

# NVZA Toolbox Biosimilars

## Een praktische handleiding voor succesvolle implementatie van biosimilars in de medisch specialistische zorg

april 2017

### Disclaimer

Alle informatie in deze toolbox is met zorg samengesteld met gegevens die bekend zijn op 21 december 2016. Het kan echter mogelijk zijn dat de inhoud van dit handboek incorrect, verouderd of incompleet is. De redactie aanvaardt dan ook geen aansprakelijkheid voor directe of indirecte schade welke ontstaat door gebruikmaking van, het vertrouwen op of handelingen verricht naar aanleiding van de in dit handboek verstrekte informatie.

Wanneer u informatie in dit handboek tegenkomt, waarvan u weet of denkt te weten dat deze onjuist is, dan verzoeken wij u om dit kenbaar te maken door een e-mail te sturen naar [secretariaat@nvza.nl](mailto:secretariaat@nvza.nl)



# Inhoudsopgave

Inleiding.....	4
Hoofdstuk 1 Biologische- en biosimilar geneesmiddelen.....	5
Variabiliteit van biologische geneesmiddelen.....	5
Kwaliteitsborging van biologische geneesmiddelen.....	5
Monitoring.....	5
Traceerbaarheid.....	6
Uitwisselbaarheid.....	7
Hoofdstuk 2 Definities, richtlijnen en standpunten over het gebruik van biologische en biosimilar geneesmiddelen.....	8
De termen uitwisselbaarheid (interchangeability), switchen en substitutie.....	8
Uitwisselbaarheid.....	8
Switchen/overstappen.....	8
Substitutie.....	8
Standpunten biologische geneesmiddelen.....	8
Hoofdstuk 3 Nieuwe patiënten en bestaande patiënten.....	10
Nieuwe patiënten.....	10
Overstappen/switchen bij bestaande patiënten (met een goede respons op de behandeling met een biologisch geneesmiddel).....	10
Hoofdstuk 4 Implementatie van biosimilars in de praktijk.....	12
Formeer een multi-stakeholder implementatie stuurgroep/werkgroep.....	12
Communicatie.....	12
Algemene communicatie.....	12
Interne communicatie.....	12
Externe communicatie.....	12
Implementatie processtappen.....	12
Het volgen van de implementatie.....	13
Algemeen:.....	13
Overleg met voorschrijvers:.....	13
Hoe gaat het in de poliklinische apotheek?.....	13
Voor de eventuele prikservice:.....	13
Hoofdstuk 5 In studieverband naar biosimilar overstappen/switchen.....	14
Hoofdstuk 6 Beleid rondom terug-omzetten/switchen.....	16
Nocebo en attributie effecten.....	16
Afwachtend beleid, tenzij objectieve klachten.....	16
Hoofdstuk 7 Voorlichtingsmaterialen, praktijkondersteuning en nuttige links.....	17
Voorbeeld overstap/switchbrieven voor de patiënt (zie bijlage 1).....	17
Voorlichtingsmaterialen St. Maartenskliniek Nijmegen (SMK) (zie bijlage 1).....	17
Voor patiënten.....	17
Voor professionals.....	17
Q&A.....	17
Toegelaten en verwachte biosimilars.....	18

Bijlage 1 Voorbeeldbrieven en voorlichtingsmaterialen.....	<b>19</b>
Voorbeeld overstapbrieven voor de patiënt.....	<b>19</b>
1. Overstapbrief groeihormoon.....	<b>19</b>
2. Overstapbrief Remsima™/Inflectra™.....	<b>20</b>
3. Overstapbrief Benepali™.....	<b>21</b>
4. Processchema overstap Benepali™.....	<b>22</b>
5. Belinstructie overstap Benepali™.....	<b>23</b>
6. Balie instructie overstap naar ander merk etanercept (Benepali™).....	<b>24</b>
7. FAQ overstap Benepali™.....	<b>26</b>
8. Instructiekaart injecteren met de Benepali™ vorgevulde pen.....	<b>29</b>
9. Instructiekaart injecteren met de Benepali™ wegwerpspuit.....	<b>31</b>
 Bijlage 2 Geraadpleegde literatuur/achtergrondartikelen.....	<b>33</b>
Over eerste generatie biosimilars.....	<b>33</b>
Over de tweede generatie biosimilars.....	<b>33</b>
Infliximab.....	<b>33</b>
 Bijlage 3 Nuttige links.....	<b>34</b>
 Bijlage 4 Biosimilar pathway.....	<b>35</b>
Biosimilar pathway.....	<b>35</b>
De gelijkwaardigheidsprocedure: comparability exercise.....	<b>35</b>
Extrapolatie.....	<b>36</b>
 Bijlage 5 Verandermanagement.....	<b>37</b>
Begeleiden van veranderingen.....	<b>37</b>

## Inleiding

Voor u ligt een praktische handleiding als ondersteuning voor het succesvol implementeren van biosimilars in uw ziekenhuis. Met de komst van biosimilars ontstaat er een nieuwe optie de prijs van dure geneesmiddelen te verlagen. Biosimilars stimuleren immers de marktwerking in de geneesmiddelenmarkt, met behoud van kwaliteit van zorg. Het voorschrijven van een biosimilar in een ziekenhuis is echter geen doel op zich. Het gaat erom dat er meer keuzes ontstaan. Daardoor daalt ook bij het originele geneesmiddel (originator) de prijs.

Deze handleiding helpt u als ziekenhuis- of poliklinische apotheker om de implementatie van biosimilars zorgvuldig en op transparante wijze toe te passen.

Het concept biosimilar is nog niet voor iedereen duidelijk. Het is van groot belang dat de feiten en fictie over biosimilars van elkaar gescheiden worden. Om die reden is het essentieel dat de ziekenhuis- of poliklinische apotheker als objectieve informatiebron optreedt, en over een bijbehorend implementatieplan beschikt. Het eerste deel van deze handleiding beschrijft daarom de inhoud, en in het tweede deel vindt u een praktische handreiking voor implementatie in uw eigen praktijk.

### Colofon

De toolbox biosimilars is een uitgave van de NVZA.

Postadres: Rijnzathe 8, 3454PV De Meern

T (030) 30 35 400

E [secretariaat@nvza.nl](mailto:secretariaat@nvza.nl)

Aan deze toolkit is meegewerkt door:

Redactie van Bart van den Bemt, Caspar van Loosen en Arnold Vulto

m.m.v. Luc Derijks, Liesbeth van Dijk, Peter Lerk, Ellen Nieuwenhuijse, Bas van Vlijmen en de Federatie Medisch Specialisten (werkgroep geneesmiddelen)

Daarnaast is informatie, instructiematerialen, voorbeeldbrieven, etc. door Bogin, het Radboud UMC en de Sint Maartenskliniek beschikbaar gesteld.

### Vrijwaring

De NVZA heeft de grootst mogelijk zorg besteed aan de samenstelling van de toolbox biosimilars. Desondanks accepteren wij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de informatie, noch voor schade, overlast of ongemak dan wel andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van de informatie.

### Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst (gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

# Hoofdstuk 1 Biologische- en biosimilar geneesmiddelen

Geneesmiddelen zijn een aantal jaren met patent of andere exclusiviteitsrechten beschermd. Voor een (biologisch) geneesmiddel geldt dat het productieproces met een patent beschermd kan zijn. Na afloop van het patent kunnen andere fabrikanten biologische geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof op de markt brengen. Deze worden biosimilars genoemd.

De term biosimilar duidt op registratie volgens de biosimilar pathway procedure van de EMA. Dat is de registratie-route waarmee een nieuwe versie van een al bestaand biologisch geneesmiddel binnen de EU wordt beoordeeld, alvorens tot de markt te worden toegelaten. De biosimilar pathway staat in bijlage 4 beschreven.

Biosimilars zijn kopieën van bestaande biologische geneesmiddelen, geregistreerd na het aflopen van de marktexclusiviteit van het referentieproduct.

## Variabiliteit van biologische geneesmiddelen

Een biologisch geneesmiddel is een gezuiverd product uit een kweekmengsel van levende cellen dat soms in tweede instantie nog wordt gemodificeerd. Doordat het geproduceerd is door een levend organisme, ontstaat er variatie in de aard van het eindproduct. Zo zal er tussen productiegangen (batches) van een biologisch geneesmiddel altijd een beetje verschil zijn, wat overigens de werkzaamheid en veiligheid niet mag beïnvloeden. Daarop ziet de EMA toe.

Het productieproces voor alle biologische geneesmiddelen is nauwkeurig vastgelegd en de aminozuurvolgorde van het biologisch geneesmiddel is altijd hetzelfde. Per batch wordt nauwkeurig gecontroleerd of het biologisch geneesmiddel voldoet aan de vooraf gedefinieerde eisen. Als een fabrikant van een biologisch geneesmiddel iets wijzigt (in het productieproces, aan hulpstoffen enz.) dan wordt deze wijzigingen opnieuw aan de EMA ter beoordeling voorgelegd. De deskundigen van de EMA vergelijken dan de farmaceutische kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid van het biologische geneesmiddel opnieuw. Feitelijk is het biologische product dan een biosimilar van zichzelf en vervaagt kwalitatief het strikte onderscheid tussen oorspronkelijk biologisch geneesmiddelen en de biosimilar.

## Kwaliteitsborging van biologische geneesmiddelen

Voor een biologisch geneesmiddel, ongeacht het

registratietraject, gelden in Nederland hoge kwaliteits- en veiligheidseisen. Deze kwaliteitsborging wordt bewaakt door het CBG en is voor alle biologische geneesmiddelen gelijk. Een biosimilar heeft hierin geen uitzonderingspositie en voor een biosimilar gelden dezelfde kwaliteitseisen als voor elk ander biologisch geneesmiddel. In het algemeen is een biosimilar als molecuul tegenwoordig beter gekarakteriseerd dan het referentiegeneesmiddel 10 tot 20 jaar geleden.

## Monitoring

Er verschijnen steeds meer verschillende biologische geneesmiddelen op de markt, waaronder ook biosimilars. In het algemeen is het relevant alle geneesmiddelen gedurende een lange termijn op te volgen in de klinische praktijk voor wat betreft effectiviteit en veiligheid. Gezien de variaties tussen verschillende batches als gevolg van de productietechnologie van biologische geneesmiddelen, wordt aan het monitoren van biologische geneesmiddelen extra aandacht gegeven. Middels het monitoren van biologische geneesmiddelen kunnen de real life effectiviteit en bijwerkingen worden gevolgd. Per werkzame stof zijn er specifieke aandachtspunten. Het monitoren van geneesmiddelen staat los van de reguliere geneesmiddelenbewaking of patiëntbegeleiding. Voor elk biologisch geneesmiddel gelden standaard deze monitoringseisen. Daarnaast kan het CBG nog besluiten dat bepaalde producten aan aanvullende monitoring onderhevig zijn, bij voorbeeld bij vermoeden van extra immunogeniciteit. Monitoring kan landelijk op product- en patiëntniveau plaatsvinden. Patiënten die gevolgd worden in een monitoringsprogramma moeten daarvoor toestemming geven. Bij monitoring is het belangrijk om rekening te houden met de psychologie van veranderingen, een mogelijk attributie effect bij patiënten (en onterecht toewijzen van bijwerkingen) en de representativiteit van de onderzochte populatie. Op dit moment wordt er voor het monitoren van biologische geneesmiddelen ervaring opgedaan met de Lareb Monitor

Biologische Geneesmiddelen.

Het betreft een pilot om te komen tot een landelijke monitor voor tijdige herkenning van veiligheidsproblemen bij biologische medicijnen.

Als uitgangspunt wordt de beleving van patiënten genomen. Het streven is een goede registratie van bijwerkingen en het kunnen delen van veiligheidsinformatie.

Na toestemming van de patiënt worden elke 2 maanden vragenlijsten klaargezet tot eind 2018.

De vragenlijsten voor het uitvragen van bijwerkingen zijn inmiddels beschikbaar voor de patiënt.

De werkwijze is met de deelnemende ziekenhuizen afgestemd, en inmiddels is de **Monitor Biologische Geneesmiddelen** ook live gegaan.

De volgende ziekenhuizen zullen meedoen aan de pilot van de Monitor Biologische Geneesmiddelen:

Reade Reumatologie, Amsterdam

Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam

HagaZiekenhuis, Den Haag

Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Franciscus Vlietland, Schiedam

Sint Maartenskliniek, Nijmegen (Ubbergen)

Registers:

IB-DREAM

DREAM-RA

SpA-Net

De ziekenhuizen van de genoemde registers doen niet apart mee, maar Lareb heeft echter wel samenwerkingsovereenkomsten met de betreffende registers.



Per deelnemend ziekenhuis is een contactpersoon aangewezen voor follow-up informatie naar de patiënt.

Met de kennis die met de Monitor Biologische Geneesmiddelen wordt opgedaan komt er meer informatie beschikbaar over aard, risico en beloop van bijwerkingen, alsook over risicofactoren en het welbevinden van de patiënt.

## Traceerbaarheid

Omdat een biologisch geneesmiddel niet alleen gekarakteriseerd wordt door de stofnaam, maar door het gehele productieproces, is het wenselijk dat traceerbaar moet zijn welk product uit welke batch een patiënt heeft gekregen. De Europese Commissie heeft de geneesmiddelen registratie-autoriteiten van de lidstaten dan ook opgedragen ervoor te zorgen dat traceerbaar is welk specifiek product een patiënt heeft gekregen en dat de voorschrijver op de hoogte is welk specifiek product aan een patiënt is afgeleverd.

In de praktijk betekent dit dat traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen wenselijk is met het oog op een evt. recall of batchafhankelijke (lange termijn) bijwerkingen. Wanneer een patiënt met een biologisch geneesmiddel behandeld wordt, dan kan in het patiëntendossier op detailniveau (product en batch) informatie wordt vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen de herkomst van het product nauwkeurig omschreven is.

Het vastleggen van het batchnummer bij in de apotheek bereide, biologische geneesmiddelen is een vereiste en is verankerd in de GMP-z richtlijn van de NVZA.

Voor subcutaan (s.c.) toe te dienen biologische geneesmiddelen is met het CBG afgesproken dat de traceerbaarheid in 2019 geïmplementeerd wordt als onderdeel van de implementatie van het Falsified Medicines Directive (FMD): de EU verordening om geneesmiddelvervalsingen tegen te gaan.

De NVZA gaat er op dit moment vanuit dat de 2-dimensionale barcode (datamatrix) die vanaf februari 2019 op alle geneesmiddelverpakkingen geïntroduceerd zal worden (in het kader van de FMD) een scanbare oplossing biedt m.b.t. registratie van het afgeleverde batchnummer.

Op dit moment is het bij s.c. geneesmiddelen, indien het batchnummer niet wordt toegevoegd aan het apotheek informatie systeem (AIS), slechts mogelijk via de groothandel achteraf de periode (duur) waarbinnen een specifieke batch is geleverd na te gaan.

## Uitwisselbaarheid

Uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen (onafhankelijk of het hier innovator producten of biosimilar geneesmiddelen betreft) is mogelijk (zie hiervoor het CBG en FMS standpunt biosimilars). Ziekenhuizen dienen hierbij wel aan bepaalde voorwaarden te voldoen, namelijk dat het zorgvuldig gebeurt (“met waarborgen omkleed”) en de patiënt goed wordt geïnformeerd (“afgestemd”).

## Hoofdstuk 2 Definities, richtlijnen en standpunten over het gebruik van biologische en biosimilar geneesmiddelen

Geneesmiddelen zijn een aantal jaren met patent of andere exclusiviteitsrechten beschermd. Voor een (biologisch) geneesmiddel geldt dat het productieproces met een patent beschermd kan zijn. Na afloop van het patent kunnen andere fabrikanten biologische geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof op de markt brengen. Dit worden biosimilars genoemd.

### De termen uitwisselbaarheid (interchangeability), switchen en substitutie

Er zijn verschillende meningen en standpunten over biosimilars. Het is belangrijk om bij de interpretatie van standpunten en richtlijnen de definitie van uitwisselbaarheid, substitutie en omzetten/switchen helder te hebben.

### Uitwisselbaarheid

In Europa: Het op populatieniveau kunnen uitwisselen van middel A en middel B; er mag bij patiënten gemiddeld hetzelfde van deze middelen worden verwacht wat betreft werkzaamheid en veiligheid.

Verwarrend is, dat de FDA een andere definitie hanteert. Daar is interchangeability dat een middel bij iedere patiënt en onder alle omstandigheden hetzelfde effect zal hebben. Dat is een vrijwel niet te bewijzen eigenschap van een geneesmiddel. Dus bij literatuur hierover eerst kijken naar het land van herkomst van artikel / auteurs.

### Switchen/omzetten

Switchen is het in afstemming tussen de voorschrijver en de apotheker/afleveraar wisselen van therapie X naar therapie Y of van geneesmiddel A naar geneesmiddel B. Dit proces is met waarborgen omkleed en afgestemd met de patiënt. Therapeutisch switchen is het wisselen van geneesmiddel binnen hetzelfde ATC cluster.

Verwarrend is dat hetzelfde woord switchen wordt gebruikt als een patiënt wordt omgezet van een referentieproduct naar een biosimilar. Dit is geen verandering van therapie, maar voortzetting van therapie met een variant van hetzelfde geneesmiddel (zelfde stofnaam). Om verwarring te vermijden is hiervoor het woord omzetten (Engels: transition) gekozen. Ook bij omzetten wordt dit zorgvuldig afgestemd met de betrokken patient. Omzetten is dus de juiste benaming.

### Substitutie

Bij substitutie wordt een uitwisselbaar geneesmiddel vervangen door een gelijkwaardig product met dezelfde dosering en werkzame stof door de apothek of zorgverzekeraar zonder overleg met de voorschrijver (vgl. generieke substitutie).

### Standpunten biologische geneesmiddelen

De standpunten met betrekking tot veranderingen in behandeling met biologische geneesmiddelen die voor de klinische praktijk de grootste impact hebben zijn die van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Federatie Medisch Specialisten:

#### CBG standpunt biosimilars

#### Standpunt biosimilars Federatie medisch specialisten

Het standpunt biosimilars van de Federatie medisch specialisten wordt op dit moment herzien n.a.v. de NOR-SWITCH studie en zal binnenkort een liberaler standpunt presenteren. Het CBG benadrukt dat van biosimilars is aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van het originele biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen is mogelijk, echter uitsluitend indien er adequate klinische monitoring plaatsvindt en de patiënt goed wordt geïnformeerd. Dit standpunt heeft uitsluitend betrekking op uitwisseling tussen het referentiegeneesmiddel (het innovator product) en de biosimilar geneesmiddelen die hierop gebaseerd zijn, of onderling tussen biosimilars die gebaseerd zijn op hetzelfde referentiegeneesmiddel.



Daarnaast, op 29 september 2014, in de commissiebrief over overheveling, heeft minister Schippers het volgende standpunt over biologische geneesmiddelen ingenomen:

*“Zorgverleners dienen zorg te verlenen conform de geldende richtlijnen. Indien niet conform de behandelrichtlijnen wordt gehandeld, dan is er wellicht geen sprake van verantwoorde zorg. Zorgverzekeraars dienen verantwoorde zorg in te kopen. Het switchen van geneesmiddelen, ook als het substitutie naar andere biologische middelen door de voorschrijver betreft om een niet uitsluitend medische reden, is toegestaan mits met waarborgen omkleed en afgestemd met de patiënt.”*

## Hoofdstuk 3 Nieuwe patiënten en bestaande patiënten

Er is een verschil tussen nieuwe patiënten en bestaande patiënten voor wat betreft het invoeren van biosimilars in uw instelling.

### Nieuwe patiënten

Bij de eerste behandeling met een biologisch geneesmiddel bestaat er voor de individuele patiënt betreffende effectiviteit en veiligheid geen persoonlijke referentie. Het maakt daardoor niet uit of er gestart wordt met het originele referentieproduct of een biosimilar. Biosimilars zijn vanuit het oogpunt van kostenbeheersing bij nieuwe patiënten in principe zelfs eerste keus: de voorschrijvende arts kiest voor de meest kosteneffectieve therapie.

Aangezien het om nieuwe geneesmiddelen gaat, dient daarbij uiteraard wel adequate monitoring van effectiviteit en veiligheid plaats te vinden (post-marketing surveillance). Deze registratie gaat verder dan die voor gewone, niet-biologische geneesmiddelen en vormt daarom een extra administratieve last voor de behandelend arts en/of (ziekenhuis)apotheker. Deze zouden hierin moeten worden ondersteund of hiervoor gecompenseerd moeten worden in het kader van de budgetafspraken van het ziekenhuis.

### Conclusies nieuwe patiënten:

1. Bij een nieuw te starten biologisch geneesmiddel zijn het originele referentieproduct en een geregistreerd biosimilar van dat product gelijkwaardig. In dit geval verdient het, vanwege de doelmatigheid van zorg, de voorkeur om te kiezen voor het goedkoopste middel.
2. Bij het nieuw starten van ieder biologische geneesmiddel, waaronder biosimilars, worden hoge eisen gesteld aan monitoring van effectiviteit en veiligheid. Hierbij hoort naast goede documentatie in het patiëntendossier in ieder geval het verzamelen van gegevens met betrekking tot een adequate post-marketing surveillance.
3. Bij nieuwe patiënten dient een goede registratie van het gebruikte middel gegarandeerd te zijn i.v.m. de eis tot traceerbaarheid.

### Omzetten/switchen bij bestaande patiënten (met een goede respons op de behandeling met een biologisch geneesmiddel)

De issues die spelen bij omzetten/switchen van alle biologische geneesmiddelen, zijn effectiviteit, veiligheid en traceerbaarheid van het geneesmiddel. Dat geldt derhalve ook voor biosimilars.

Wat zijn argumenten vóór omzetten/switchen naar een biosimilar?

Biosimilars zijn gelijkwaardig aan het originele referentieproduct. Om de kosten in de gezondheidszorg te beheersen, zouden biosimilars ook in plaats van het origineel kunnen worden voorgeschreven. De voorwaarde voor omzetten/switchen is goede monitoring, registratie, zo mogelijk in combinatie met uitkomstonderzoek en goede traceerbaarheid van de producten zoals voor elke omzetting (moet) gelden.

Wat zijn argumenten tegen omzetten/switchen naar een biosimilar?

Er zijn diverse redenen waarom omzetten/switchen bij sommige patiënten tot problemen kan leiden.

#### a. Patiëntgebonden factoren - veiligheid

Patiëntgebonden factoren waardoor omzetten/switchen, met het oog op de veiligheid, in zeldzame situaties problemen kan geven, zijn onder andere overgevoeligheid voor een bepaalde hulpstof die soms verschilt tussen het originele referentieproduct en de biosimilar.

#### b. Product gebonden factoren

Het geneesmiddel heeft een verpakking of een bijgeleverd hulpmiddel dat in belangrijke mate bepalend is voor correct gebruik dan wel de therapietrouw (bijv. verpakkingen / toedieningsvormen die op specifieke patiëntengroepen zijn toegesneden, zoals voor patiënten met een beperkte handfunctie bij reumatoïde artritis). Soms ziet het geneesmiddel waarnaar overgestapt wordt er anders uit, waardoor sommige patiënten opnieuw het vertrouwen moeten opbouwen.

Sommige patiënten hebben tijd nodig om hieraan te wennen en het product te gaan vertrouwen.

Wisselen naar een geneesmiddel met andere toedieningstechniek kan bij sommige patiënten tot onveilige situaties leiden.

Conclusies ten aanzien van overstappen/switchen van patiënten die met een biologisch geneesmiddel worden behandeld:

1. Onder gecontroleerde omstandigheden en voorwaarden (afstemming met de patiënt) kan omzetten/switchen plaatsvinden, al dan niet in onderzoekverband.
2. De traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen, waaronder biosimilars dient geborgd te zijn. Hierin heeft naast de fabrikant ook de (ziekenhuis)apotheker een duidelijke verantwoordelijkheid. Registratie van de batches van het geneesmiddel waarmee patiënten worden behandeld is het domein van de (ziekenhuis)apotheker.
3. De huidige praktijk met de dokter in de lead in afstemming met de overige stakeholders heeft in de praktijk niet tot problemen geleid bij de omzetting naar biosimilars.

## Hoofdstuk 4 Implementatie van biosimilars in de praktijk

Met dit tweede deel van deze toolbox kunt u aan de slag met het implementeren van biosimilars in uw eigen ziekenhuis. Onderzoek in Nederland en daarbuiten heeft laten zien dat een actieve betrokkenheid van alle partijen (multi-stakeholder benadering) bijdraagt aan een succesvolle implementatie van biosimilar-beleid.

Implementatie bevat de volgende onderdelen:

1. Het formeren van een multi-stakeholder stuurgroep/werkgroep
2. Het vaststellen van de juiste communicatie boodschap
3. Een stappenplan
4. Inventarisatievragen
5. Instructiebrieven/materialen (bijlage 2)
6. Aandacht voor verandermanagement (bijlage 5).

In een aantal ziekenhuizen is men van mening dat alleen in onderzoekverband op een biosimilar overgestapt mag worden. Een variant daarop is dat de lotgevallen van patiënten worden opgenomen in een of ander register

In hoofdstuk 4 is beschreven hoe overstappen in onderzoekverband georganiseerd kan worden.

### Formeer een multi-stakeholder implementatie stuurgroep/werkgroep

Voor een zorgvuldige implementatie is het belangrijk dat er gewerkt wordt vanuit een implementatie stuurgroep/werkgroep. De stuurgroep bestaat uit tenminste een projectleider, apotheker, een (vertegenwoordiger van) artsen, management (Raad van Bestuur of cluster) en een communicatiemedewerker. Het verdient aanbeveling hier ook verpleegkundigen bij te betrekken. Als er binnen het ziekenhuis een patiëntenraad aanwezig is, overweeg dan om deze raad advies te laten uitbrengen over het uiteindelijke plan of daar zelfs in te participeren. Door rekening te houden met de patiënten zal meer draagvlak verkregen worden.

### Communicatie

#### Algemene communicatie

Advies: organiseer een communicatietraining. Hier kunnen betrokken medewerkers effectief getraind worden in het begeleiden van patiënten waarvan de medicatie wijzigt. Deze communicatietraining is belangrijk voor alle zorgprofessionals (ook artsen) die contact hebben met patiënten die wijzigen van geneesmiddel.

#### Interne communicatie

Definieer de communicatieboodschap voor artsen, baliepersoneel, apotheekmedewerkers, doktersassistenten, (gespecialiseerde) verpleegkundigen

- a. Communicatie m.b.t. de inhoud
- b. Communicatie m.b.t. het proces: maak afspraken over het proces (wie doet wat en in hoeverre is de patiënt betrokken?)

#### Externe communicatie

Zorg voor goede communicatie met patiënten. Hoe en door wie wordt de patiënt op de hoogte gebracht van nieuwe manier van werken?

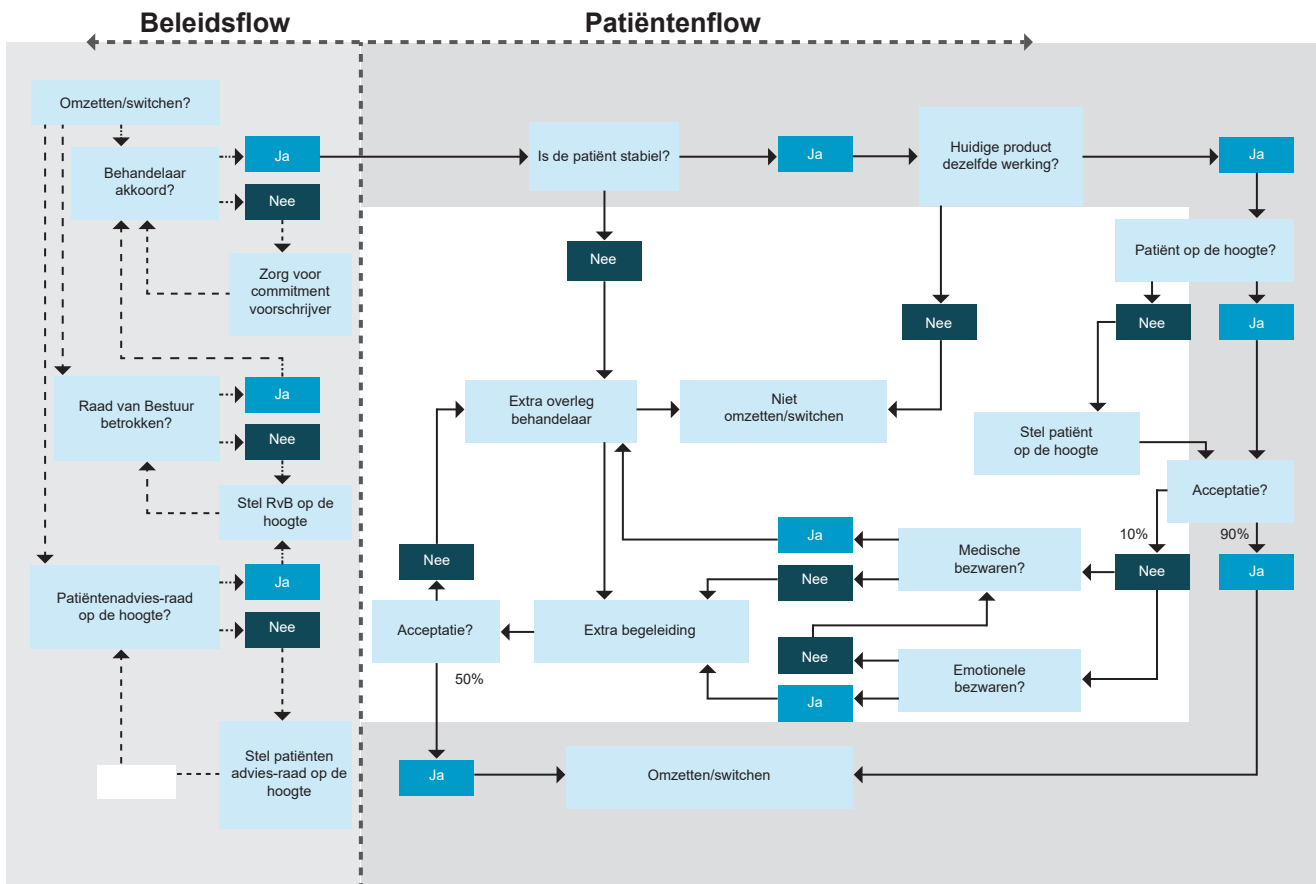
- a. Brieven / brieftekst
- b. Speciale telefoonlijn voor vragen ondersteund met belscripts
- c. Q&A's (inclusief weerstandsvragen)
- d. Instructiematerialen (instructiekaarten/films)
- e. Overstap/switch gesprekken face to face:
  - i. Verpleegkundige
  - ii. Poliklinisch- of ziekenhuisapotheker
  - iii. Specialist
- f. Overstap/switchgesprekken telefonisch
  - i. Verpleegkundige
  - ii. Poliklinisch- of ziekenhuisapotheker
  - iii. Specialist
- g. Begeleiding nodig na overstappen/switch?
  - i. Op welk moment?
  - ii. Hoe? Telefonisch? Brief? Controle?
  - iii. Is er een nacontrole nodig? Ja? ->Op welk moment? Nee?

#### Implementatie processtappen

Onderstaand schema met processtappen geeft een indicatie van benodigde stappen in het beslisproces.

De praktijk wijst uit dat bij een zorgvuldig proces van afstemming met alle stakeholders in het ziekenhuis een overstap/switch percentage van ca. 90-95% haalbaar is.

# Biosimilar omzetmodel



## Het volgen van de implementatie

Monitor en evalueer de voortgang van de implementatie

### Algemeen:

- Spreek een concrete startdatum af
- Spreek concrete (sub)doelstellingen af
- Hoeveel patiënten in de eerste week (tweede week, derde week) kunnen er verwacht worden?
- Spreek vaste evaluatie momenten af, in het begin kort op elkaar en later met meer ruimte ertussen : bij voorbeeld na dag één, na dag twee, na één week, na twee weken, na één maand, etc.
- Maak vooraf een evaluatieformulier met vaste evaluatie punten: (Specifiek maken voor eigen situatie)
- Is het aantal patiënten volgens verwachting?
- Is er verschil tussen voorschrijvers (overweeg spiegelinformatie te delen)?

### Overleg met voorschrijvers:

- Hoe gaat het (overstap /switch) gesprek?
- Hoe reageren de patiënten?

- Moet er iets wijzigen in de communicatie en de begeleiding?
- Hoe gaat het met de patiënten nadat zij zijn overgestapt?
- Moet er iets wijzigen in het huidige proces?

### Hoe gaat het in de poliklinische apotheek?

- Zijn er knelpunten met wachttijden?
- Zijn er knelpunten met evt. thuisbezorging?
- Moet er iets wijzigen in het huidige proces?

### Voor de eventuele prikservice:

- Zijn er knelpunten t.a.v. de aanmeldingen?
- Hoe gaat het maken van afspraken?
- Hoe ver wonen de patiënten van het ziekenhuis af?
- Zijn er knelpunten bij patiënten thuis?
- Hoe gaat terugkoppeling/rapportage naar arts/ verpleegkundige in de polikliniek en naar poliklinisch/ ziekenhuis apotheker?
- Moet er iets wijzigen in het huidige proces?

## Hoofdstuk 5 In studieverband naar biosimilar overstappen/switchen

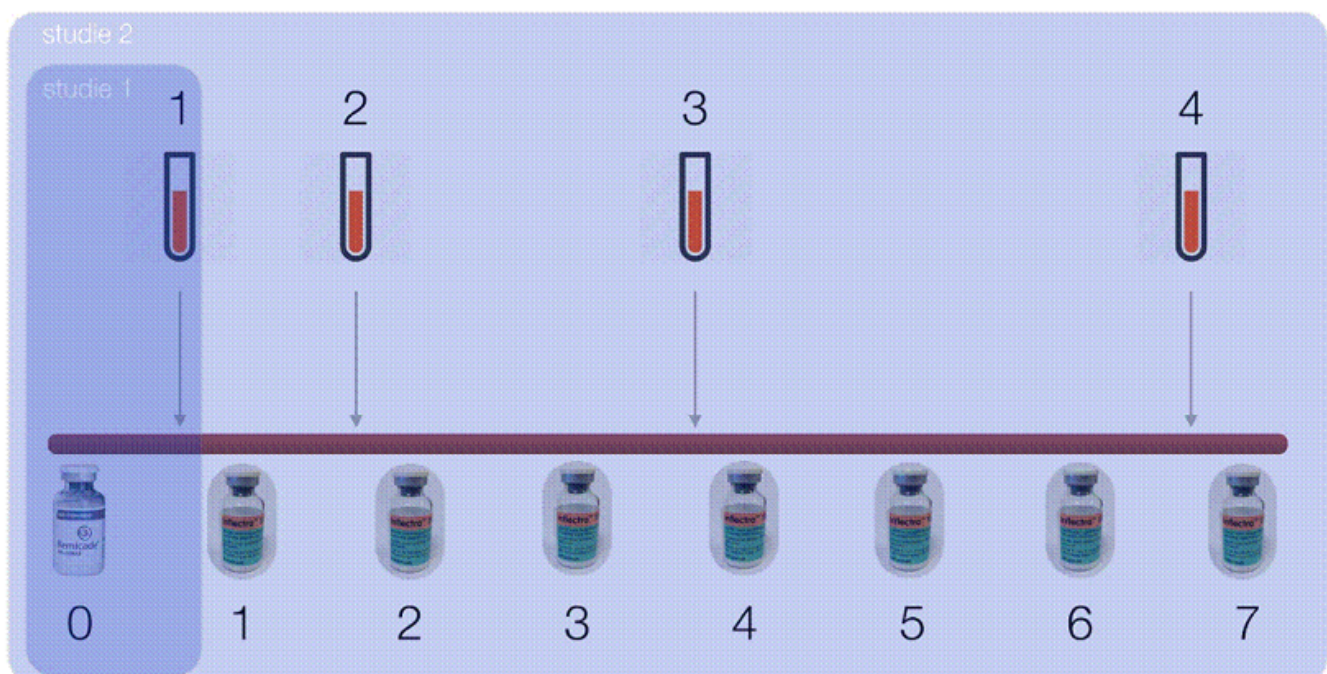
Wanneer er in het ziekenhuis onvoldoende draagvlak bestaat om een bepaalde groep patiënten naar een biosimilar over te laten stappen, kan dit in overleg mogelijk zijn door tevoren met elkaar afspraken te maken hoe dit in studieverband te organiseren.

Hierbij dient, onder begeleiding van de voorschrijvend specialist en (ziekenhuis)apotheker, naast de reguliere farmacovigilantie ook de effectiviteit van de behandeling te worden gemonitord. De manier waarop het overstappen gemonitord moet worden, d.w.z. welke (uitkomst)parameters vastgelegd moeten worden, kan voortkomen uit een richtlijn of aanwijzingen van het betreffende specialisme of van de wetenschappelijke vereniging. Het is de taak van de voorschrijvend arts om de patiënt te informeren over de voorgenomen omzetting en de consequenties daarvan. Dit is mogelijk door op tevoren vastgestelde momenten representatieve data vast te leggen:

- Uitkomsten: geobjectiveerde ziekteactiviteit (DAS/CDAI/TWDAI voor respectievelijk RA/CD/UC), hiervoor is een vragenlijst voor de patiënt en het laboratorium benodigd.

- Het is mogelijk voor de omzetting de bloedspiegel van het geneesmiddel (TDM) te controleren en evt. de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Daarmee kan men na omzetting ook hiervan het beloop volgen.
- Gegevens over kwaliteit van leven
- Vastleggen bijwerkingen/infuusreacties

Bij een gecontroleerde overstap naar infliximab biosimilar is in het Maxima MC onderstaand schema gebruikt (studie 2): net voor (t=1) en na de switch (t=2), na een half jaar (t=3) en na een jaar (t=4). Voor reuma is de datacollectie (maand/jaar) voltooid; voor IBD dient alleen op t=4 (voorzien in maand/jaar) nog gemeten te worden. Deze resultaten zullen te zijner tijd voor publicatie worden aangeboden.



Dit proces kan heel goed begeleid worden door gespecialiseerde reuma- of IBD-verpleegkundigen, maar bij gebrek aan voldoende capaciteit van verpleegkundigen is een goede ICT-oplossing onontbeerlijk. Het Maxima MC heeft hiertoe in Chipsoft EZIS een onderzoeksagenda gemaakt, welke gevuld werd met afspraken op de dagbehandeling voor een infliximab infuus. Als een patiënt volgens bovenstaand schema aan de beurt was, werd er tevens een afspraak in de onderzoeksagenda gezet, hetgeen een signaal was om bloed af te nemen en een vragenlijst te laten invullen.

Een speciale vorm van intensief begeleid omzetten kan zijn het bijhouden van alle patiënt- en geneesmiddelgegevens in een register, waardoor een groepsgewijze analyse van het verloop van de behandeling met een biologisch geneesmiddel kan worden gevolgd. Er zijn ook groepen van ziekenhuizen die zo gezamenlijk een register onderhouden. Het vastleggen in een register is geen onderzoek in de zin van de Wet op Mensgebonden Onderzoek (WMO), maar kan gezien worden als een regulier kwaliteitsinstrument in de zorg. Hiervoor is geen voorafgaande METC-toestemming nodig.

## Hoofdstuk 6 Beleid rondom terug-omzetten/switchen

In afstemming met de patiënt overstappen van originator naar biosimilar is één, het voorkomen dat de patiënt onnodig terugkeert naar originator is twee.

### Nocebo en attributie effecten

Uit de klinische praktijk is geleerd dat bijna elke verandering in geneesmiddelen, en daarmee ook het overstappen naar biosimilar gepaard kan gaan met zogeheten nocebo effecten (negatief verwachtingseffect) en attributie effecten (onterecht toeschrijven van bijwerkingen samenhangend met de medicatie-verandering). Door deze psychologische factoren kunnen patiënten bijwerkingen krijgen die farmacologisch gezien niet te verklaren zijn en wijten die patiënten een achteruitgang van de ziekte (die sowieso bij ongeveer 7% van alle biological gebruikers plaatsvindt) onterecht aan de omzetting.

Vandaar dat er van te voren beleid gemaakt moet worden rondom patiënten die terug willen naar het originele geneesmiddel, vanwege al dan niet objectieveerbare bijwerkingen en/of (schijnbaar) verminderd effect.

### Afwachtend beleid, tenzij objectieve klachten

In de Sint Maartenskliniek is er voor gekozen om bij bijwerkingen na het overstappen (indien mogelijk) voor een afwachtend beleid te kiezen, waarbij eventueel de dosis verlaagd wordt en anders geswitcht wordt naar een ander biological (immers terugkeren naar originator geeft in principe dezelfde bijwerkingen).

Wanneer een patiënt een verminderd effect heeft, wordt bij subjectieve klachten een expectatief beleid gevoerd. In zo'n situatie kan het behulpzaam zijn wanneer de bloedspiegel (TDM) en antilichaamstatus bekend is van voor het overstappen.

Indien dat onvoldoende is en bij objectieve klachten, kan er voor worden gekozen een andere biological voor te schrijven.



# Hoofdstuk 7 Voorlichtingsmaterialen, praktijkondersteuning en nuttige links

## Voorbeeld overstap/switchbrieven voor de patiënt (zie bijlage 1)

De brieven uit de bijlage kunt u als voorbeeldbrief naar de patiënt gebruiken.

1. **Overstapbrief groeihormoon**
2. **Overstapbrief infliximab**

## Voorlichtingsmaterialen St. Maartenskliniek Nijmegen (SMK) (zie bijlage 1)

1. **SMK biosimilar module (toelichting materialen)**
2. **Processchema overstap biosimilar**
3. **Overstapbrief Remsima™, Benepali™**
4. **FAQ overstap Benepali™**
5. **A5 kaart Benepali™ wws, A5 kaart Benepali™ voorgevulde pen**

## Voor patiënten

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, **folder biologische medicijnen**

Van de Europese Commissie: **Verslag van de 2e multi-stakeholder bijeenkomst over biosimilars** (20 juni 2016).

Bij die gelegenheid is een nieuw **Question & Answer** document verschenen, opgesteld door de gezamenlijke Europese patiënten-organisaties

De International Association of Patient Organisations (IAPO) heeft een uitgebreide **informatie-set** gemaakt voor patiënten over biosimilars (in het Engels)

## Voor professionals

Primaire bronnen van de EMA / Biosimilar Working Party

What you need to know about biosimilar medicinal products, a **consensus document** published by the European Union

## Verslag van een workshop van de EMA Biosimilar

**Working party** met alle EU-stakeholders (o.a. specialistenverenigingen) (Brussel, Januari 2016).

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen **folder voor zorgprofessionals over biologische geneesmiddelen**.

**Themajournaal biosimilars i.o.v. ministerie VWS**.

## Q&A

**Q&A CBG**, bereikbaar via initiatiefgroep Biosimilars Nederland.

## Q & A biosimilars EMA

## Toegelaten en verwachte biosimilars

De volgende biosimilars waren in december 2016 toegelaten door de EMA (maar zijn (nog) niet allemaal in Nederland in de handel)

Molecule	Company	Approval date	Brandname
Somatropin	Sandoz	Apr 2006	Omnitrope
Epoetin alfa	Medice	Aug 2007	Abseamed
Epoetin alfa	Sandoz	Aug 2007	Binocrit
Epoetin alfa	Hexal	Aug 2007	Epoetin Alfa Hexal
Epoetin zeta	Hospira	Dec 2007	Retacrit
Epoetin zeta	Stada	Dec 2007	Silapo
Filgrastim	AbZ-Pharma	Sep 2008	Biograstim
Filgrastim	Ratiopharm	Sep 2008	Ratiograstim
Filgrastim	Teva	Sep 2008	Tevagrastim
Filgrastim	Hexal	Feb 2009	Filgrastim Hexal
Filgrastim	Sandoz	Feb 2009	Zarzio
Filgrastim	Hospira/Pfizer	Jun 2010	Nivestim
Infliximab	Hospira/Pfizer	Sep 2013	Inflectra
Infliximab	Celltrion	Sep 2013	Remsima
Follitropin alfa	Teva	Sep 2013	Ovaleap
Filgrastim	Apotex	Oct 2013	Grastofil
Follitropin alfa	Finox	Mar 2014	Bemfola
Filgrastim	Accord Healthcare	Sep 2014	Accofil
Insulin glargine	Eli Lilly	Sep 2014	Abasaglar
Etanercept	Samsung Bioepis	Jan 2016	Benepali
Infliximab	Samsung Bioepis	May 2016	Flixabi
Enoxaparin-Na	Techdow	Sep 2016	Inhixa
Enoxaparin-Na	Pharmathen	Sep 2016	Thorinane
Rituximab	Celltrion	(Dec 2016)	(Truxima)

### De volgende biosimilars worden verwacht:

In het (maandelijkse) overzicht van de European Medicines Agency (EMA) van 15 november 2016 kunnen we lezen dat de volgende registratie-aanvragen in behandeling zijn genomen:

- Adalimumab (3x, o.a. Amgen, Samsung)
- Etanercept (2x, o.a. Sandoz)
- Insulin glargine (2x; o.a. Samsung/MSD)
- Insulin lispro (Sanofi-Genzyme)
- Pegfilgrastim (2x)

- Rituximab (Celltrion, Sandoz)
- Teriparatide (2x)
- Trastuzumab (3x, Celltrion, Mylan, Samsung)

De beoordeling van deze producten neemt in de regel 12-15 maanden in beslag.

Niet elk product haalt de eindstreep. De CHMP heeft op 25 november 2015 de aanvraag voor een insuline biosimilar (Solumarv van de firma Marvel Lifesciences) afgewezen. In november 2016 werden 2 aanvragen voor een pegfilgrastim biosimilar door de aanvrager teruggenomen.

# Bijlage 1 voorbeeldbrieven en voorlichtingsmaterialen

## Voorbeeld overstapbrieven voor de patiënt

### 1. Overstapbrief groeihormoon

Onderwerp

#### **Wisseling van geneesmiddel**

Geachte heer/mevrouw (ouders/verzorgers van) ...

Op dit moment gebruikt u (of uw zoon of dochter) het middel <naam product>. Dit geneesmiddel wordt dit voorjaar/herfst/winter/zomer vervangen door <naam nieuw product> van fabrikant <naam nieuwe fabrikant>. Dit middel is even goed, veilig en effectief als het geneesmiddel dat u (uw kind) nu krijgt.

#### ***Waarom stapt het <naam ziekenhuis> over op een ander geneesmiddel?***

Het <naam ziekenhuis> kijkt in de eerste plaats naar de kwaliteit van een geneesmiddel. Als er meerdere medicijnen bestaan van vergelijkbare kwaliteit, houden we ook rekening met de prijs. In dit geval is de kwaliteit vergelijkbaar. Maar het verschil tussen de nieuwe en oude leveranciers is qua prijs zo groot, dat wij het niet verantwoord vinden om nog door te gaan met de andere medicijnen. Door over te stappen dragen we eraan bij dat de zorg ook in de toekomst betaalbaar blijft.

#### ***Wat betekent dit voor mij (mijn zoon of dochter)?***

<naam product> wordt al op veel plaatsen binnen en buiten Nederland gebruikt. De kwaliteit, effectiviteit en veiligheid is goed onderzocht en vergelijkbaar met die van de andere middelen. Ook in de manier van toediening verandert er vrijwel niets, want de prikpen is vergelijkbaar met die van de andere fabrikanten. Eventuele bijwerkingen zijn hetzelfde en ook tijdens de overgang van het oude naar het nieuw middel verwachten we geen extra bijwerkingen. Ten slotte blijft ook de levering van het medicament door de <naam ziekenhuis> en de thuisbezorgservice hetzelfde.

#### ***Hoe begeleidt het ziekenhuis mij (of mijn kind) bij de overstap naar het andere geneesmiddel?***

We willen u (uw kind) goed begeleiden in de overstap naar het nieuwe middel. Daarom komt een <afpraak> <thuisbezoek> <bijeenkomst> met een gespecialiseerd verpleegkundige om u (en uw kind) te leren hoe de nieuwe prikpen werkt. In de komende weken neemt deze verpleegkundige telefonisch contact met u op om hiervoor een afspraak te maken.

#### ***Heeft u nog vragen?***

Heeft u na het lezen van deze brief nog vragen? Bijvoorbeeld over de gevolgen voor u (uw zoon of dochter)? Neem dan contact op met naam verpleegkundige/contactpersoon, via <e-mailadres> of via <telefoonnummer>.

Met vriendelijke groet,

## 2. Overstapbrief Remsima™/Inflectra™

Datum

Betreft: **Infliximab van een ander merk**

Geachte heer, mevrouw,

U krijgt momenteel het medicijn infliximab (met de merknaam Remicade™) toegediend op de dagbehandeling. De marktbescherming van Remicade™ is in februari 2015 verlopen, en inmiddels is infliximab met de merknaam Remsima™/Inflectra™ toegelaten voor dezelfde indicaties als Remicade™. De kwaliteit van Remicade™ en Remsima™/Inflectra™ is even goed, ze bevatten beide het werkzame bestanddeel infliximab. Het (naam ziekenhuis) stapt op (datum) over van het merk Remicade™ naar het merk Remsima™/Inflectra™. In deze brief leest u waarom (naam ziekenhuis) overstapt en wat dat voor u betekent.

### *Waarom stapt uw ziekenhuis over op een ander merk infliximab?*

Het (naam ziekenhuis) kijkt altijd op de eerste plaats naar de effectiviteit en veiligheid van een medicijn. In uitgebreid wetenschappelijk onderzoek bij reumapatiënten is aangetoond dat Remsima™/Inflectra™ even effectief en veilig is als Remicade™. U kunt er dus op vertrouwen dat de behandeling even effectief en veilig zal blijven. Vervolgens houden we rekening met de kosten, en die zijn voor Remsima™/Inflectra™ veel lager. Door over te stappen van Remicade™ naar Remsima™/Inflectra™ draagt het (naam ziekenhuis), samen met u, bij aan het betaalbaar houden van de zorg in de toekomst.

### *Wat betekent dit voor u?*

Voor u verandert er in de praktijk niets. Remsima™/Inflectra™ wordt op dezelfde manier toegediend als Remicade™. In de week voorafgaand aan uw volgende geplande Remicade™ infuus zal u worden gebeld door de apothekersassistente van het (naam ziekenhuis) om uw eventuele vragen te beantwoorden.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

namens de Medische Staf Reumatologie

### 3. Overstapbrief Benepali™

13 juni 2016

Betreft: **Etanercept van een ander merk**

Geachte MIJNHEER/MEVROUW,

U wordt momenteel behandeld met het medicijn etanercept (met de merknaam Enbrel™). Mocht u inmiddels gestopt zijn met etanercept dan is deze brief niet op u van toepassing.

Per 13 juni 2016 zijn we als ziekenhuis overgestapt van het merk Enbrel™ naar het merk Benepali™. In deze brief leest u waarom de (naam ziekenhuis) is overgestapt en wat dat voor u betekent.

***Waarom stapt de Sint Maartenskliniek over op een ander merk etanercept?***

Benepali™ is even effectief en veilig als Enbrel™ en zit in een nieuw ontwikkelde spuit. Daarnaast heeft onderzoek met Benepali™ laten zien dat er minder vaak roodheid en irritatie van de injectieplaats voorkomt. Ook zijn de kosten van Benepali™ lager.

**Wat betekent dit voor u?**

Voor u verandert er in de praktijk niets. De dosis (hoeveelheid medicijn) in een spuit en hoe vaak de spuiten moeten worden toegediend blijven hetzelfde.

De eerstvolgende keer dat u gebeld wordt over de levering van de spuiten of de spuiten komt ophalen, kunt u eventuele vragen hierover stellen aan de apothekersassistente van de (naam ziekenhuis).

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

[Handtekening behandelend reumatoloog]

[Naam behandelend reumatoloog]



## 5. Belinstructie overstap Benepali™

### **Belinstructie overstap naar ander merk etanercept (Benepali™)**

“Goedendag met ....., apothekersassistente in het (naam ziekenhuis). Bel ik gelegen?

Ik bel over de levering van de gekoelde medicijnen.

U heeft als het goed is 14 juni een brief ontvangen van uw reumatoloog, waarin staat dat de

(naam ziekenhuis) is overgestapt op een ander merk spuit. Klopt dat?

Heeft u daar nog vragen over?”

### **Indien geen vragen / vragen beantwoord:**

#### Informatie levering

“Vanaf nu krijgt u Benepali™ spuiten geleverd. De volgende levering vindt plaats op ...”

#### Instructie Benepali™ spuit

“U heeft bij de brief ook een instructiekaart over Benepali™ ontvangen.

### **Indien pen:**

Ik zal de kaart even met u doornemen, want de toediening van de Benepali™ spuit is net iets anders dan Enbrel™. Bij Benepali™ hoeft u de spuit alleen op de huid te zetten en wordt het

medicijn vanzelf ingespoten, terwijl u bij Enbrel™ echt op de knop moest drukken voordat het werd ingespoten.”

### **Indien wegwerpspuit:**

Hebt u nog vragen naar aanleiding van de instructiekaart? De wegwerpspuit is namelijk gelijk aan die u eerder had. Alleen de opdruk en de kleur is anders.

### **Indien de patiënt aangeeft niet over te willen stappen op etanercept spuiten van het merk Benepali™:**

Benadruk nogmaals waarom het (naam ziekenhuis) is overgestapt op een nieuw merk etanercept: omdat het even effectief en veilig is, het een modernere spuit is, en dat er bij onderzoek is gezien dat er minder vaak roodheid en irritatie van de injectieplaats optreedt en ook de kosten van Benepali™ lager zijn.

Als de patiënt alsnog aangeeft niet over te willen stappen op etanercept van het merk Benepali™: geef aan dat de reumatoloog binnen 3 werkdagen contact opneemt met de patiënt.

## 6. Balie instructie overstap naar ander merk etanercept (Benepali™)

“Goedendag. U komt nieuwe gekoelde medicijnen ophalen.

Als het goed is, heeft u (datum) een brief van uw reumatoloog ontvangen, waarin staat dat de (naam ziekenhuis) is overgestapt op een ander merk spuit. Klopt dat?

Heeft u daar nog vragen over?”

### **Indien geen vragen / vragen beantwoord:**

#### Informatie levering

“Vanaf vandaag krijgt u etanercept spuiten van het merk Benepali™ geleverd. Ik ga ze voor u pakken.”

#### Instructie Benepali™ spuit

### **Indien pen:**

“U heeft bij de brief ook een instructiekaart over Benepali™ ontvangen.

Ik zal de kaart even met u doornemen, want de toediening van de Benepali™ spuit is net iets anders dan Enbrel™. Bij Benepali™ hoef je de spuit alleen op de huid te zetten en wordt het medicijn vanzelf ingespoten, terwijl je bij Enbrel™ echt op de knop moest drukken voordat het werd ingespoten.

### **Indien wegwerpspuit:**

Hebt u nog vragen naar aanleiding van de instructiekaart? De wegwerpspuit is namelijk gelijk aan die u eerder had. Alleen de opdruk en de kleur is anders.

### **Indien de patiënt aangeeft niet over te willen stappen op etanercept spuiten van het merk Benepali™:**

Benadruk nogmaals waarom de (naam ziekenhuis) is overgestapt op een nieuw merk etanercept: omdat het even effectief en veilig is, het een modernere spuit is die minder vaak roodheid en irritatie van de injectieplaats geeft en ook zijn de kosten van Benepali™ lager zijn.

Als de patiënt aangeeft alsnog niet over te willen stappen op etanercept van het merk Benepali™: geef aan dat de reumatoloog binnen 3 werkdagen contact opneemt met de patiënt en lever voor 2 weken Enbrel™ af.



**Accordatie lijst: Balie contact over overstap Benepali™**

Patiëntsticker

Naam beller: ..... Datum telefonisch contact: ..... - ..... - .....

1. Heeft patiënt vragen over de overstap naar Benepali™? Ja / Nee

Indien Ja, toelichting: .....  
.....  
.....

2. Akkoord met levering Benepali™? Ja / Nee

Indien Nee, reden: .....  
.....  
.....

→ Stuur order naar behandelend reumatoloog om patient zelf te bellen.

Overige opmerkingen: .....  
.....  
.....

Aanvinken als gedaan is

Scan archiveren etiket gemaakt met: "overstap benepali"

**1 keer per dag worden kopieën van de accordatielijsten in het postvak van de secretaresse Reumatologie gelegd.  
Alle originele formulieren worden verzameld in een bakje op het kantoor van de teamcoördinator.**

## 7. FAQ overstap Benepali™

### Frequently Asked Questions (FAQ): Overstap naar ander merk etanercept (Benepali™)

Doelgroep FAQ: Reumatologen, AIOS, ANIOS, physician assistants, reumaverpleegkundigen, poliassistenten, apothekers, apothekersassistenten

#### Logistiek rondom overstap

Momenteel worden er ongeveer (aantal) reumapatiënten in de (naam ziekenhuis) behandeld met het medicijn etanercept (met de merknaam Enbrel™). Op (datum) ontvangen al deze patiënten een informatiebrief thuis waarin staat dat de (naam ziekenhuis) overstapt naar een ander merk etanercept (met de merknaam Benepali™).

Antwoorden op vragen die gesteld kunnen worden door patiënten

#### *Overstap naar Benepali™*

#### Waarom stapt de (naam ziekenhuis) over naar Benepali™?

In januari 2016 is etanercept met de merknaam Benepali™ toegelaten in Europa voor dezelfde behandelindicaties als Enbrel™ bij volwassenen. De kwaliteit van Enbrel en Benepali™ zijn vergelijkbaar, ze bevatten beide het werkzame bestanddeel etanercept. In wetenschappelijk onderzoek bij reumapatiënten is aangetoond dat Benepali™ even effectief en veilig is als Enbrel™. Daarnaast is Benepali™ een moderner middel waarvan uit wetenschappelijk onderzoek gebleken is dat het minder vaak roodheid en irritatie van de injectieplaats geeft. Ook zijn de kosten van Benepali™ lager.

#### Is mijn reumatoloog hiermee eens?

Het initiatief om over te stappen komt zowel van de afdeling reumatologie als van de apotheek van het (naam ziekenhuis). Alle artsen en apothekers staan dan ook achter de beslissing om over te stappen naar Benepali™.

#### Is de patiënt verplicht om over te stappen?

De apothekersassistente zet na overleg met de patiënt het recept actief om van Enbrel™ naar Benepali™. Indien een patiënt aangeeft niet te willen overstappen van Enbrel™ naar Benepali™, volgt er een telefonische afspraak bij de eigen reumatoloog. Indien een patiënt na het telefonische gesprek met de eigen reumatoloog nog steeds niet wil overstappen, wordt de behandeling met Enbrel™ gecontinueerd.

#### Volgend jaar is er zeker weer een nieuw merk?

Er komt volgend jaar wel een nieuw merk, maar als (naam ziekenhuis) willen we niet steeds van middel naar middel gaan. Daarom hebben we ook een lange termijn afspraak gemaakt met de makers van Benepali™.

#### Gaat Enbrel™ uit de handel?

Nee

#### Ik durf geen ander merk te proberen.

Waar bent u bang voor? Dan volgende vraag die daar bij past.

De kans is klein dat u bij Benepali™ problemen krijgt. Het middel geeft eerder minder bijwerkingen dan meer.

### **Ik heb altijd problemen met wisselende merken van geneesmiddelen.**

Welke problemen heeft u dan? Daar op ingaan.

Dat is vervelend. De kans is klein dat u bij Benepali™ problemen krijgt. Het middel geeft eerder minder bijwerkingen dan meer.

### *Werking Benepali™*

#### **Is Benepali™ goed getest?**

In wetenschappelijk onderzoek bij reumapatiënten is aangetoond dat Benepali even goed, effectief en veilig is als Enbrel.

Daarnaast is in het onderzoek met Benepali gebleken dat minder vaak roodheid en irritatie van de injectieplaats voorkwam.

#### **Zijn de hulpstoffen ook gelijk?**

Nee, de hulpstoffen zijn niet gelijk. De oplossing van Benepali™ is minder zuur, waardoor het middel bij toedienen minder irriteert, zo is uit onderzoek gebleken. Dit is een voordeel, want hierdoor heeft Benepali minder kans op bijwerkingen.

#### **Komt Benepali uit het buitenland of uit Nederland?**

Net als Enbrel wordt Benepali in het buitenland gemaakt. De fabrikant van Benepali™, de firma Biogen, komt uit Zwitserland.

De productie vindt plaats in Denemarken (Hillerup).

#### **Wat betekent de overstap voor mij?**

Voor u verandert er in de praktijk niets. De dosis (hoeveelheid medicijn) in een spuit en hoe vaak de spuiten moeten worden toegediend blijven hetzelfde.

#### **Is het spuitsysteem hetzelfde?**

Het spuitsysteem lijkt sterk op dat van Enbrel™. Ook van Benepali zijn er een pen en een injectiespuit beschikbaar. De kleuren van de materialen zijn net wat anders. Ook hoeft je bij Benepali™ niet eerst een knop in te drukken voordat het geneesmiddel wordt toegediend (verschil is afgebeeld op instructiekaart)

#### **Kunnen mijn klachten weer terug komen?**

Dat kan altijd, ook als u Enbrel™ gebruikt. Echter de kans dat de klachten terugkomen wanneer er overgestapt wordt op Benepali is niet meer dan anders.

### *Bijwerkingen Benepali™*

#### **Wat zijn de bijwerkingen?**

Onderzoek heeft laten zien dat er bij gebruik van Benepali minder bijwerkingen voorkwamen dan bij Enbrel™. De bijwerkingen die er zijn, zijn wel precies hetzelfde als bij Enbrel™. Dus u heeft een iets grotere kans op infecties en soms komen injectieplaatsreacties voor. Echter, deze reacties komen minder vaak voor bij Benepali™ dan bij Enbrel™, zo is uit onderzoek gebleken.

#### **Kunnen er ineens bijwerkingen ontstaan?**

Die kans is niet groot omdat dit middel sterk lijkt op Enbrel™. Sterker nog, de kans is kleiner dat er bijwerkingen ontstaan.

#### **Heeft het gebruik nadelige gevolgen op de lange duur?**

Nee

### **Als ik nu bijwerkingen of minder werking ervaar van Benepali™, mag ik dan direct terug op Enbrel™?**

Als u bijwerkingen of minder werking ervaart, zal uw eigen reumatoloog samen met u het vervolg bepalen. Doorgaans is het niet effectief om terug te gaan naar Enbrel™.

De meeste patiënten zijn geruime tijd behandeld met Enbrel™ zonder dat ze last hadden van bijwerkingen. Aangezien Enbrel™ en Benepali™ beide etanercept zijn, is de kans op bijwerkingen bij Benepali™ klein. Echter belangrijk om te realiseren is dat een aantal patiënten toch wat angstig is over de overstap naar Benepali™. Deze angst kan leiden tot klachten (nocebo) of kan leiden tot het toewijzen van klachten aan de Benepali™ (incorrecte causale attributie). Het is belangrijk om dit te bespreken met de patiënt en de Benepali™ niet te snel te staken.

### *Kosten Benepali™*

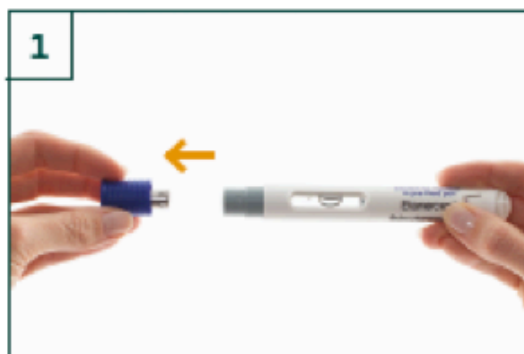
#### **Benepali™ is zeker goedkoper?**

Benepali™ is een middel met minimaal dezelfde kwaliteit, , maar wel voor een lagere prijs. Hierdoor hebben we geld over om aan andere zorgactiviteiten voor de reumapatiënt te besteden.

#### **Wat is de prijs? / Wat is het verschil in prijs?**

Ons ziekenhuis kan Benepali™ veel goedkoper inkopen dan Enbrel™. Dat scheelt het ziekenhuis meer dan (hoeveelheid) euro. Dit geld kan de (naam ziekenhuis) weer investeren in andere zorg voor patiënten met reumatische aandoeningen.

## Etanercept injecteren met de Benepali pen



Trek het naald dopje recht van de pen.



Rek de huid zachtjes uit op de gekozen plek, dit zorgt voor een stevige ondergrond. Knijp niet in de huid en maak geen huidplooi.



Druk de pen loodrecht (hoek van 90°) tegen de huid. Hierdoor wordt de injectie met een luide klik gestart.



Tijdens de injectie de pen niet verplaatsen en stevig tegen de huid gedrukt houden. De injectie duurt ongeveer 15 seconden waarna een tweede klik hoorbaar is.

De pen dan nog niet optillen.

*Lees verder op de achterkant >>*



Tel langzaam tot 15 om ervoor te zorgen dat de vloeistof goed onder de huid verdeeld wordt.

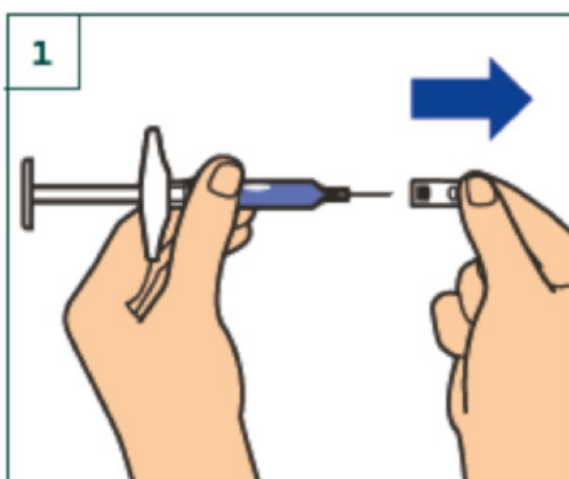


Neem de pen van de huid.

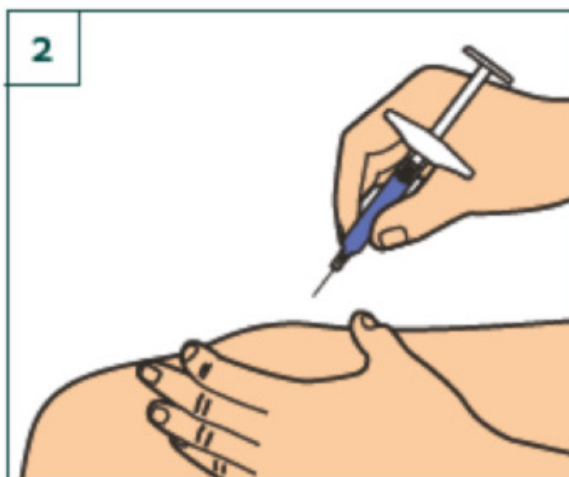


De injectie is volledig toegediend wanneer de gele zuigerstaaf in het kijkvenster te zien is.

## Etanercept injecteren met de Benepali wegwerpspuit



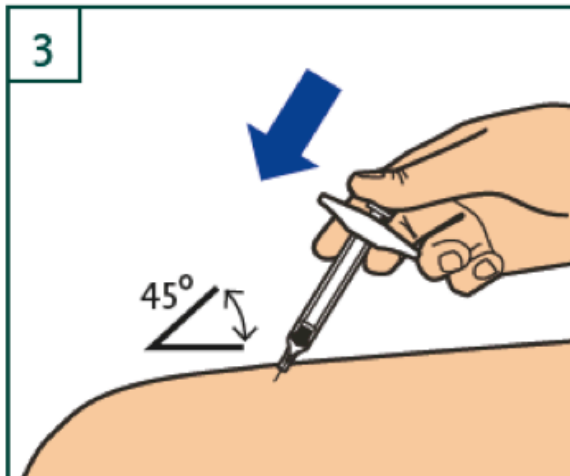
Trek het naalddopje recht van de naald.



Neem een huidplooi op de injectieplaats, knijp niet te hard.

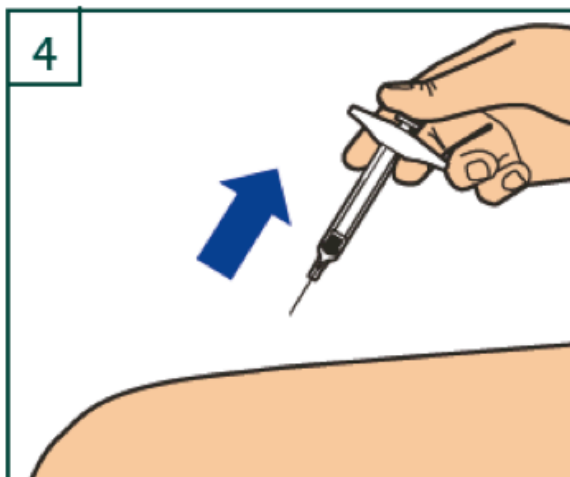
Neem de wegwerpspuit als een pen in de hand en kijk hierbij in de opening van het puntje van de naald (het oog van de naald).

*Lees verder op de achterkant >>*



Prik de naald met een vloeiende beweging helemaal in de huid onder een hoek van 45 graden. Laat de huidplooi langzaam los, let hierbij op dat de naald in de huid blijft.

Duw de zuiger langzaam naar beneden zodat de vloeistof wordt geïnjecteerd.



Wacht enkele seconden nadat de spuit leeg is voor de naald uit de huid wordt verwijderd om ervoor te zorgen dat de vloeistof goed onder de huid verdeeld wordt.

Trek de naald onder dezelfde hoek uit de huid als bij het inbrengen.



## Bijlage 2 Geraadpleegde literatuur/achtergrondartikelen

*Regulering van biosimilars op Europees en nationaal niveau,*

Claartje Jonker-Exler, John Lisman en Arnold Vulto, Tijdschrift voor Zorg en Recht in Praktijk, Juli 2015, pagina 26-31.

*Kun je biosimilars maken van originele antistofgeneesmiddelen? Van concept naar klinische praktijk.*

A.G. Vulto en C.P. Jonker-Exler, Nederlands Tijdschrift voor Allergie en Astma, jaargang 15, 2015, No.5, pagina 138-145.

### CBG standpunt biosimilars

### Standpunt biosimilars Federatie Medisch specialisten

### De European Medicines Agency (EMA) heeft een dedicated webpage over biosimilar medicijnen

### Een overzicht van alle relevante guidelines for biosimilar medicijnen op de EMA website

### Visiedocument dure geneesmiddelen Federatie Medisch specialisten

*The safety of switching between therapeutic proteins,* Hans C Ebbers, Michael Muenzberg & Huub Schellekens†

Expert Opinion in Biological Therapy 2012

Somatropine

*Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden,*  
Flodmark

*Overstap naar biosimilars scheelt miljoenen,* K. Noordam, B. van Vlijmen, J. Oltvoort

MEDISCH CONTACT 35, 1 SEPTEMBER 2016

De Biosimilar Working Party van de EMA heeft 2 diepgravende artikelen geschreven waarin ze hun beleid toelichten:

*Biosimilars, what clinicians should know* (2012) Wise et al. Blood, 120:5111-5117.

*Biosimilars: the science of extrapolation of indication* (2014) Weise et al. Blood; 124:3191-3196.

*Regulering van biosimilars op Europees en nationaal niveau* (2015) C.Jonker, J. Lisman en A. Vulto.

Tijdschrift Zorg en Recht in Praktijk, Juli 2015, 26-31

*Kun je biosimilars maken van originele antistofgeneesmiddelen? Van concept naar klinische praktijk* (2015).

A.G. Vulto en C.P. Jonker-Exler. Nederlands Tijdschrift voor Allergie en Astma no. 5, 138-145.

*The changing landscape of biosimilars in rheumatology* (2016). Dörner et al. Ann Rheum Dis . doi:10.1136/

annrheumdis-2016-209166

Commissiebrief inzake 29 248 Invoering Diagnose Behandeling Combinaties (DBC's);

Overheveling specialistische geneesmiddelen 2015

Medicines for Europe brochure [biosimilars](#)

## Bijlage 3 Nuttige links

[Initiatiefgroep Biosimilars Nederland](#)

[Patentexpiraties](#)

[Nieuws over biosimilars](#)

[Diverse Youtube filmpjes over biosimilars](#)

[Monitor biologische geneesmiddelen](#)

## Bijlage 4 Biosimilar pathway

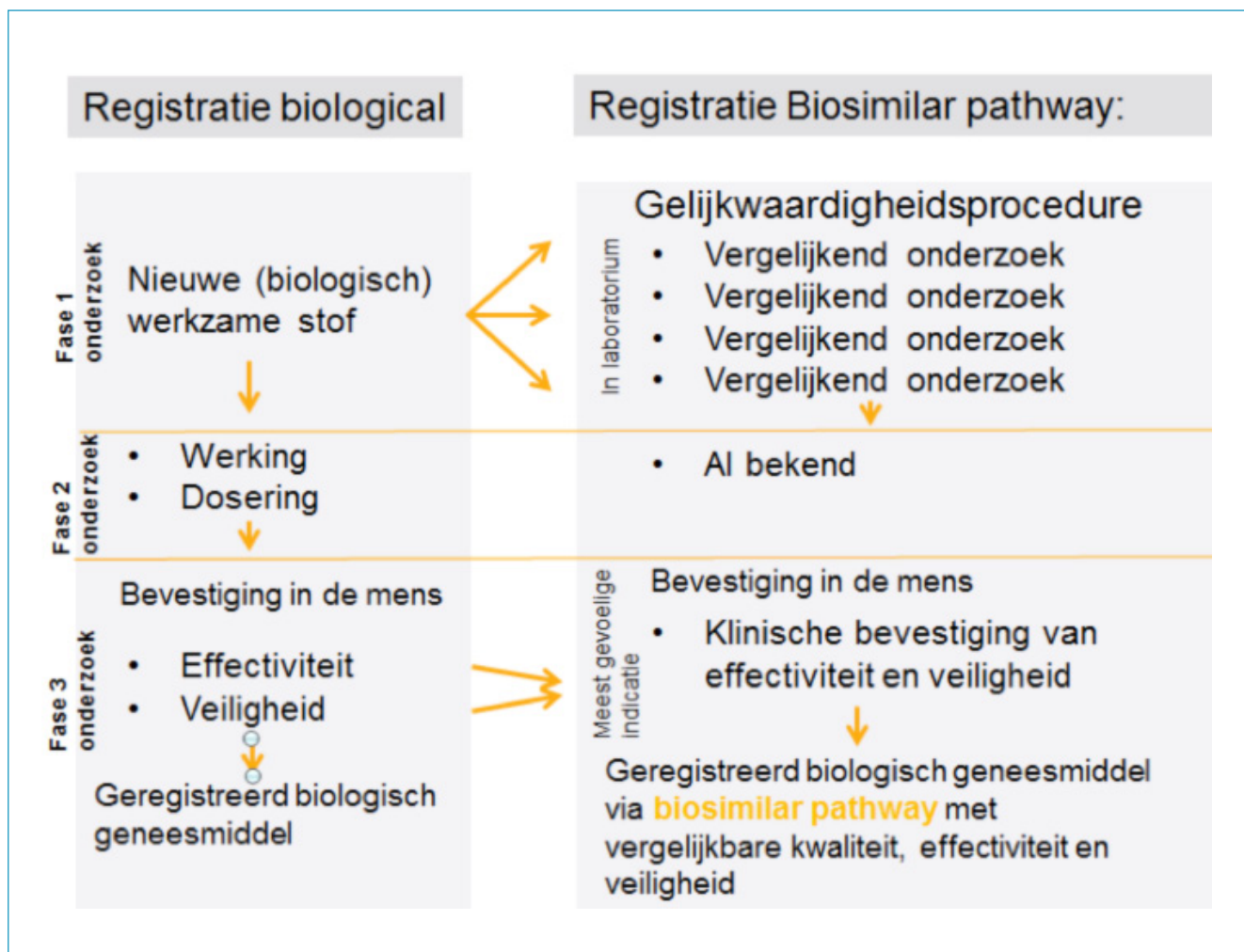
### Biosimilar pathway

De kern van de biosimilar pathway registratieprocedure van de EMA is dat de versies van de biologische geneesmiddelen met elkaar worden vergeleken. Bij een biosimilar pathway registratie procedure toont de fabrikant van de biosimilar aan dat het geneesmiddel een nauwkeurige copy is van het referentieproduct. Dit is anders dan bij de registratie van een nieuw molecuul dat nog niet eerder geregistreerd is. Bij de registratie van een nieuw molecuul moet een fabrikant aantonen op hoe het nieuwe geneesmiddel werkt, voor welke indicaties het nieuwe biologische geneesmiddel geschikt is en met welke dosering. Bij de registratie van een biosimilar geneesmiddel zijn deze gegevens al bekend.

### De gelijkwaardigheidsprocedure: comparability exercise

Voor het registreren van een biosimilar product vraagt de EMA dan ook uitgebreide informatie waarbij de biosimilar fabrikant de overeenkomsten met het referentie product aantoont. Dit is de comparability exercise, de gelijkwaardigheidsprocedure.

Een biosimilar is dus een versie van een al geregistreerd biologisch geneesmiddel, waarbij gelijkwaardigheid is aangetoond door de gelijkwaardigheidsprocedure (comparability exercise): de fysisch-chemische en biologische eigenschappen vergeleken met het referentiegeneesmiddel, gecombineerd met een product specifiek klinisch onderzoeksprogramma. Het vergelijkend onderzoek toont aan dat het product geen relevante verschillen heeft voor wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit.



Als er tijdens de gelijkwaardigheidsprocedure relevante verschillen blijken tussen het referentie product en de biosimilar, dan kan het product niet via de biosimilar pathway route geregistreerd worden. De fabrikant kan dan overwegen het product als een “gewone biological” te registreren.

### Extrapolatie

Als in een gelijkwaardigheidsprocedure is aangetoond dat het biosimilar product in alle tests vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel, dan wordt aangenomen dat de klinische kenmerken van het gelijkwaardige biosimilar geneesmiddel gelijk zijn aan de klinische kenmerken van

het referentieproduct. De gelijkwaardigheid wordt bevestigd met een studie in de meest gevoelige indicatie(s) zoals die vooraf zijn bepaald door de registratieautoriteiten. Als ook die resultaten vergelijkbaar zijn, dan is dat de bevestiging dat alle onderzoeksgegevens van het referentiegeneesmiddel ook gelden voor de biosimilar.

De registratieautoriteiten bepalen of extrapolatie mogelijk is. Bovendien bepaalt de kwaliteit van de resultaten van de gelijkwaardigheidsprocedure of het biologisch geneesmiddel in aanmerking komt voor de biosimilar pathway procedure en dus extrapolatie.

## Bijlage 5 Verandermanagement

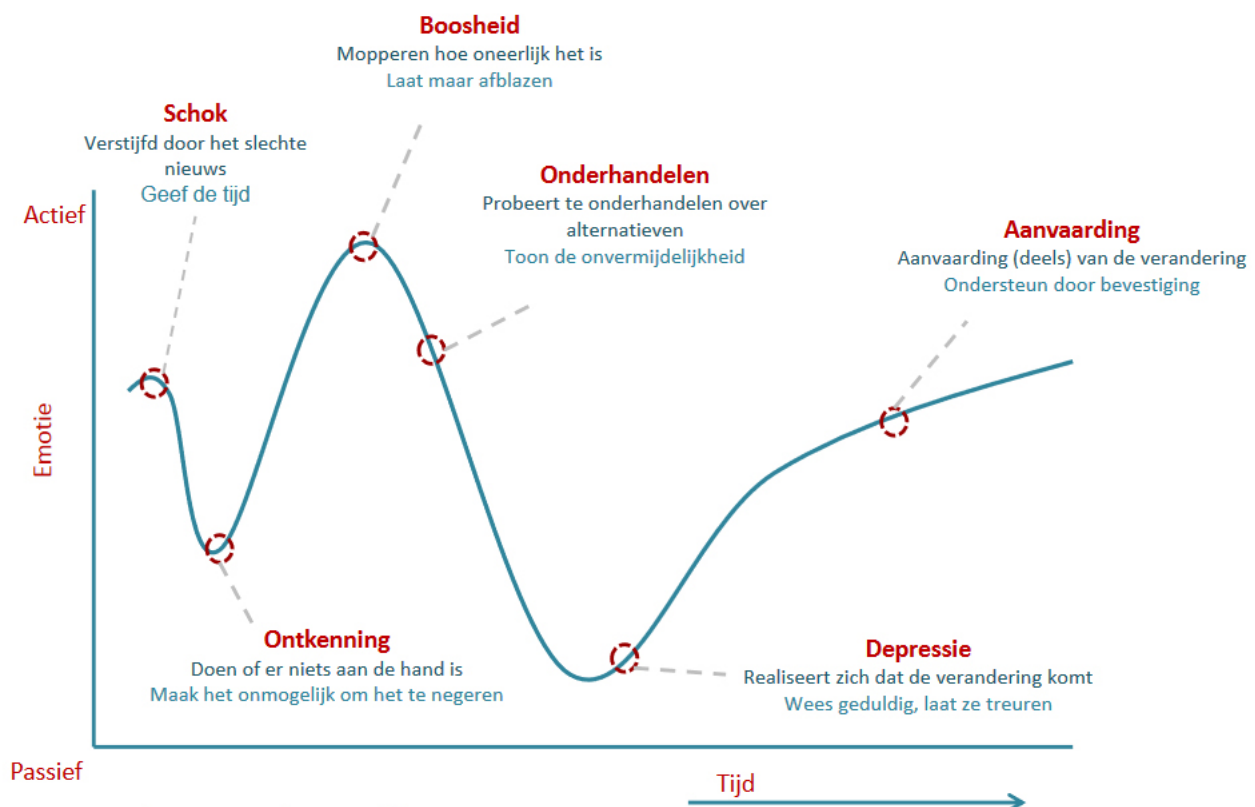
### Begeleiden van veranderingen

Het is belangrijk om te realiseren dat geneesmiddelen voor patiënten een belangrijke bijdrage leveren om te kunnen functioneren met een (chronische) ziekte. Het veranderen van geneesmiddelen brengt onzekerheid met zich mee en het is dan ook vanzelfsprekend dat patiënten goed begeleid dienen te worden. Patiënten met een goede begeleiding en educatie begrijpen wat er gaat gebeuren en wat de verandering betekent.

Over het algemeen gaat dan een overgang naar ander geneesmiddel zonder grote problemen. Voor een deel van de patiënten is de onzekerheid bij het wisselen van een geneesmiddel zwaar. Hierbij kunnen zowel medisch

inhoudelijke als emotionele argumenten meespelen. Het is goed na te gaan of de begeleidingsvraag van uw patiënt medisch of emotioneel van aard is en uw begeleiding hierop af te stemmen. Negatieve emoties en boosheid kunnen reacties zijn op een verandering en de patiënt heeft op dat moment behoefte aan (extra) begeleiding. Het is belangrijk dat u deze emoties herkent en begrijpt. Onderstaand schema van Kübler Ross laat de verschillende stadia zien van omgaan met veranderingen. Zorg dat uw begeleiding en communicatie past bij de fase van verandering waarbinnen uw patiënt zich bevindt.

### Verandercurve (Elisabeth Kübler-Ross)



De verandercurve volgens Kübler-Ross.

De rode tekst geeft de reactie die u van uw medewerkers kunt verwachten.

De tekst in het blauw verwoordt de effectieve reactie van leidinggevenden en management.



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

