld en gegeven. Bij de overstap naar biosimilar infliximab

koos 88 procent van de patiënten ervoor over te stappen. Bij de wisseling naar biosimilar etanercept 50 mg was dit 99 procent. Deze toename van patiënten die overstappen naar biosimilar is waarschijnlijk voor een groot deel te danken aan verbeterde communicatie over biosimilars met de patiënt door deze cursus.

### **5. Duidelijk beleid voor terugswitchen**

Een ander belangrijk punt is voorkomen dat de patiënt om niet-medische redenen terugkeert naar het originele geneesmiddel. Inmiddels is aannemelijk gemaakt dat de overgang naar biosimilar gepaard kan gaan met nocebo- (negatief verwachtingseffect van biosimilar) en attributie-effecten (onterecht toeschrijven van bijwerkingen of gebrek aan effect aan biosimilar-switch). Hierdoor hebben mensen bijwerkingen die niet te objectiveren zijn, of farmacologisch gezien niet goed te verklaren zijn. Daarnaast kunnen patiënten een opvlamming van de ziekte (die gemiddeld bij 7 procent van elke biological-gebruiker jaarlijks gebeurt) ten onrechte wijten aan de overstap. Vandaar dat van te voren beleid moet worden ontwikkeld voor patiënten die vanwege bijwerkingen en/of verminderd effect terug willen naar het innovator geneesmiddel. In de Sint Maartenskliniek hebben wij het mogelijk gemaakt dat bij bijwerkingen en/of verminderd effect na de overstap de patient op korte termijn gezien kan worden op de polikliniek om de ervaren klachten te objectiveren. Bij objectieve toename van ziekteactiviteit wordt gekozen voor een interventie zoals gebruikelijk bij exacerbaties (kortdurend systemisch of intra-articulaire glucocorticoïden, toevoegen van NSAID's). Bij persisterende toename van ziekteactiviteit wordt de patiënt met een ander bDMARD behandeld. Terugswitchen naar de originator kan, maar wordt afgeraden, omdat kans op respons hoger is op een nieuw bDMARD. Immers, uitgaande van biosimilarity, lijkt de patiënt op dit geneesmiddel niet te reageren (zowel op originator als op de biosimilar), de kans op respons op een ander bDMARD is dan logischer. Bij subjectieve bijwerkingen of verminderde effectiviteit wordt uitleg gegeven en een expectatief beleid gevoerd met soms symptomatisch behandeling. Bij een bijwerking kan de dosis verlaagd worden, of wordt geswitcht naar een andere biological (terugkeren naar originator geeft, uitgaande van biosimilarity, waarschijnlijk dezelfde bijwerkingen).

### **6. Communicatie extern**

Naast directe communicatie hebben we gekozen voor pro-actieve inzet van media (lokale krant, lokaal nieuws, landelijke bladen, het NOS Journaal). In het geval van de Maartenskliniek had dat tevens het effect dat minister Schippers de waarde en de veiligheid van de overstap naar biosimilars bekrachtigde. Daardoor was de boodschap makkelijker uit te leggen aan de patiënt.

### **Ten slotte**

Een goede overstap naar een biosimilar is een arbeid-, tijd- en middelenintensieve procedure waarbij een projectmatige aanpak de voorkeur heeft. Dankzij de beschikbaarheid van biosimilars zijn de kosten van de bDMARDs reeds lager waardoor bijgedragen wordt aan een betere toegankelijkheid van dure geneesmiddelen. Maar eerst moet een investeringsdrempel (van tienduizenden euro's) worden genomen en moeten de juiste randvoorwaarden gecreëerd worden. Daarnaast is eendoor alle betrokkenen gedragen beleid binnen de kliniek nodig dat verder gaat dan de keuze voor een biosimilar. Dat begint bij een duidelijk, gedragen preferentiebeleid, monitoring van dit beleid, dosisoptimalisatie en uiteindelijk de overstap.