

Onderwerp:	Preferentiebeleid biologische geneesmiddelen
Samenvatting:	<p>Het CVZ acht biologische geneesmiddelen therapeutisch uitwisselbaar als deze na het registratietraject door EMA of CBG zijn aangemerkt als “similar”. Vanuit de systematiek van de Zorgverzekeringswet is er geen reden om verschillen tussen deze geneesmiddelen te zien.</p> <p>Voor <i>naïeve gebruikers</i> zijn biologische geneesmiddelen met een vergelijkbare actieve stof volledig therapeutisch inwisselbaar. In individuele gevallen kan er aanleiding zijn om te kiezen voor een specifiek biologisch geneesmiddel.</p> <p>Vanuit het registratietraject zijn de volgende voorwaarden beschreven die aangeven wanneer <i>bestaande gebruikers</i> op een ander biologisch geneesmiddel overgezet kunnen worden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Uitwisselen kan alleen in overleg en na (al dan niet impliciete) goedkeuring door de behandelend arts plaatsvinden. ○ Onderling uitwisselen van geneesmiddelen voor een toedieningsweg en voor een indicatie waarvoor het biosimilar niet is geregistreerd is af te raden, omdat hiervoor de vergelijkbaarheid met het originele product niet is aangetoond bij de registratie. ○ Patiënten moeten zoveel mogelijk met één biologisch geneesmiddel worden behandeld als ze daar goed op reageren wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen. Wanneer toch uitwisseling plaatsvindt, dient in het patiëntendossier tot in detailniveau (product en batch) informatie over het product te worden vastgelegd, zodat bij problemen de traceerbaarheid van het product geborgd is ○ Indien verandering van de behandeling met een biologische geneesmiddel leidt tot het gebruik van een ander toedieningssysteem (bijvoorbeeld injectiepen) is instructie en klinische monitoring van de patiënt essentieel om de therapietrouw en effectiviteit van de behandeling te waarborgen.
Soort uitspraak:	AaZ = Adviesaanvraag Zw
Datum:	29 september 2011
Uitgebracht aan:	Zorgverzekeraar
Zorgvorm:	Farmaceutische zorg

Onderstaand de volledige tekst.

Op 13 augustus 2010 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een adviesaanvraag ontvangen. UVIT vraagt of de Zorgverzekeringswet toelaat dat een zorgverzekeraar preferentiebeleid voert ten aanzien van biologische geneesmiddelen, met name de biosimilars. De beantwoording van uw vraag bleek ingewikkelder dan gedacht. Er staan grote belangen op het spel. Dit heeft zijn weerslag gehad op de doorlooptijd van mijn antwoord. Mijn excuses daarvoor.

Het CVZ acht het niet zinvol om een uitspraak te doen over de vraag of artikel 2.8, derde lid Besluit zorgverzekering preferentiebeleid op biologische geneesmiddelen toestaat. Preferentiebeleid is gebaseerd op het begrip 'dezelfde werkzame stof'; gebleken is dat de regelgeving op dit punt niet aansluit bij sleutelkenmerken van nieuwe technieken zoals biologische geneesmiddelen. Bovendien kan op biologische geneesmiddelen het preferentiebeleid niet op dezelfde manier worden toegepast zoals dat nu door diverse zorgverzekeraars wordt gevoerd voor chemische geneesmiddelen. De specifieke kenmerken van de biologische geneesmiddelen maakt dat de rol van de apotheker onder het huidige preferentiebeleid (gedeeltelijk) wordt verlegd naar de voorschrijver, waardoor er een andere verdeling van beslisbevoegdheden nodig is en de rol van de betrokken zorgaanbieders ook verandert.

Het CVZ heeft daarom op grond van dit inzicht de vraagstelling vanuit het perspectief van de basisverzekering benaderd en onderzocht onder welke omstandigheden uitwisselbaarheid van geneesmiddelen in het algemeen (dus zowel bij de "klassieke" geneesmiddelen als bij de "moderne" biologische geneesmiddelen) is aangewezen.

I Zijn biologische geneesmiddelen vanuit de systematiek van de Zorgverzekeringswet uitwisselbaar?

De vraag ligt nu voor of, en zo ja, onder welke voorwaarden biosimilar geneesmiddelen die voor een zelfde indicatie zijn geregistreerd vanuit het perspectief van het basispakket uitwisselbaar zijn.

Specifieke kenmerken biologische geneesmiddelen

Door hun specifieke productiewijze worden biologische geneesmiddelen niet alleen gekarakteriseerd door de stofnaam (=werkzame stof). Het eindproduct wordt mede gekarakteriseerd door het hele productieproces. Als een biosimilar evenwel aan de eisen zoals gesteld door de Europese registratie-autoriteit voldoet, is het product vergelijkbaar, zij het niet identiek, aan het originele product met dezelfde sterkte, dezelfde farmaceutische vorm en dezelfde toedieningsweg. Er kan van worden uitgegaan dat biologische geneesmiddelen die een vergelijkbare (biosimilar) actieve stof hebben, therapeutisch uitwisselbaar zijn. Wel kunnen alle biologische geneesmiddelen (original én biosimilar) antilichamen opwekken en in zeldzame gevallen een klinisch waarneembare immunologische reactie veroorzaken, welke per product en per batch van een product kan verschillen, en die de werkzaamheid en veiligheid negatief kan beïnvloeden. Met nadruk wijst het CVZ op het gegeven dat binnen één product de actieve stof dus al per batch kan verschillen en een gegeven batch dus niet identiek, maar hoogstens vergelijkbaar genoemd kan worden ten opzichte van andere batches van hetzelfde product.

Eisen van de Europese registratie-autoriteiten voor registratie van biosimilars

Voor de registratie van biosimilars hanteert de European Medicines Agency (EMA) sinds 2005 het uitgangspunt dat het biosimilar vergelijkbaar ('similar') moet zijn aan het referentieproduct voor wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit.

De EMA heeft hiervoor algemene richtlijnen opgesteld, die aangeven welke vergelijkende onderzoeken dienen plaats te vinden tussen referentieproduct en biosimilar.

De registratie-autoriteit hanteert daarbij onder meer de volgende criteria:

- de immunogeniteit (incl. karakterisering van antilichamen) en de gevolgen voor effectiviteit, veiligheid en kinetiek dienen te worden onderzocht in klinische studies.
- na het in de handel brengen dient de veiligheid te worden gevolgd met behulp van een 'risk management program' of een 'pharmacovigilance plan'.

Systematiek Zorgverzekeringswet en uitwisselbaarheid

Biologische geneesmiddelen zijn op dit moment zowel op bijlage 1A als bijlage 1B terug te vinden. Voor toegang tot bijlage 1B heeft een formele beoordeling door CVZ plaatsgevonden, waarbij mede op basis van een standpunt van de Commissie Farmaceutische Hulp tot een inhoudelijk oordeel is gekomen dat er een aparte plaats is voor het biologische geneesmiddel. Voor biologische geneesmiddelen die een vergelijkbare actieve stof hebben (bijvoorbeeld biologische geneesmiddelen die zijn afgeleid van een referentieproduct óf twee innovatorproducten met vergelijkbare actieve stof), geldt een afwijkende procedure.

De minister vraagt bij deze geneesmiddelen geen advies aan het CVZ en plaatst deze zonder inhoudelijke toetsing aan de clustercriteria op bijlage 1A. Het feit dat er sprake is van een vergelijkbare actieve stof maakt de geneesmiddelen therapeutisch uitwisselbaar en geeft zonder inhoudelijke beoordeling al voldoende garantie dat de geneesmiddelen onderling vervangbaar zijn.

Vanuit de systematiek van de Zorgverzekeringswet ziet het CVZ biologische geneesmiddelen als uitwisselbaar, wanneer die na de registratieprocedure als similar zijn aangemerkt met het innovatorproduct en daarmee automatisch in het cluster zijn geplaatst van onderling vervangbare geneesmiddelen met het oorspronkelijke product.

Aangezien dit nog niets zegt over de kwaliteitsvoorwaarden voor de uitwisselbaarheid beschrijft het CVZ in de volgende paragraaf deze voorwaarden.

II Onderlinge uitwisselbaarheid van biologische geneesmiddelen en de praktijk

Zoals hierboven is uitgewerkt zijn biosimilars en het oorspronkelijke referentieproduct in principe onderling uitwisselbaar door de eisen die worden gesteld bij de registratie. Dit heeft ook zijn uitwerking in de daaropvolgende procedure die tot vergoeding via bijlage 1A van het Besluit zorgverzekering leidt.

Voor individuele patiënten kunnen er echter soms wel relevante verschillen bestaan. De ernst van de aandoening of het gegeven dat de instelling van de patiënt zeer nauw luistert, kan een reden zijn om een voorkeur te geven voor een bepaald biologisch geneesmiddel. Om die reden dient het uitwisselen alleen in overleg met en na goedkeuring door de behandelend arts plaats te vinden.

Ook het CBG geeft aan dat, omdat biosimilars en biologische referentiegeneesmiddelen vergelijkbaar, maar niet identiek zijn, de beslissing om een patiënt met een referentie-geneesmiddel dan wel met een 'biosimilar' geneesmiddel te behandelen, mede gebaseerd dient te zijn op de mening van de behandelend arts. Ook de EMA vermeldt dat de beslissing om een patiënt te behandelen met een innovatorproduct of een biosimilar genomen moet worden door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Een goede samenwerking tussen arts, apotheker en patiënt is daarbij essentieel.

Artsen moeten zich in principe houden aan de geregistreerde indicaties bij het voorschrijven. Off label toepassen is alleen dan zonder meer toegestaan als de off-label toepassing is beschreven in de richtlijnen van de beroepsgroep. Wanneer richtlijnen nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen arts en apotheker in ieder geval noodzakelijk. Onderling uitwisselen van geneesmiddelen voor een toedieningsweg en voor een indicatie waarvoor het biosimilar niet is geregistreerd valt af te raden, omdat hiervoor de vergelijkbaarheid met het originele product niet is aangetoond bij de registratie.

Zeer kleine verschillen in effecten op lange termijn en zeldzame bijwerkingen tussen biosimilar en originele producten onderling komen pas naar voren na langdurige monitoring bij grote groepen patiënten. In principe zijn de eisen die de EMA heeft neergelegd in het risk management plan voor biologische producten na registratie afdoende.

Vanwege het belang van de veiligheid bij het wisselen tussen biologicals is het belangrijk dat bij het opsporen van een bijwerking *traceerbaar* moet zijn welk product (inclusief batchnummer) een patiënt heeft toegediend gekregen. De Europese commissie wil om die reden de regels voor farmaco-vigilantie verder aanscherpen ten aanzien van het melden van bijwerkingen. Zij heeft de registratie-autoriteiten opgedragen om te zorgen dat traceerbaar is welk specifiek product een patiënt heeft gekregen. Ook de artsen dienen op de hoogte te zijn van het specifieke product dat aan een patiënt is afgeleverd. Dit betekent een toename van de administratieve lasten van zowel de arts als apotheker.

Probleem hierbij is dat sommige bijwerkingen soms pas bij langer gebruik optreden. Indien de patiënt inmiddels is overgeschakeld op een ander product kan dit onduidelijkheid geven over welk middel de bijwerking (heeft) veroorzaakt. Frequente overschakeling kan dit probleem vergroten.

Het CBG acht een ongecontroleerd overzetten, zonder adequate klinische monitoring, van patiënten van het ene biologische geneesmiddel naar een biosimilar product (dus van een origineel naar een biosimilar of andersom) niet gewenst. Het CBG stelt dat patiënten zoveel mogelijk met één biologisch geneesmiddel moeten worden behandeld als ze daar goed op reageren wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen. Wanneer toch uitwisseling plaatsvindt, dient in het patiëntendossier te worden vastgelegd welk product en welke batch daarvan is geswitcht, zodat bij problemen de traceerbaarheid van het product geborgd is. Het CVZ sluit zich hierbij aan.

Indien verandering van de behandeling met een biological leidt tot het gebruik van een ander toedieningssysteem (bijvoorbeeld injectiepen) is instructie en klinische monitoring van de patiënt essentieel om de therapietrouw en effectiviteit van de behandeling te waarborgen.

Conclusie

Het CVZ acht biologische geneesmiddelen therapeutisch uitwisselbaar als deze na het registratietraject door EMA of CBG zijn aangemerkt als “similar”. Vanuit de systematiek van de Zorgverzekeringswet is er geen reden om verschillen tussen deze geneesmiddelen te zien.

Voor *naïeve gebruikers* zijn biologische geneesmiddelen met een vergelijkbare actieve stof volledig therapeutisch inwisselbaar. In individuele gevallen kan er aanleiding zijn om te kiezen voor een specifiek biologisch geneesmiddel.

Vanuit het registratietraject zijn de volgende voorwaarden beschreven die aangeven wanneer *bestaande gebruikers* op een ander biologisch geneesmiddel overgezet kunnen worden:

- Uitwisselen kan alleen in overleg en na (al dan niet impliciete) goedkeuring door de behandelend arts plaatsvinden.
- Onderling uitwisselen van geneesmiddelen voor een toedieningsweg en voor een indicatie waarvoor het biosimilar niet is geregistreerd is af te raden, omdat hiervoor de vergelijkbaarheid met het originele product niet is aangetoond bij de registratie¹.
- Patiënten moeten zoveel mogelijk met één biologisch geneesmiddel worden behandeld als ze daar goed op reageren wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen. Wanneer toch uitwisseling plaatsvindt, dient in het patiëntendossier tot in detailniveau (product en batch) informatie over het product te worden vastgelegd, zodat bij problemen de traceerbaarheid van het product geborgd is
- Indien verandering van de behandeling met een biologische geneesmiddel leidt tot het gebruik van een ander toedieningssysteem (bijvoorbeeld injectiepen) is instructie en klinische monitoring van de patiënt essentieel om de therapietrouw en effectiviteit van de behandeling te waarborgen.

¹ Een door CVZ beschreven principe luidt dat off label toepassen alleen dan zonder meer toegestaan is als de off-label toepassing is beschreven in de richtlijnen van de beroepsgroep. Wanneer richtlijnen nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen arts en apotheker noodzakelijk.