



ReumaNet vzw  
Ond.nr. 881.851.249  
[www.reumanet.be](http://www.reumanet.be)  
info@reumanet.be

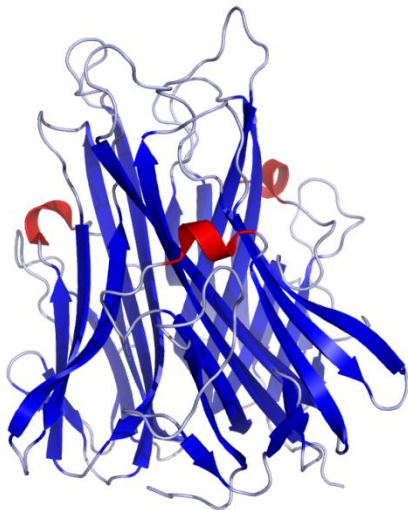
# Biologische medicatie bij reuma

*Een beknopte introductie*

*voor patiënten*

*door patiënten*

*(versie 09/2018)*



TNFα crystal structure

## UPDATE SEPTEMBER 2018

Belangrijkste aanpassingen sinds vorige versie (schuingedrukt):

P 3: inleiding (chatbot)

P 19: lijst met beschikbare biologicals

P 20: wat zijn biosimilars?

p 34: nieuwe inzichten – beschikbaarheid JAK-inhibits

## INHOUD

Inleiding	p. 3
1. Je bent niet alleen! Getuigenissen van patiënten	p. 5
2. Wie komt in aanmerking voor een behandeling met biologicals? Niet alleen reumapatiënten	p. 8
3. Wat maakt biologicals zo bijzonder? Een heel bijzondere werkzame stof	p. 11
4. Wanneer kan met een behandeling gestart worden? Steeds een persoonlijke aanpak en onder strenge voorwaarden	p. 13
5. Hoe wordt het effect geëvalueerd? Meten is weten	p. 15
6. Welke biologische medicatie is er op de Belgische markt? Het huidige gamma is breed	p. 18
7. Wat zijn biosimilars? Een actuele discussie	p. 20
8. Wat kost/baat de behandeling? Biologicals en de sociale zekerheid	p. 29
9. Wat brengt de toekomst? Hoopvolle inzichten en openstaande vragen	p. 34
10. ReumaNet: samen sterk	p. 38

## INLEIDING

Beste lezer, beste patiënt,

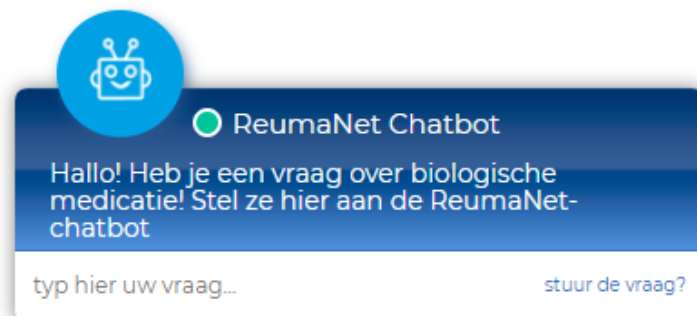
Misschien lees je dit dossier omdat je reumatoloog je een behandeling met biologische medicatie voorstelt. Je wilt meer weten over de mogelijke nevenwerkingen, de effecten op lange termijn, wat de behandeling met je lichaam doet... Misschien ben je een patiënt die reeds een behandeling met biologische medicatie krijgt. Je vraagt je af of je deze medicatie levenslang zal moeten gebruiken, of de overheid de behandeling wel kan blijven betalen, of er ooit een 'biological' pil komt en je verlost wordt van de regelmatige prikken. En wat zijn biosimilars? Wat is daar over bekend? ...

Kortom, je wilt graag antwoorden op vragen waar je (al een tijd) mee rondloopt. Je bent daarmee zeker niet alleen! ReumaNet vond het daarom nuttig en nodig om een informatiedossier op te stellen. Er is rond biologische medicatie al veel geschreven en er zijn zeer veel gegevens beschikbaar via het internet. In dit dossier vind je een bundeling van verwijzingen en informatie waarvan we denken en hopen dat ze jou, als patiënt, kan helpen.

Een eerste versie van dit dossier werd opgesteld in het najaar van 2012. Vier jaar later, in het najaar 2016, werd de informatie bijgewerkt en sindsdien krijgen de gegevens een regelmatige update. Er is sinds de eerste versie immers veel veranderd. Er zijn veel meer verschillende middelen beschikbaar en sinds het vervallen van sommige patenten, zijn er biosimilars op de markt. ReumaNet heeft naast dit dossier ook een brochure opgesteld met praktische richtlijnen over het gebruik van biologische medicijnen. Je kan deze aanvragen via [info@reumanet.be](mailto:info@reumanet.be) of downloaden via onze website [www.reumanet.be](http://www.reumanet.be)

*Nieuw! Sinds oktober 2018 is onze **chatbot** actief. Deze nieuwe applicatie hebben we met de hulp van één van onze partners ontwikkeld om je vragen over biologicals te beantwoorden. We hebben geprobeerd om zoveel mogelijk informatie door te geven. Deze chatbot is geen mens, geen echt persoon, maar zoals zijn naam al laat vermoeden een soort robot. Deze robot is in staat om aan de hand van trefwoorden en vooraf geprogrammeerde zinnen je vragen te beantwoorden. Hij leert daarbij door zijn ervaringen en zal steeds beter kunnen inspelen op de gesprekken die je met hem voert. Zijn antwoorden kunnen echter nooit het advies van een arts vervangen. Ga dus steeds het gesprek aan met je arts als je twijfelt of verdere vragen hebt.*

Klik op de afbeelding om te proberen!



---

Jouw mening en ervaringen zijn voor ons zeer belangrijk en interessant. We zijn benieuwd of jij nog boeken, websites of andere wegen naar degelijke informatie kent zodat we ons dossier kunnen uitbreiden. Wil je graag jouw ervaringen kwijt? Heb je tips voor andere mensen met een reumatische aandoening? Hoe was je gesprek met de chatbot? Laat het ons weten, zodat we dit dossier en de chatbot blijvend kunnen aanpassen.

Alle reacties zijn welkom op [info@reumanet.be](mailto:info@reumanet.be).

**DANK!** Dank je wel aan de leden van het Wetenschappelijk Advies Comité, leden van het partnerplatform en patiënten voor het nalezen van de teksten!

*Noot: Biologische medicatie wordt ook wel 'biological' of 'biologic' genoemd. In dit dossier gebruiken we de termen door elkaar. Biosimilaire geneesmiddelen zijn ook biologische medicijnen. In dit dossier gebruiken we daarvoor de term 'biosimilars' of 'biosims'*

*Biologische geneesmiddelen zijn medicijnen die gemaakt zijn door middel van een biologisch proces (zoals bijvoorbeeld alcohol door gisting gemaakt wordt). De naam 'biologisch' wordt hier dus anders gebruikt dan voor biologische landbouw of voeding waar het gaat over criteria rond dierenwelzijn, teelttechnieken of toegelaten additieven.*

## I. JE BENT NIET ALLEEN! GETUIGENISSEN VAN PATIËNTEN

Biologische medicatie wordt al meer dan 15 jaar gebruikt bij de behandeling van reumatische aandoeningen. Zo'n 23.000 patiënten in België krijgen biologicals voorgeschreven, waarvan iets meer dan 60% in Vlaanderen. Hieronder lees je een aantal positieve getuigenissen. Maar dit betekent niet dat biologicals in alle gevallen dé oplossing zijn. Geschat wordt dat ruim één op drie patiënten niet adequaat reageert op de medicatie: onvoldoende effect, teveel nevenwerkingen. Maar bij velen heeft deze therapie de levenskwaliteit fundamenteel verbeterd en hen terug perspectieven geboden. Hopelijk heb jij, lezer-patiënt, iets aan deze getuigenissen. Laat ons ook jouw ervaringen weten op [info@reumanet.be](mailto:info@reumanet.be)

### Jaak

*Ik ben Jaak, 60 jaar, Bechterew patiënt. Vanaf de leeftijd van 16 jaar had ik aanvallen van lage rugpijn, vooral in stress situaties rond de examens. De huisarts noemde dat zenuwpijnen. Af en toe een spuitje, wat op uw tanden bijten en voortdoen.*

*Op 32-jarige leeftijd kreeg ik een zeer zware oogontsteking (uveïtis) en toen was de diagnose 'Spondylitis Ankylosans' (of Ankyloserende Spondylitis (AS), ziekte van Bechterew) snel gesteld. Eerst Salazopyrine® maar teveel nevenwerkingen, dan allerhande andere ontstekingsremmers tot de juiste gevonden was die voor mij niet teveel bijwerkingen had. Een dagelijkse portie Indocid® was jarenlang mijn steun, samen met een pakje sigaretten als oppepper. Steeds gelules op zak, cortisone oogdruppels bij de hand. Met twee baby's en een onzekere toekomst zoek je een andere job, weg de grote internationale carrière.*

*De jaren gingen voorbij, steeds rechtop blijven lopen, nooit ziek in bed blijven liggen, regelmatig sporten. En je probeert al eens iets anders: osteopathie, homeopathie, chiropraxie (kraker)... Zonder resultaat.*

*Tot de biologicals op de proppen kwamen. Vakliteratuur erbij gehaald. Mijn eerste infuus, wat had ik daar schrik van. Maar binnen het uur voelde ik mij als Asterix die zijn portie toverdrank binnen kreeg. Ongelooflijk! Nogal overmoedig ook: binnen de maand mijn achillespees gescheurd... Dit is ondertussen dertien jaar terug. De sigaret hoeft al lang niet meer. Nu ik de ziekte onder controle heb, praat ik er ook openlijker over.*

*Ik blijf werken en ga iedere morgen lopen om de stijfheid uit mijn ledematen te krijgen. De nek zit wel vast, de pezen ontsteken af en toe, pijn en vermoeidheid blijven, maar zijn zeer draaglijk.*

*Ik blijf op de hoogte van de nieuwste ontwikkelingen via de patiëntenorganisatie. En voor de rest probeer ik mijn vriend Bechterew niet teveel aan het woord te laten en een gewoon leven te leiden. Maar toch ook alert te blijven voor mijn kinderen, neven en nichtjes want we zijn al met vijf AS-ers in de familie... Niet dat je er preventief iets kan aan doen maar zo snel mogelijk de diagnose stellen en eventueel medicatie starten is belangrijk om vergroeiingen te voorkomen.*

*En je eigen gezondheid in het oog houden, want anti-TNF is toch zwaar spul, je moet zelf je verantwoordelijkheid opnemen.*

*Meer weten?*

*Op onze website [www.reumanet.be](http://www.reumanet.be) zijn tal van publicaties te vinden. Ben je op zoek naar lotgenoten, dan kan je terecht op onze facebook-pagina's of bij onze aangesloten leden (meer info aan het einde van dit dossier).*

*Op deze Nederlandse website vind je veel verhalen van patiënten, weblogs, forums en nog veel meer:*

*<http://www.onzichtbaarzieken.nl/>*

*Ook op de website van ReumaNet vind je links naar blogs van mensen met reuma:*

*<http://www.reumanet.be/blog-de-bezige-bijna>*

### Suzanne

Ik ben RA patiënte sinds 1990. Ik was op dat ogenblik 28 jaar, moeder van twee kinderen en full time werkend. Later is nog een derde kind geboren. Ik heb mijzelf nooit toegelaten om me te gedragen als een zieke. Ik probeer alles te doen waar ik zin in heb. Wat niet altijd even verstandig is. Het is moeilijk om uit te leggen: mijn RA is een beetje een partner geworden van mezelf, waar ik probeer mee samen te leven, met vallen en opstaan. Ik daag hem uit om dingen te kunnen doen die ik wil. En af en toe moet ik het onderspit delven en gaat het toch niet zoals ik het had gewenst.

De opstart van de biologische therapie zo rond het jaar 2000 was voor mij bang afwachten. Zou het werken? Ik had al ettelijke medicaties en operaties achter de rug. Ik zag het als mijn laatste kans, maar was ook erg sceptisch. Nu kan ik enkel getuigen dat ik een 'normaal' leven kan leiden. Sport en een aantal hobby's heb ik moeten beperken, maar ik ben steeds blijven werken. In mijn dagdagelijkse leven weten/merken veel mensen niet dat ik 'ziek' ben.

De impact van de organisatie voor de medicatie is niet gering maar voor mij aanvaardbaar : elke acht weken een dagopname in het ziekenhuis, wekelijkse inspuiting gecombineerd met dagelijkse medicatie. Het medicatieverloop is aanvaardbaar. Ik kan er goed mee door het leven en dat is erg belangrijk voor mij.

### Jahel

Ik ben Jahel, 31 jaar en Crohn- spondylarthropathie patiënt. Al van mijn 20ste kreeg ik zware opstoten, waardoor ik 's nachts slecht sliep, mijn draai niet kon vinden. Nachten rechtop sliep. Ik ben begonnen met Feldene®, kreeg hier altijd diarree van. Daarna Salazopyrine® geprobeerd maar ik vond dat mijn smaak veranderde en ik precies in een waas leefde. Toen hebben ze mijn Crohn ontdekt, waardoor ze betere medicatie konden geven. Butazolidine® heb ik ook geprobeerd maar kreeg dan maaglast. Contramal®, homeopathie, ... alles probeerde ik maar de opstoten bleven komen, waardoor ik meestal in een rolstoel zat omdat ik te veel pijn had. Mijn mama hielp mij met wassen, aankleden,... Zo kon het toch niet verder, vond ik. Ik heb toen een serieus gesprek met mijn darmspecialist en reumatoloog gehad in verband met een mogelijke biologische behandeling. We hebben toen samen beslist om te starten. De eerste keer liep het infuus over vier uren om te zien of ik geen nevenwerkingen had! Ik voelde me al als herboren na dat eerste infuus. 's Nachts geen pijn

meer en ik kon langer rechtstaan. "Wauw", dacht ik, "een mirakel". Ook mijn omgeving zag een enorme verandering, eindelijk kon ik terug een normaal leven beginnen leiden. Nu, zoveel jaar later krijg ik nog steeds een infuus om de acht weken en lukt dit nog steeds goed. Soms als ik mij druk maak, heb ik eens meer pijn. Vooral de vermoeidheid is soms zwaar.

De Engelstalige website Patients Like me is een sociale netwerksite waar meer dan 150.000 patiënten ervaringen uitwisselen over hun aandoeningen en behandeling  
<http://www.patientslikeme.com/>

patientslikeme®

### Griet

Ik ben Griet, 39 jaar, getrouwd en ben mama van een dochter (11 jaar) en een zoon (12 jaar). In 2001 werd bij mij reumatoïde artritis (RA) vastgesteld.

De diagnose kwam plots en ook snel dankzij een goede doorverwijzing van de orthopedist. Ik ging bij hem langs voor steunzolen en vertelde hem dat ik ook last had van pijnlijke vingers. Hij heeft niet getwijfeld en me onmiddellijk naar de reumatoloog gestuurd. Vanaf die dag begon de zoektocht naar de juiste medicatie. We startten de behandeling met Medrol (glucocorticoïde of 'cortisone'). Die werd in 2004 aangevuld met Salazopyrine. Hier kreeg ik echter een allergische reactie op (opgezwollen lippen) waardoor we moesten overstappen naar Ledertrexate (methotrexaat), nog steeds in combinatie met Medrol. Eind 2005 en ook in 2007, onderbrak ik de behandeling met Ledertrexate even omwille van mijn zwangerschappen. Steeds in overleg met de reumatoloog natuurlijk en altijd vóórdat ik zwanger werd.

Omdat ik steeds zo misselijk was van Ledertrexate, beslisten we in 2008 om over te gaan naar Arava met daarbij nog steeds Medrol. Met Arava was ik goed, maar door de medicatie verloor ik teveel gewicht waardoor ik er eind 2009 noodgedwongen mee moest stoppen. Ik schakelde over naar Enbrel. Dit kon ik mezelf toedienen via wekelijkse onderhuidse inspuitingen. Jammer genoeg onderdrukte Enbrel mijn immuniteit te veel, waardoor ik voortdurend infecties op deed en constant ziek bleef en bijgevolg de inspuitingen niet meer kon zetten. Dat was een hele moeilijke periode: ontstekingen staken terug de kop op, de pijn was hevig en ik ben toen een hele tijd ziek thuis gebleven. Het opnieuw geconfronteerd worden met medicatie die niet 'pakte', was voor mij een zware klap.

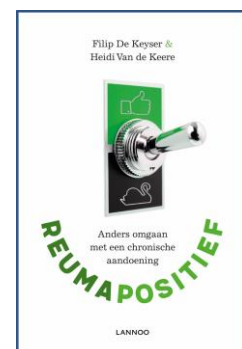
Uiteindelijk besloten we in 2010 om te starten met Mabthera, in combinatie met Ledertrexate, Medrol en foliumzuur. Mabthera is een biological en wordt toegediend in het ziekenhuis, in dagopname. Emotioneel was naar het ziekenhuis gaan voor de toediening van de medicatie voor mij een hoge drempel, maar het bleek de juiste te zijn: Ik ben beter. Ik kan de trap terug op en af, ik kan terug mijn huishouden relatief goed rond krijgen (met soms wat hulp). Ik kan terug gaan werken, ook al is het niet meer voltijds zoals voordien.

Omdat biologische medicatie zo duur is, is de toekenning ervan gebonden aan strenge terugbetalingsvoorwaarden. In het geval van Mabthera gaat dat over bepaalde termijnen die tussen toedieningen moeten gerespecteerd worden en moet je aan een aantal ontstekingen en klachten voldoen. Dit betekent dus dat ik eerst voldoende ontstekingen moet maken vooraleer ik terug een nieuw infuus kan krijgen. En ook bij voldoende klachten en ontstekingen, moet er rekening gehouden worden met de termijnen tussen de toedieningen. Geen preventieve medicatie dus die ik om de zoveel tijd standaard krijg, maar medicatie die ik pas kan krijgen als mijn reumatoloog kan vaststellen dat ik voldoe aan de terugbetalings- en toekenningswaarden. Dus pijn- en klachtenvrij was en ben ik niet... Het is van consultatie tot consultatie bekijken hoe het gaat.

Ondertussen is het al meer dan een jaar geleden dat ik nog een toekenning kreeg en momenteel gaat het nog steeds relatief goed. Ik ken wat moeilijkere periodes, maar in het algemeen ben ik wel blij met deze nieuwe medicatie. Ik probeer me te focussen op de dingen die ik nu wel (terug) kan en te genieten van het dagdagelijkse. Want ik weet dat het van de ene dag op de andere of zelfs van het ene moment op het andere ineens weer even moeilijker kan gaan...

*Ook aangesproken door het optimisme van deze mensen met reuma?*

*Prof. De Keyser schreef in 2017 samen met zijn echtgenote Heidi Van de Keere een pleidooi voor positief denken. Boeiende insteek, voor alle mensen, met of zonder reuma!*



*Reuma Positief. Anders omgaan met een chronische aandoening.*

*Filip De Keyser, Heidi Van de Keere  
uitgeverij Lannoo -  
ISBN 9789401441803*

## 2. WIE KOMT IN AANMERKING VOOR EEN BEHANDELING MET BIOLOGICALS? NIET ALLEEN REUMAPATIËNTEN

### Wat zijn reumatische aandoeningen?

Algemeen wordt aangenomen dat reuma de verzamelnaam is voor ziekten aan het bewegingsapparaat: de gewrichten, spieren, pezen, skelet en omliggende weefsels.

ReumaNet gebruikt volgende definitie:

**Reumatische aandoeningen worden voornamelijk ingedeeld in enerzijds de niet-inflammatoire aandoeningen en anderzijds de ontstekingsziekten**

Tot de niet-inflammatoire reumatische aandoeningen behoren o.a.:

- Artrose of osteoarthritis (Engelse term)
- Osteoporose
- Fibromyalgie

Tot de ontstekingsziekten behoren o.a.:

- Reumatoïde Artritis (RA)
- Spondyloartritis (SpA) waaronder Ankyloserende Spondylitis (ziekte van Bechterew, AS)
- Psoriatische Artritis (PsA)
- Reactieve artritis
- Syteemziekten (Lupus, Sclerodermie, ...)
- Polymyalgia rheumatica



Ook EULAR (European League Against Rheumatism) maakt in zijn definitie een onderscheid tussen inflammatoire en niet-inflammatoire aandoeningen (inflammatie = ontsteking) en vermeldt ook fibromyalgie als reumatische aandoening. Deze vermelding zorgt nog steeds voor discussies in de medische wereld.

Je kan de reumatische aandoeningen grosso modo ook onderverdelen in volgende categorieën :

- De ontstekingsreuma's
- De artrosen of slijtagereuma's
- De weke delen reuma's (de reuma's buiten de gewrichten)

De term 'Reuma' is dus een verzamelnaam voor een tweehonderdtal verschillende aandoeningen.

*Meer weten?*

ReumaNet

[www.reumanet.be](http://www.reumanet.be)

De website van ReumaNet geeft een overzicht van de meest voorkomende aandoeningen.

EULAR:

<http://www.eular.org/>

Engelstalige website met info over hun activiteiten, projecten en Europese reuma-dossiers.

Via onderstaande link vind je hun aanbevelingen voor de behandeling van verschillende reumatische aandoeningen

[https://www.eular.org/recommendations\\_home.cfm](https://www.eular.org/recommendations_home.cfm)

Op de website van ReumaNet vind je een aantal van deze aanbevelingen in begrijpbare taal, vertaald in het Nederlands:

<http://www.reumanet.be/medische-publicaties-over-onderzoek-en-richtlijnen-begrijpbare-taal>

EULAR werkt samen met BMJ om van gepubliceerde artikels ook de patiëntenversie online te zetten. Je vindt een overzicht via deze link (Engels):

<http://promotions.bmj.com/ardsummaries/>



## Artrose of Artritis?

De uitgang -itis verwijst naar de aanwezigheid van een **ontsteking**. Artrose daarentegen is geen ontsteking en verwijst naar het proces van afbraak en vervorming van het kraakbeen en het bot in het gewricht door **slijtage**. Bij veel (oudere) patiënten met artrose is ook sprake van ontstekingen in de gewrichten. Artrose gaat dus in veel gevallen samen met artritis. Artrose patiënten hebben minder pijn als ze het rustig aan doen, maar bij artritis patiënten verslechtert de pijn meestal bij rust.

### Heb ik artrose of artritis?

*Artritis en artrose veroorzaken allebei reumatische pijn, maar we kunnen beide aandoeningen uit elkaar houden door de aard van die pijnklachten.*

**ARTROSE** = slijtage van het gewricht (falen van kraakbeen)

- vaak in heup, knie of wervelkolom
- pijn bij bewegingen
- meer bewegen zorgt voor meer pijn
- pijn neemt toe in de loop van de dag
- pijn bij lang zitten of staan

**ARTRITIS** = ontsteking van het gewricht

- vaak in pols, voeten, handen of wervels
- gewricht zwelt op, voelt warm aan
- pijn, ook 's nachts en vooral 's morgens (ontwaken door pijn)
- opvallende ochtendstijfheid

## Het belang van een snelle(re) diagnose

Er wordt gezegd dat vooral veel SpA-patiënten hun correcte diagnose nog niet hebben gekregen, maar een snelle en correcte herkenning is ook voor RA- en andere reumapatiënten van groot belang. Eén van de oorzaken van deze (te) late vaststelling en juiste doorverwijzing is te vinden in het onvoldoende gekend zijn van de symptomen bij patiënten, huisartsen en specialisten in andere disciplines.

Het Patiënt Partners Program™ (PPP, lid van ReumaNet) timmert hier al jaren aan de weg. Hun opgeleide patiënten (ervaringsdeskundigen) bieden een vorming aan voor huisartsen, studenten geneeskunde en andere zorgverleners, in het bijzijn van een reumatoloog. Naast het leren herkennen van vroegtijdige tekens van reumatoïde artritis of spondyloartritis gaan de Patient Partners dieper in op de gevolgen van een chronische aandoening in het dagelijkse leven en dit zowel op professioneel, sociaal als persoonlijk vlak.

*Interesse om patient partner te worden? Op deze website vind je alle info:*

<http://www.patient-partners.be/>



### IMID: meer dan reumatische aandoeningen.

IMID staat voor Immune-Mediated Inflammatory Diseases of immuun-gemedieerde inflammatoire aandoeningen, een verzamelnaam voor aandoeningen waarbij ontstekingen ontstaan als gevolg van een [ontregeld immuunsysteem](#). Ongeveer 5% van de bevolking leidt aan deze aandoeningen.

Het immuunsysteem van ons lichaam beschermt ons tegen externe (lichaamsvreemde) stoffen en ziekteverwekkers. Bij IMID's is het afweersysteem van slag, waardoor het lichaam geen onderscheid meer kan maken tussen lichaamsvreemde ('kwade') cellen en lichaamseigen cellen. Ons lichaam denkt bij deze aandoeningen dat bepaalde lichaamseigen cellen ziekmakende indringers zijn en gaat daarom ons [afweersysteem](#) activeren. Dat geactiveerde afweersysteem zorgt bij de reumatische aandoeningen voor pijn en gezwollen gewrichten. De patiënt is vermoeid en op termijn kan gewrichtsbeschadiging ontstaan.

Onder de IMID's vallen niet alleen een aantal inflammatoire reumatische aandoeningen zoals reumatoïde artritis (RA) of spondyloartritis (SpA), met als belangrijkste vormen ankyloserende spondylitis (ziekte van Bechterew of AS) en psoriasis artritis (PsA), maar bij voorbeeld ook de ziekte van Crohn (chronische darmontsteking) en psoriasis. Een patiënt kan ook meer dan één IMID hebben, een combinatie van de ziekte van Bechterew en de ziekte van Crohn (darmziekte) is niet ongebruikelijk. In het lijstje hieronder vermelden we het vermoedelijk aantal patiënten in België. Dit is een schatting, gebaseerd op het aantal patiënten in andere landen. Concrete gegevens over het juiste aantal patiënten in België zijn niet voorhanden, ook al omdat er vermoedelijk een aantal mensen zijn die nog niet de juiste diagnose hebben gekregen.

Ziekte van Crohn	15.000
Ulcerative Colitis	10.000
Psoriasis	300.000
Reumatoïde Artritis (RA)	69.000
Psoriatische Artritis (PsA)	21.000
Ankyloserende Spondylitis (AS) en niet-radiografische axiale spondyloartritis	25.000

Voor al deze aandoeningen van het immuunsysteem is een behandeling met biologische medicatie mogelijk.

*Meer weten?*

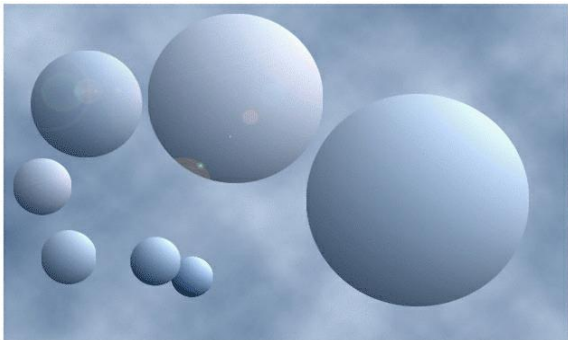
*Voor cijfers uit andere landen, kan je dit filmpje bekijken:*  
<http://www.youtube.com/watch?v=TK474IkC5mA>

*In Nederland heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu een website met cijfers over prevalentie van aandoeningen:*  
<https://www.volksgezondheidenzorg.info/>

### 3. WAT MAAKT BIOLOGICALS ZO BIJZONDER? EEN HEEL BIJZONDERE WERKZAME STOF!

Sommige biologicals zijn al zeer lang op de markt, zoals vaccins. In dit dossier hebben we het echter over de nieuwere, tweede generatie biologicals die nu al meer dan 15 jaar beschikbaar zijn. Sinds 2015 zijn de eerste patenten vervallen van de biologicals die worden gebruikt bij reumatische aandoeningen. Net zoals bij de klassieke, chemische geneesmiddelen kan dan een “kopie” ontwikkeld worden. Bij biologische medicatie spreken we dan van ‘biosimilars’ of biosimilaire geneesmiddelen op de markt. Meer daarover in het hoofdstuk 7 ‘Wat zijn biosimilars?’

Het zijn allemaal medicijnen die, zoals de naam het laat vermoeden, gemaakt zijn door middel van een biologisch proces (zoals bijvoorbeeld alcohol door gisting gemaakt wordt). Het principe is altijd in grote lijnen hetzelfde: om de stoffen aan te maken die de patiënt nodig heeft, worden micro-organismen, cellen, planten of **dieren** gebruikt. De werkzame stof wordt dus vervaardigd door of is afkomstig van een **levend organisme**. Ze kunnen niet geproduceerd worden via een chemisch proces zoals bij de klassieke farmaceutische geneesmiddelen.



Biotechnologen kunnen micro-organismen aanpassen zodat ze eiwitten maken die we kunnen gebruiken als geneesmiddelen. Een gen met de code voor het gewenste eiwit, wordt met behulp van DNA-technieken in een bacterie of een gistcel aangebracht. De genetisch gewijzigde micro-organismen

worden in grote productievaten gekweekt, in een vloeistof met voedingsstoffen. Meestal scheiden de micro-organismen het eiwit rechtstreeks in de vloeistof af en kan men het er redelijk eenvoudig uit opzuiveren. Eiwitten die op deze manier gemaakt worden, noemt men **recombinante eiwitten**. In 1987 kwam het eerste recombinante geneesmiddel in België op de markt: insuline.

Bij immuun-gemedieerde inflammatoire aandoeningen grijpen biologische geneesmiddelen in op dat deel van het **immuunsysteem** dat verantwoordelijk is voor het onderhouden van chronische ontstekingsprocessen. Het menselijk immuunsysteem maakt lichaamsvreemde elementen zoals bacteriën of virussen onschadelijk. Het gaat om een complex samenspel tussen verschillende types witte bloedcellen en ontstekingsbevorderende eiwitten. Biologicals kunnen in dit samenspel ingrijpen en zo ontstekingen krachtig en snel onderdrukken. Sommige richten zich op het remmen of uitschakelen van de verantwoordelijke witte bloedcellen, andere op de ontstekings-eiwitten van het immuunsysteem. Ze behoren daarom tot de ‘**immunomodulatoren**’, geneesmiddelen die ingrijpen in het immuunsysteem.

*Meer weten?*

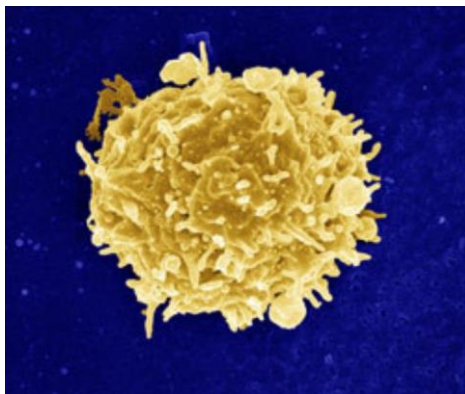
*Via volgende link kan je een begrijpelijk filmpje over anti-TNF bekijken (Nederlands):*  
<http://www.youtube.com/watch?v=tFD4Nj2Wbt8&context=C3bb3ea4ADOEgsToPDskLYKFcS3td9EolRtxZ3AAIT>

*Het VIB (Vlaams Instituut voor Biotechnologie) stelde een uitgebreide brochure samen over biotechnologie in de geneeskunde:*  
[http://www.vib.be/nl/educatie/Documents/VIB\\_Brochure\\_Gezondheid.pdf](http://www.vib.be/nl/educatie/Documents/VIB_Brochure_Gezondheid.pdf)

## Afweercellen en boodschapperstofjes

Ondanks het feit dat het afweersysteem een ontzettend ingewikkeld systeem is, zijn onderzoekers er achter gekomen dat in elk geval twee soorten cellen heel belangrijk zijn om ons afweersysteem goed te laten functioneren: de B-cellen en de T-cellen. T-cellen zorgen er voor dat (lichaamsvreemde) ziekteverwerkers in ons lichaam worden onderschept, terwijl B-cellen antistoffen tegen de indringers kunnen maken. Naast deze twee cellen heeft ons lichaam ook de beschikking over speciale eiwitten die er voor zorgen dat onze afweercellen goed met elkaar kunnen communiceren. Deze eiwitten worden **cytokines** genoemd. Sommige cytokines kunnen de ontsteking erger maken, andere cytokines remmen ze daarentegen af. Voorbeelden van cytokines die de ontsteking erger maken zijn TNF (tumor necrosis factor), IL-1 (interleukine 1), IL-6 (interleukine 6) en IL-17A (interleukine 17A).

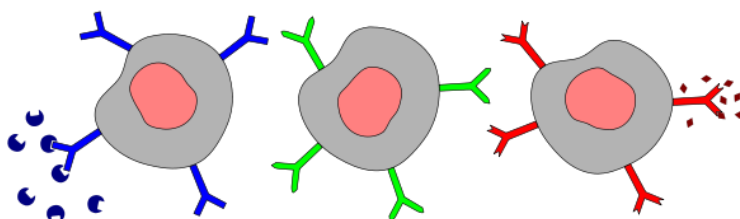
T-cel



Eens de onderzoekers hadden begrepen welke belangrijke rol deze **boodschapperstofjes** spelen, werden geneesmiddelen ontwikkeld om hen af te remmen en te blokkeren, zodat de ontstekingen werden afgeremd of zelfs stopgezet. Deze nieuwe, revolutionaire generatie middelen kregen de naam '**biologicals**'.

De namen van veel biologicals eindigen op -ab. Dit komt van het Engelse 'antibody', antilichaam. Biologicals zijn dus vaak '**antistoffen**', stoffen die het afweersysteem aanmaakt om ziekteverwekkers te bestrijden. Ze zijn specifiek gericht tegen één bepaalde schakel in het biochemisch proces van het menselijk organisme en bestaan uit **natuurlijke eiwitten**. Deze eiwitten zijn gevoelig voor afbraak in het maag-darmkanaal en worden daarom gewoonlijk toegediend via **onderhuidse injecties** of een **infuus (baxter)**.

Anti-TNF medicatie, ook wel TNF-alfa-remmers genoemd, is één van de gekendste en oudste klassen van biologische geneesmiddelen. Er zijn ook remmers van andere cytokines bv interleukines op de markt gekomen, de meest recente zijn remmers van interleukine (IL)-17.



Verschillende soorten B-cellen

Meer weten?

Via deze links kan je school-TV-filmpjes bekijken over het afweersysteem, antistoffen en B- en T-cellen:

[http://www.schooltv.nl/beel/dbank/clip/20051109\\_immuumsysteem03](http://www.schooltv.nl/beel/dbank/clip/20051109_immuumsysteem03)

[http://www.schooltv.nl/beel/dbank/clip/20051109\\_infectie01](http://www.schooltv.nl/beel/dbank/clip/20051109_infectie01)

[http://www.schooltv.nl/beel/dbank/clip/20051109\\_immuumsysteem02](http://www.schooltv.nl/beel/dbank/clip/20051109_immuumsysteem02)

#### 4. WANNEER KAN MET EEN BEHANDELING GESTART WORDEN? STEEDS EEN PERSOONLIJKE AANPAK EN ONDER STRENGE VOORWAARDEN

##### De behandeling van RA-patiënten

De reumatoloog start meestal met een behandeling met DMARD's (Disease-modifying anti-rheumatic drugs), die de gewrichtsontstekingen verminderen. Bekend voorbeeld: methotrexaat (Ledertrexate®), afgekort MTX dat toegediend wordt aan +/- 85% van de RA-patiënten. De huidige aanbevelingen pleiten voor een vroegtijdige en intensieve aanpak met als doel een zo laag mogelijke ziekteactiviteit te bereiken binnen de eerste 3 à 6 maanden en dus een zo snel mogelijke klinische en biologische remissie. Dit wil zeggen dat de ziekte niet meer actief lijkt.

Naar schatting 80% van de patiënten is hiermee goed geholpen. De pijn en zwellingen nemen af, maar de behandeling met MTX stopt de aantasting van de gewrichten op lange termijn niet altijd, ze vertraagt deze enkel. Anders gezegd, zelfs bij een symptomatische goede behandeling en een tevreden patiënt die geen pijn meer lijdt, gaat de botaantasting soms sluipend verder.

De resterende RA-patiënten in België (naar schatting 10.000) krijgen biologicals toegediend (anti-TNF en andere klassen). Radiografie toont aan dat de botaftakeling bij behandeling met biologicals in combinatie met MTX veel langzamer gaat of zelfs bijna volledig kan worden gestopt, maar niet altijd.

Sinds 2018 is een nieuwe klasse DMARD's beschikbaar voor RA-patiënten: de tsDMARD's (targeted synthetic DMARD's). Meer info in hoofdstuk 9 van dit dossier en in de speciale brochure van ReumaNet over deze nieuwe behandelingswijze, de JAK-remmers. Ze kan gratis worden gedownload via de website van ReumaNet.

##### De behandeling van SpA-patiënten (AS en PsA)

De strategie die de reumatoloog kiest hangt af van de specifieke aandoeningen. Bij AS-patiënten en patiënten met niet-radiografische axiale SpA, een voorloper van AS, start de reumatoloog meestal met een behandeling met ontstekingsremmers: NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) en/of DMARD's. Er zijn ongeveer 15.000 Belgische SA-patiënten bekend bij de reumatoloog, waarvan 80% goed reageert op deze medicatie. Voor de resterende 20% zijn diverse anti-TNF en andere biologicals (anti-interleukines) voorhanden. Het is onduidelijk of de behandeling met biologische medicijnen de structurele schade tegenhoudt, zoals bij RA. Bewegen blijft dan ook van uitzonderlijk belang.

Bij PsA, een vorm van SpA die typisch voorkomt bij patiënten met de huidziekte psoriasis, wordt initieel ook vaak voor een behandeling met NSAIDS gekozen. Een groot deel van de patiënten heeft reeds van bij de diagnose nood aan behandeling met DMARDS

*Meer weten?*

DMARDS's  
<http://nl.wikipedia.org/wiki/DMARD>

De EULAR aanbevelingen over de behandeling van RA vind je hier: (Engels)  
<https://ard.bmj.com/content/73/3/492>

Op de website van ReumaNet vind je de EULAR update over het gebruik van DMARDS in verstaanbare taal (Nederlands):  
[http://www.reumanet.be/site/default/files/Advies%20over%20het%20gebruik%20van%20DMARDS%20bij%20ORA\\_0.pdf](http://www.reumanet.be/site/default/files/Advies%20over%20het%20gebruik%20van%20DMARDS%20bij%20ORA_0.pdf)

De dienst Reumatologie van UZ Leuven deed samen met andere centra onderzoek naar de beste resultaten in de behandeling van RA-patiënten: Het CareRAonderzoek kreeg internationale aandacht. Meer info:  
<https://www.uzleuven.be/carrera>

NSAID  
<http://nl.wikipedia.org/wiki/NSAID>

De EULAR aanbevelingen over de behandeling van AS vind je hier:  
<http://ard.bmj.com/content/70/6/896.full>

(methotrexaat, sulfasalazine of leflunomide). De ernst van PsA verschilt sterk: voor meer dan een kwart van de patiënten zal er nood zijn aan een meer specifieke therapie. Ook hier zijn verschillende biologicals voorhanden (anti-TNF, maar ook anti-IL12/23 en anti-IL17). Daarnaast wordt ook gebruik gemaakt van een nieuwe type DMARD, apremilast. De behandeling wordt vaak niet enkel bepaald door de ernst van de gewrichtsaandoeningen. Bij de keuze speelt ook de ernst van psoriasis vaak een rol. Sommige patiënten hebben een klinisch beeld dat nauw aansluit bij AS en worden dan op een gelijkaardige manier behandeld. De nieuwe therapieën hebben het verloop van PsA fundamenteel veranderd: bij een groot aantal patiënten is er een uitstekende controle van zowel gewrichts- als huidlast en kan eventuele gewrichtsschade worden voorkomen.

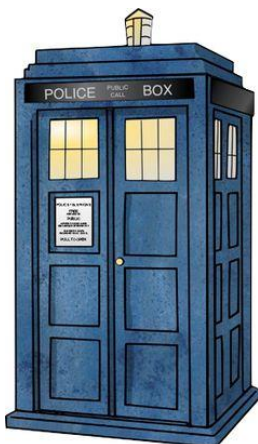
## Strengere voorwaarden

In België behoren de biologicals tot de zogenoemde 'hoofdstuk IV' geneesmiddelen en zijn ze bijgevolg gebonden aan uiterst strenge voorwaarden van terugbetaling. Zo mag de behandeling enkel door een reumatoloog worden voorgeschreven die eerst dient na te gaan of de patiënt voldoet aan de criteria voor terugbetaling. Dit gebeurt op basis van een aantal testen en onderzoeken die het ziekteniveau bepalen (zie verder bij hoofdstuk 6 -meten is weten).

De **adviserend arts** van het ziekenfonds geeft daarna al dan niet een toelating voor een behandelingsperiode van 4, 6 of 12 maanden. Daarna volgt opnieuw een evaluatie bij de reumatoloog. Als daarbij voldoende resultaat kan aangetoond worden, volgt een verlenging van de behandeling telkens voor 1 jaar.

Belangrijk om te weten is dat een anti-TNF behandeling slechts kan opgestart worden **na falen** van 2 verschillende DMARD-behandelingen, (waaronder methotrexaat) bij RA-patiënten, na 2 falende NSAID-behandelingen bij SA-patiënten of na falen van methotrexaat bij PsA-patiënten..

De reumatologen gebruiken sinds april 2015 een nieuw elektronisch systeem voor de terugbetaling van de behandeling met biologicals voor RA-patiënten: **TARDIS** (Tool for Administrative Reimbursement Drug Information Sharing). Via TARDIS is het mogelijk om patiëntengegevens in het kader van bepaalde aandoeningen in te voeren, gecombineerd met een online aanvraag voor een vergoeding voor behandelingen met geneesmiddelen. In de toekomst zal het systeem ook naar andere aandoeningen kunnen worden uitgebreid.



Meer weten?

RIZIV: hoofdstuk IV regeling:  
<http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/hoofdstukken/Paginas/terugbetaling-specialiteiten-hoofdstukiv.aspx#.V4Y0GyPr1qY>

RIZIV: info over TARDIS:  
<http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/hoofdstukken/Paginas/tardis-online-vergoeding.aspx#.V4Y34yPr1qY>

## 5. HOE WORDT HET EFFECT VAN EEN BEHANDELING GEËVALUEERD? METEN IS WETEN

In het vorige hoofdstuk werd het belang van een goede opvolging van de ziekte al aangehaald. Reumatoloog en patiënt werken dikwijls samen een plan uit waarin vooraf vastgelegde doelstellingen worden opgenomen om de ziekte onder controle te krijgen en te houden, bij voorkeur wordt gewerkt aan een remissie. Dit heet ‘**treat to target**’. In de reumatologie zijn verschillende instrumenten beschikbaar om een duidelijk overzicht te krijgen van het verloop van verschillende reumatische aandoeningen.

### RA-patiënten: DAS (disease activity score)

De DAS is een veelgebruikt meetinstrument dat niet enkel gebruikt wordt bij anti-TNF behandelingen, maar in het algemeen een goed beeld geeft van de **ziekteactiviteit** van RA-patiënten. Het werd door Nederlandse reumatologen ontwikkeld in de jaren tachtig, dus nog voor de komst van de biologicals. De DAS bestaat uit vier onderdelen: het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke gewrichten, de mening van de patiënt over zijn ziekteactiviteit en de ontstekingsparameters in het bloed. Hoe hoger de score, des te actiever is de ziekte. Omdat een actievere reuma meer schade zal veroorzaken, wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke waarde. Indien de score een bepaald niveau overschrijdt, zal de reumatoloog in overleg met de patiënt de behandeling aanpassen.

### AS-patiënten: ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

In de laatste jaren wordt bij SA-patiënten de vroegere meetmanier (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) steeds meer verlaten. BASDAI is de samenvatting van de klachten omtrent vermoeidheid, pijn (rug, heupen...) en ochtendstijfheid. Bij de recentere ASDAS wordt ook rekening gehouden met bepaalde bloedwaarden en is op die manier dus een objectievere manier om de ziekteactiviteit te meten.

### PsA-patiënten

De reumatoloog kan verschillende uitkomstmaten gebruiken. Vandaag is er vooral aandacht voor het bereiken van zogenaamde minimal disease activity, een score waarbij zowel met gewrichten als huid rekening wordt gehouden.

### Echografie

De laatste jaren maken steeds meer reumatologen ook gebruik van echografie om de diagnose te stellen en de invloed en werking van een behandeling op te volgen. Het is een verplicht onderdeel in de opleiding tot reumatoloog geworden. Erosies zijn vroeger zichtbaar via een echografie dan bijvoorbeeld met RX. Voor het berekenen van DAS of ASDAS worden geen beeldvormingstechnieken gebruikt, maar er zijn studies dat DAS remissie (klinisch) niet gelijk is aan een echo-remissie en dat hierdoor een grotere kans is op het ontwikkelen van gewrichtserosies.

*Meer weten?*

*Via deze website kan je zelf aan de slag:*

<http://www.das-score.nl/das28/nl/>

*Een bezoekje aan de app-store, leert je dat er ook al een aantal apps bestaan waarmee je zelf je ziekteactiviteit kan bijhouden.*

*Op deze Engelstalige website vind je een overzicht van bestaande apps per aandoening:*

<http://myhealthapps.net/>

*Je kan ook op papier aan de slag met de gezondheidspas:*

<http://www.reumanet.be/reuma-gezondheidspas>

*Op deze website kan je de ASDAS-test zelf afnemen:*

<https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/>

### Bijwerkingen en contra-indicaties

Omdat biologicals voorlopig nog niet in pilvorm bestaan en moeten worden geïnjecteerd, geeft dit soms klachten op de plaats van injectie: roodheid, zwelling, blauwe plekken, jeuk of pijn. De behandeling kan ook tot een grotere gevoeligheid voor infecties, zoals luchtwegen- en blaasinfecties leiden. Patiënten worden dan ook onderzocht op de aanwezigheid van bepaalde bacteriën (o.a. tuberculose) voor een biological-behandeling wordt opgestart. Naast deze ongunstige **bijwerkingen** blijkt anti-TNF alfa volgens recente studies echter ook een heel gunstige bijwerking te kunnen hebben: een aanzienlijk lager risico op hart- en herseninfarct. Mogelijk speelt de ontstekingsremmende werking van TNF-alfaremmers een rol. Een verminderde ontsteking verkleint het risico op diabetes en andere ontstekingsprocessen wat op zijn beurt mogelijk weer het risico op hartaanvallen en beroertes doet afnemen.

Meer weten?



FAGG

Op de website het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten vind je een databank met alle wetenschappelijke en publieksbijsluiters van de geneesmiddelen. Hier vind je een volledig overzicht van alle bijwerkingen  
[http://www.fagg-afmps.be/nl/info\\_patiënten/](http://www.fagg-afmps.be/nl/info_patiënten/)

Meer weten?

Bijwerkingencentrum Lareb is het Nederlandse meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen.. Op hun website vind je veel boeiende info over biologicals en hun bijwerkingen:

<https://www.lareb.nl/nl/>

### Traceerbaarheid

Met het oog op eventuele bijwerkingen of reacties is het belangrijk dat altijd kan nagegaan worden welk product elke individuele patiënt kreeg. Met de komst van de biosimilars (zie hoofdstuk 7) moet gezorgd worden dat in het patiëntendossier **niet enkel de actieve stof (INN) wordt vermeld maar ook de merknaam, de dosering, datum en batchnummer.**

### Een verhoogde kans op kanker bij anti-TNF medicatie?

De naam tumor-necrosefactor- $\alpha$  doet mensen vermoeden dat er een verband zou kunnen zijn tussen het onderdrukken van deze factor en een hoger risico op kanker. TNF-alfa gaat immers **tumorcellen** te lijf? Er zijn geen argumenten om te denken dat anti-TNF kan leiden tot een verhoogde kans op tumoren. De vrees dat een behandeling tegen TNF-alfa leidt tot een groter risico op kanker is na vijftien jaar praktijkervaring niet overtuigend aangetoond. Langdurig gebruik van anti-TNF zou een hoger risico op bepaalde vormen van kanker met zich meebrengen (lymfeklier- en huidkanker), maar de gegevens over het kankerrisico spreken elkaar soms tegen. Data uit sommige onderzoeken suggereren een verhoogd risico, vooral in de eerste maanden van de behandeling. Andere studies tonen aan dat reumapatiënten die worden behandeld met anti-TNF- $\alpha$  de eerste zes jaar geen hoger risico op het ontwikkelen van kanker hebben dan andere reumapatiënten.

In dit verband moet ook onthouden worden dat een RA-patiënt met blijvende ontstekingen die niet onder controle zijn of die niet behandeld worden, ook verhoogd vatbaar is voor infecties en een hoger risico heeft op lymfeklierkanker.

### Geneesmiddelenbewaking en veiligheid van de patiënt

Na de gebeurtenissen met de Softenon-kinderen ontstond wereldwijd het bewustzijn dat onverwachte bijwerkingen met geneesmiddelen mogelijk zijn en moeten opgevolgd worden. Momenteel zorgt de Belgische (via het FAGG, het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) en de Europese (via het EMA) wetgeving ervoor dat alle vergunningshouders (producenten van geneesmiddelen) een verantwoordelijke geneesmiddelenbewaking moeten



aanstellen. Ze moeten gedetailleerde verslagen registreren en bijhouden en zorgen voor een duidelijke communicatie over bijwerkingen naar zorgverleners en patiënten.

In meerdere landen houden ook de reumatologen nationale registers bij om een beter zicht te krijgen op eventuele nevenwerkingen. De patiënt speelt zelf echter ook een belangrijke rol door een goede opvolging van het voorgeschreven gebruik van de medicatie.

Sinds 2012 kan een patiënt ook zelf bijwerkingen melden aan het FAGG via dit speciaal [formulier](#) op hun website.

	<b>Formulier voor patiënten</b>
<b>VERTROUWELIJKE MELDING VAN EEN BIJWERKING VAN EEN GENEESMIDDEL</b>	
<b>1. Bijwerking</b>	
<b>Beschrijf de opgetreden bijwerking zo nauwkeurig mogelijk (vermeld alle klachten). Vermeld onder welke omstandigheden (? ■) de bijwerking optrad. Beschrijf de evolutie (? ■) ervan.</b> <hr/>	<b>Indien tests (? ■) werden uitgevoerd, vermeld welke alsook de resultaten ervan.</b> <hr/>

*Goed geneesmiddelen gebruik:*

- ✓ Lees de bijsluiter zorgvuldig voor het opstarten van het geneesmiddel en volg de aanwijzingen
- ✓ Neem voorzorgsmaatregelen, zoals vermeld in de bijsluiter
- ✓ Informeer vooraf over mogelijke bijwerkingen en/of interacties met andere medicatie of alcohol
- ✓ Neem nooit medicatie uit eigen initiatief of op raad van een kennis/vriend,...
- ✓ Volg altijd de aanbevelingen van je arts, apotheker (hoeveelheid, aantal dagen, tijd van inname,...)
- ✓ Overleg met je arts wanneer je vragen of bedenkingen hebt bij de behandeling
- ✓ Bewaar geneesmiddelen als aanbevolen en buiten het bereik van kinderen of huisdieren
- ✓ Bewaar geneesmiddelen zoals voorgeschreven (koel, donker,...)

## 6. WELKE BIOLOGISCHE MEDICATIE IS ER OP DE BELGISCHE MARKT? HET HUIDIGE GAMMA IS BREED

In België zijn meer dan tien **terugbetaalde** biologicals op de markt die ingezet kunnen worden bij de behandeling van de meest voorkomende reumatische aandoeningen. Er is weinig info over de criteria die reumatologen hanteren bij de keuze voor een bepaald product. In het ideale geval wordt rekening gehouden met de mening van de patiënt tijdens overleg met de arts. Er is een verschil in **manier** van **toediening** (inфуs, injecties) en **frequentie** van toedienen. Bij een intraveneus inфуs (baxter) is een daghospitalisatie noodzakelijk, subcutane of onderhuidse injecties kunnen door de patiënt zelf of door een thuisverpleegkundige worden toegediend.

Het verschil in financiële bijdrage van de patiënt tussen de verschillende producten is miniem (zie verder bij 'biologische medicatie en de sociale zekerheid').

70% van de patiënten reageert goed op een (eerste) behandeling biologicals, ongeacht de keuze van het product. Voor de 30% resterende patiënten is er momenteel geen enkel wetenschappelijk gegeven dat een voorkeur voor een ander middel uitspreekt.

Vooraleer een biological op de markt wordt toegelaten, wordt het onderworpen aan strenge tests, studies en onderzoeken, net zoals andere geneesmiddelen. Het duurt gemiddeld zo'n **13 jaar** vooraleer een middel na zijn ontdekking vrij en eventueel terugbetaald op de markt komt: van de ontdekking van een molecule over klinische studies tot de registratie, lancering en nadien ook de geneesmiddelenbewaking (zie onderstaand schema dat geldt voor alle geneesmiddelen, chemische én biologische). Hierbij valt te onthouden dat de Belgische procedure, na goedkeuring door EMA, langer is dan in de buurlanden: in sommige landen kan bij wijze van spreken het product reeds de volgende dag op de markt zijn, in België duurt het (theoretisch) na de goedkeuring nog ongeveer zes maanden, waar bovenop nog ongeveer twee maanden bijgeteld moeten worden voor de publicatie in het Staatsblad.

Meer weten?

BCFI

De website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)

is een uitgebreide bron van informatie over geneesmiddelen. Je kan er zoeken op stofnaam, merknaam of firmanaam.

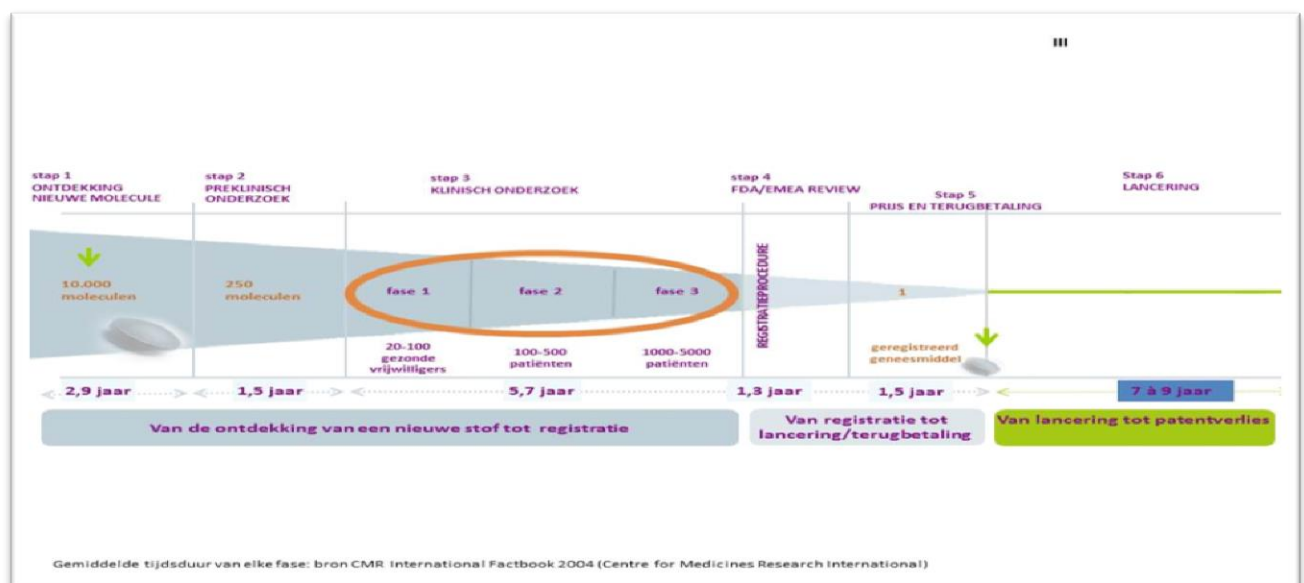
Op deze site vind je ook gegevens over prijzen, klassen (zie ook verder), beschikbare verpakkingen...

<http://www.bcfi.be/nl/start>

specifieke informatie over biologicals bij reuma:

<http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=12153>

Een boeiend filmpje van Explanía maakt de totale levensloop van een geneesmiddel duidelijk: <http://www.explanía.com/nl/kanalen/gezondheid/de-tail/hoe-ontstaan-nieuwe-geneesmiddelen>



De tabel hieronder toont een overzicht van de producten die momenteel op de Belgische markt verkrijgbaar zijn voor reumatische aandoeningen en die terugbetaald worden door het RIZIV.

De Belgische overheid neemt de beslissingen voor terugbetaling zelfstandig voor ons grondgebied via de [Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen](#) (CTG) van het RIZIV. Onder meer op basis van de therapeutische waarde en de prijs formuleert de commissie een advies aan de minister van Sociale Zaken. Die beslist uiteindelijk of een geneesmiddel al dan niet wordt terugbetaald.

Naam biological	Merknaam	Hoe werkt het?	Waar wordt het voor gebruikt bij reuma?	Hoe wordt het toegediend?	Wat is de dosis?
Adalimumab	Humira® (Abbvie)	TNF-alfaremmers	RA - SpA - PsA Juvéniele idiopathische artritis (jeugdreuma)	Onderhuidse injectie	Meestal eens per 2 weken
Certolizimab pegol	Cimzia® (UCB)	TNF-alfaremmers	RA – SA - PsA	Onderhuidse injectie	Meestal eens per 2 weken
Etanercept	Enbrel® (Pfizer) + biosimilar Benepali® (Biogen)	TNF-alfaremmers	RA SA PsA JIA (jeugdreuma)	Onderhuidse injectie	Meestal 1 of 2 x per week
Golimumab	Simponi® (MSD)	TNF-alfaremmers	RA SA PsA JIA (jeugdreuma)	Onderhuidse injectie	Meestal eens per maand 1
Infliximab	Remicade® (MSD) + biosimilars Remsima® (Mundipharma) Inflectra® (Hospira/Pfizer) Flixabi® (Biogen)	TNF-alfaremmers	RA SA Psa	Infuus (baxter)	Meestal eens per 8 weken
Abatacept	Orencia® (BMS)	T-cel remmer	RA JIA (jeugdreuma)	Infuus (baxter) of Onderhuidse injectie	Meestal eens per 28 dagen Meestal 1 of 2 x per week
Belimumab	Benlysta® (GSK)	B-cel remmer	SLE (Lupus)	Infuus (baxter)	Meestal eens per 4 weken
Rituximab	Mabthera® (Roche)	B-cel remmer	RA ANCA Vasculitis	Infuus (baxter)	Meestal 2 infusen met 2 weken tussentijd, elke 6-12 maanden.
Canakinumab	Ilaris® (Novartis)	Interleukine remmer	SJIA (systemische jeugdreuma)	Onderhuidse injectie	Meestal eens per 4 weken
Sarilumab	Kevzara® (Sanofi)	Interleukine remmer	RA	Onderhuidse injectie	Meestal eens per 2 weken
Secukinumab	Cosentyx® (Novartis)	Interleukine remmer	SA PsA	Onderhuidse injectie	Meestal eens per maand
Tocilizumab	RoActemra® (Roche)	Interleukine remmer	RA JIA (jeugdreuma)	Infuus (baxter) of Onderhuidse injectie	Meestal eens per 4 weken (2 weken bij kinderen) Meestal eens per week
Ustekinumab	Stelara® (Janssen-Cilag)	Interleukine remmer	PsA	Onderhuidse injectie	Meestal eens per 3 maand

## 7. WAT ZIJN BIOSIMILARS? EEN ACTUELE DISCUSSIE

Sommige van de bestaande biologicals voor reumatische aandoeningen zijn ondertussen lang genoeg op de markt om hun **patent** na 15 jaar te verliezen. Infiximab was in 2015 de eerste, gevolgd door etanercept. In de loop van 2018 volgt adalimumab en de volgende jaren zullen er nog veel volgen.

Net zoals bij de klassieke, chemische geneesmiddelen kan dan een “kopie” ontwikkeld worden. Bij biologicals zijn dat de zogenaamde ‘**biosimilars**’ of biosimilaire geneesmiddelen, gelijkend op de biologische referentie-geneesmiddelen. Met het specifiek productieproces van biologicals in het achterhoofd, zijn ze een apart hoofdstuk waard.

### Biosimilars: gelijkend maar niet gelijk

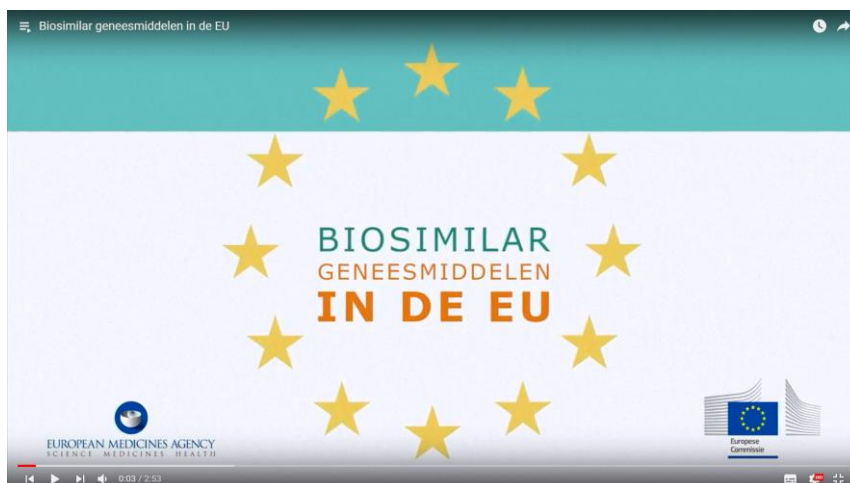
Het European Medicines Agency (EMA of Europees Geneesmiddelenagentschap) omschrijft een biosimilar als volgt:

*“Een biosimilar is een geneesmiddel dat zo is ontwikkeld dat het gelijkwaardig is met een bestaand biologisch geneesmiddel (het ‘referentiegeneesmiddel’). Biosimilars zijn niet hetzelfde als generieke geneesmiddelen, die een eenvoudiger chemische structuur hebben en worden beschouwd als identiek aan het referentiegeneesmiddel.*

*De werkzame stof van een biosimilar en die van het referentiegeneesmiddel is in wezen dezelfde biologische stof, hoewel er sprake kan zijn van kleine verschillen als gevolg van de complexe aard ervan en de gehanteerde productiemethoden. Evenals het referentiegeneesmiddel vertoont de biosimilar enige natuurlijke variabiliteit.*

*Een biosimilar wordt alleen **goedgekeurd** wanneer is aangetoond dat de **variabiliteit** ervan en de verschillen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel niet van invloed zijn op de veiligheid of de werkzaamheid ervan.”*

*Sinds september 2018, heeft EMA een Nederlandstalige video over biosimilars ter beschikking. Klik op de afbeelding om het te starten:*



*Meer weten?*

*Op de website van EMA is veel begrijpelijke informatie over dit onderwerp. EMA te vinden*

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda)

*De EMA brochure voor patiënten in het Nederlands (2016).*

[file:///D:/Downloads/NL%20Patient%20QA%20on%20Biosimilars%20Nov%202017%20FINAL%20for%20publication\\_rev.pdf](file:///D:/Downloads/NL%20Patient%20QA%20on%20Biosimilars%20Nov%202017%20FINAL%20for%20publication_rev.pdf)

*Europese wetgeving rond biosimilars:*

*Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2003/63/EC and Directive 2004/27/EC*

### Goedkeuring: wie reglementeert biosimilars?

De EU was de eerste regio in de wereld die een wettelijk en regulerend kader heeft opgezet voor biosimilars. De wet bepaalt dat biosimilars centraal worden beoordeeld door EMA, waarbij ze de algemene wetenschappelijke richtlijnen met betrekking tot biologische geneesmiddelen moeten volgen en aan dezelfde strenge regelgeving worden onderworpen als alle andere bio-farmaceutica. De Europese Commissie beslist over de goedkeuring van deze geneesmiddelen op basis van de wetenschappelijke adviezen van de EMA. De daaropvolgende handelsvergunning is geldig in alle lidstaten van de EU. De Belgische overheid neemt echter de beslissingen voor [terugbetaling](#) via de [Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen](#) (CTG) van het RIZIV. Onder meer op basis van de therapeutische waarde en de prijs formuleert de commissie een advies aan de minister van Sociale Zaken. Die beslist uiteindelijk of een geneesmiddel al dan niet wordt terugbetaald.

De eerste biosimilar werd reeds door de Europese Commissie goedgekeurd in 2006 (groeihormoon). Ze zijn dus niet nieuw. In maart 2018 zijn er al meer dan 40 goedgekeurde biosimilars in 15 biologische klassen in de EU en zijn er nog veel meer in ontwikkeling.

### Variabiliteit: wat betekent dit voor patiënten?

De werkzame stof van een biosimilar moet *similair* (vergelijkbaar) zijn aan de werkzame stof van het referentie-geneesmiddel, zowel op moleculair als op biologisch vlak. Maar beiden worden gemaakt uit complexe moleculen, gemaakt uit levende organismen. Deze complexiteit en de verschillen per productieproces (batch-to-batch) van de originele biologics leiden ook tot verschillende mate van biosimilariteit. De Europese Commissie stelt dat "[van een biosimilar ... en het referentiegeneesmiddel wordt verwacht dat zij dezelfde veiligheid en werkzaamheid](#)" hebben. Toch blijven er bezorgdheden over deze variabiliteit. Is er een mogelijk risico op verhoogde [immunogeniciteit](#) (= je lichaam maakt antistoffen zodat het medicijn niet meer werkt)? Zijn de nevenwerkingen gelijk, minder, anders?

*Meer weten?*

*De Initiatiefgroep Biosimilars Nederland heeft op zijn website informatie gebundeld over biosimilars: <https://www.biosimilars-nederland.nl/>*

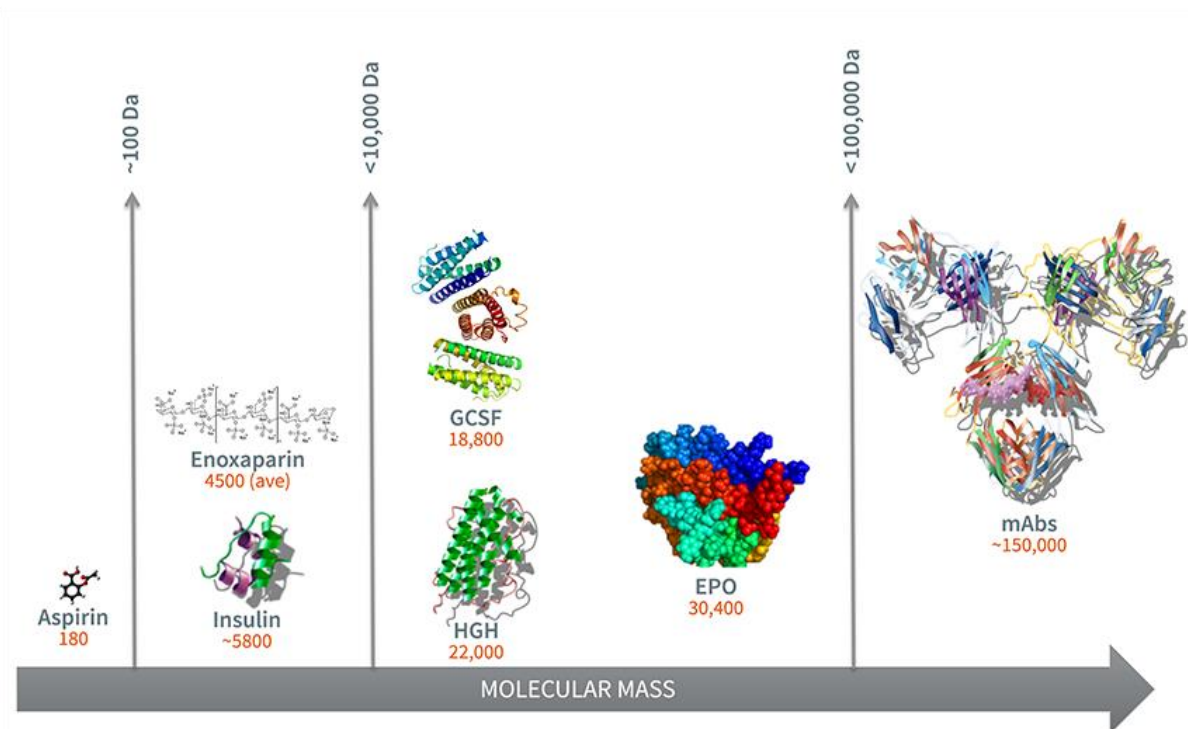
Zoals dit het geval is voor alle biologische geneesmiddelen, kunnen ook biosimilars immunogeen zijn, en dit kan een impact hebben op de veiligheid en de doeltreffendheid van het product. Het is echter moeilijk, zo niet onmogelijk om de potentiële immunogeniciteit te voorspellen op basis van niet-klinische studies.

### Wat is immunogeniciteit?

Immunogeniciteit is het vermogen van een bepaalde stof om een immunoreactie of afweerreactie in het lichaam van een mens of dier uit te lokken. Er is [gewenste](#) en [ongewenste](#) immunogeniciteit.

[Gewenste](#) immunogeniciteit wordt meestal gekoppeld aan vaccins, waarbij de injectie van een antigen (vaccin) een immunoreactie tegen een ziekteverwekker (virus, bacteriën ...) veroorzaakt, waardoor het lichaam beschermd wordt tegen die ziekte.

[Ongewenste](#) immunogeniciteit is een afweerreactie tegen een therapeutisch antigen (bv. recombinant eiwit of monoklonaal antilichaam). Deze reactie leidt tot de productie van anti-drug antilichamen (ADAs) die de therapeutische effecten van de behandeling stoppen en in zeldzame gevallen nadelige effecten (nevenwerkingen) veroorzaken.



Moleculaire massa van chemische geneesmiddelen (vb. Aspirine) in vergelijking met die van Biologicals (anti-TNF = mAbs) (GHG: groeihormoon - EPO: Erythropoiesis-stimulating agent - mAbs: monoclonal Antibodies) (Bron: Amgen Biologics)

### Is er een verschil in veiligheid tussen biologicals en biosimilars?

Ook op vlak van veiligheid stelt de Europese wetgeving dat van biologicals en biosimilars wordt verwacht dat ze even veilig zijn. De wet definieert verder dat uit studies moet blijken dat biosimilars vergelijkbaar zijn op vlak van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid (therapeutisch effect) ten opzichte van hun referentiegeneesmiddel en dat er geen significant klinisch verschil mag zijn met het referentiegeneesmiddel.

EMA heeft tot op heden [geen specifieke veiligheidskwesties](#) gemeld voor goedgekeurde biosimilars.

### Farmacovigilantie (Geneesmiddelenbewaking) : wie bewaakt biosimilars ?

Farmacovigilantie wordt gedefinieerd als “Geneesmiddelenbewaking om bijwerkingen van geneesmiddelen en problemen gerelateerd aan geneesmiddelen op te sporen, te beoordelen, te begrijpen en te voorkomen. Het gaat om aandacht voor de balans tussen de positieve effecten van geneesmiddelen en de nadelige neveneffecten (bijwerkingen).”

Zoals we al in het vorige hoofdstuk schreven, kunnen patiënten ook zelf rechtstreeks bij het FAGG nevenwerkingen melden. [Daarvoor moet de patiënt over alle informatie van het toegediende geneesmiddel beschikken](#): de handelsnaam, de internationale generieke benaming, de naam van de fabrikant en het lotnummer van de batch. De zorgverleners dienen deze gegevens in het patiëntendossier te vermelden. In het geval van biosimilars/biologicals moet gezorgd worden dat niet enkel de actieve stof (INN) wordt vermeld maar ook de merknaam. Op die manier kunnen eventuele bijwerkingen nauwgezet toegewezen worden aan de specifiek toegediende biosimilar/biological.

## Indrukwekkende pipeline

De farmaceutische sector beseft de enorme groeikansen in de markt van biologicals en biosimilars. Tegen 2020 zouden biologische geneesmiddelen naar schatting **een derde** van de totale wereldwijde uitgaven aan geneesmiddelen uitmaken. Alle grote farmabedrijven zetten dan ook volop in op de ontwikkeling van nieuwe biologicals en vooral nieuwe biosimilars.

Als voorbeeld: de onderstaande lijst geeft info over de biosimilars in ontwikkeling, enkel voor adalimumab (Humira®) dat in 2018 zijn patent verliest.

BIOSIMILAR PRODUCT	MARKETER	LAUNCH YEAR
AMGEVITA/ SOLYMBIC	Amgen	2018
CYLTEZO	Boehringer Ingelheim	2018
GP2017	Sandoz	2018
FKB327	Fujifilm Kyowa Kirin Biologics	2018
M923	Momenta	2019
MSB11022	Fresenius Kabi	2019
PF-06410293	Pfizer	2019
MYL-1401O	Mylan	2019
CHS-1420	Coherus BioSciences	2019
ONS-3010	Oncobiologics	2019

Source: Decision Resources Group<sup>1</sup>

## Waarom het gebruik van biosimilars stimuleren?

Net zoals generische geneesmiddelen, kunnen biosimilars goedkoper zijn dan hun origineel. In een tijd waar de druk op de uitgaven in de gezondheidszorg groot is, kunnen ze dus bijdragen aan de beheersing van de kosten. In dat opzicht is het begrijpelijk dat de overheid het voorschrijfgedrag van de artsen wil beïnvloeden. Voor de patiënt zelf is er geen verschil in prijs (zie volgend hoofdstuk).

Het gebruik van biosimilars was in België niet echt populair te noemen, zeker niet in vergelijking met andere Europese landen. Voor de komst van de eerste biosimilars in de reumatologie, blijkt dat in België het potentieel van de biosimilars sterk werd onderbenut: waar in de EU bijvoorbeeld het gemiddelde marktaandeel van de biosimilar EPO 43 % en van de biosimilar filgrastim (groeihormoon) 81 % is, bedroeg dit percentage in België echter respectievelijk 0% en 2%.

Om het gebruik van biosimilaire geneesmiddelen in België te stimuleren heeft de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid begin 2016 een **convenant 'Doorstart voor biosimilaire geneesmiddelen in België'** gesloten met alle belanghebbende partijen, waaronder de verenigingen van ziekenhuizen, artsen-specialisten, ziekenhuisapothekers en farmaceutische industrie.

Het stimuleren van het gebruik van biosimilars moet er voor zorgen dat deze geneesmiddelen op korte en vooral op lange termijn beschikbaar worden en blijven in België. De besparingen die het

### Meer weten?

Op de EMA-website kan je steeds de recente lijst vinden met goedgekeurde biosimilars in de EU  
[https://www.ema.europa.eu/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar](https://www.ema.europa.eu/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar)

gebruik van biosimilars kunnen opleveren, kunnen vervolgens geheel of gedeeltelijk worden aangewend om te investeren in onderzoek en ontwikkeling naar innovatieve therapieën.

Jammer genoeg worden patiënten niet betrokken of gehoord in de besprekingen of evaluaties van de convenant. ReumaNet vroeg aan de minister om onze mening mee op te nemen in de discussie. Het is immers logisch dat de gebruikers ook een stem hebben in de besluiten.

Het convenant is ondertussen meer dan twee jaar oud en werd al een aantal keer geëvalueerd: uit de huidige cijfers blijkt dat de opname hoger ligt dan de vooropgestelde resultaten. Het gebruik van Infliximab “overall” dus niet alleen voor reumatologie en niet alleen voor nieuwe patiënten geeft nu een uptake van ongeveer 30% voor de biosimilars. Dit komt vooral door de wettelijke “publieke tendering” van de ziekenhuizen (zie verder).

*Meer weten?*

*Lees hier meer over de convenant:*

<http://www.inami.fgov.be/nl/themes/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/geneesmiddel-voorschrijven/Paginas/biosimilaire-geneesmiddelen.aspx#.V5XtuyPr1qZ>

*Meer weten?*

*Het volledige rapport vind je hier:*

[http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/item\\_detail.cfm?id=9146](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/item_detail.cfm?id=9146)

Quintiles-IMS deed in opdracht van de Europese Commissie onderzoek naar het gebruik van biosimilars in de EU en hun impact op de markt in de verschillende lidstaten. In het voorjaar 2017 werden de resultaten gepubliceerd. Ze kwamen tot vier bevindingen:

- de komst van biosimilars moedigt de prijscompetitie aan, maar veel kortingen zijn niet zichtbaar (bv. bij ziekenhuistenders, zie verder)
- prijsdalingen van het origineel product en bijgevolg het kleine(re) prijsverschil met zijn biosimilars, zorgen voor een beperkte marktpenetratie van deze biosimilar (=de mate waarin een product of dienst door potentiële klanten bekend is en/of gebruikt wordt).
- de eerste biosim op de markt van een bepaald product heeft een duidelijk voordeel op de tweede, derde en volgende.
- biosimilars kunnen zorgen voor grotere markttoegang voor patiënten.

Hun conclusie was verder dat de Europese markt zeer verscheiden is. Er zijn (grote) verschillen tussen de verschillende landen op gebied van gebruik van producten, hun therapeutische gebieden, hun prijs, ...

Hun opname cijfers van 2016 over België in vergelijking met andere Europese landen tonen dat België zich nu qua besparingen in de middenmoot bevindt.



## Verplichte prijsdalingen van geneesmiddelen

De lage opname van biosimilars in België was deels te wijten aan het unieke Belgische concept dat niet bestaat in andere EU landen. In België komt namelijk door verplichte en vrijwillige prijsdalingen tijdens en bij afloop van het patent van de originele biological, de prijs van biosimilar soms op een gelijkaardig niveau als het origineel product. De besparingsinspanning wordt op die manier door zowel de biological als zijn biosimilar gerealiseerd.

## Kan er veilig worden omgeschakeld?

Kan een patiënt zonder enig probleem op een biosimilar van zijn product worden gezet? We lezen dat EMA uitgaat van eenzelfde veiligheid en efficiëntie tussen beiden producten. Toch blijkt uit het onderzoek van KCE in 2012 dat artsen twijfelen. Wat zijn de huidige gegevens?

Op dit moment zijn de biosimilars van Infliximab zo'n drie jaar op de markt. De huidige onderzoeksgegevens van deze periode over patiënten die een switch van origineel naar biosimilaire product doormaakten, tonen **geen significante problemen** aan. Beide producten tonen in de beschikbare resultaten een **vergelijkbare efficiëntie en veiligheid**.



Apotheker en promovendus Liese Barbier van de Katholieke Universiteit van Leuven (België) heeft veel (literatuur)onderzoek verricht naar biosimilars. Zij gaf op het Derde Nationaal Biosimilar Symposium in april 2018 in Rotterdam een overzicht van patiëntonderzoeken naar overstappen, en welke lessen er te trekken zijn uit trials en registers.

“To switch or not to switch? That is the biosimilar question.” Hiermee vat Liese Barbier de meest belangrijke vraag van artsen en regelgevers samen: “is patiënten overzetten van een originator naar een biosimilar toelaatbaar?” “Met de komst van meer wetenschappelijk onderzoek verandert de houding van medische beroepsorganisaties en regelgevers, en kiezen meer en meer ziekenhuizen dan ook voor transitie.”

Het wetenschappelijk onderzoek laat zien dat er geen signalen zijn dat overstappen van een referentieproduct naar een biosimilar veiligheidsissues geeft of leidt tot een verminderde werkzaamheid. Barbier concludeert dit op basis van een uitgebreide literatuurstudie. “Hierin hebben we data vergeleken uit 109 klinische trials, registers en real world-studies waarbij in totaal 15.248 patiënten zijn overgestapt. De studies zijn beschikbaar voor verschillende ziekte-indicaties en klassen, waaronder ook tnf-alfaremmers en monoklonale antilichamen in oncologie.”

Wel tekent Barbier aan dat de huidige studies begrenzingen hebben. “Veel trials zijn onvoldoende sensitief, bijvoorbeeld door een te kleine groep of te korte follow-up, om verschillen in effectiviteit of zeldzame bijwerkingen aan te tonen. Registers en studies zonder controle-arm geven beperkt bewijs en er zijn weinig data over meervoudig overstappen.”

Ook al is er geen bewijs dat overstappen tot veiligheidsrisico's leidt, tegelijkertijd is niet elk risico uit te sluiten. Barbier: “De vraag is dan of er meer data nodig zijn of dat we het bewijs moeten accepteren dat er geen aanwijzingen zijn voor een bepaald risico. Je kan ook een onrealistische bewijslast vragen. Belangrijk is om in te zetten op farmacovigilantie en traceerbaarheid bij overstappen – maar dit geldt voor alle biologicals en niet alleen voor biosimilars.”

Bron: <https://www.biosimilars-nederland.nl/> - mei 2018

Het meest recente standpunt van de [Koninklijke Belgische Vereniging voor Reumatologie](#) (KBVR, de vakvereniging van reumatologen) komt uit september 2015. Dit zijn hun stellingen:



- Eens goedgekeurd, moet de veiligheid van biosimilars continue worden gemonitord.
- Biosimilars kunnen immunogeen zijn. Dit kan een invloed hebben op veiligheid en efficiëntie. Waakzaamheid en opvolging van grote patiëntengroepen op lange termijn is nodig.
- Een specifieke identificatie van biotechnologische producten is belangrijk zodat nevenwerkingen goed gemeld kunnen worden.
- Switchen van een biological naar een biosimilar of vice versa is niet evident en is een andere kwestie dan een nieuwe patiënt opstarten op een dergelijk middel.
- Biologische medicijnen zijn in het algemeen niet uitwisselbaar, gezien hun complexiteit. Een voorschrift op stofnaam is daarom niet aanbevolen. Als de arts wenst te switchen moet hij de patiënt goed opvolgen.

Verder zijn de Belgische reumatologen nog van mening dat patiënten waarvan de ziekte met de huidige behandeling goed onder controle is, niet mogen verplicht worden te veranderen, enkel om budgettaire redenen. Elke individuele patiënt kan immers anders reageren op eenzelfde product. De reumatoloog moet altijd de beste keuze kunnen maken, in overeenstemming met elke individuele patiënt. De KBVR vindt het echter ook een belangrijke verantwoordelijkheid van haar leden om de kostprijs van biologische medicatie altijd in gedachten te houden opdat een optimale zorg voor zoveel mogelijk patiënten gewaarborgd blijft.

In België past het FAGG zijn standpunt over biosimilars op zijn website regelmatig aan, gezien de snelle ontwikkelingen en bevindingen. Onderstaande zinnen zijn daarin het vermelden waard:

*Biosimilars kunnen niet goedgekeurd worden indien een verhoogd risico op immunogeniciteit werd waargenomen.*

*Omdat een biosimilar enkel wordt goedgekeurd wanneer deze hetzelfde veiligheids- en doeltreffendheidsprofiel heeft als het referentieproduct, worden er geen relevante verschillen verwacht in de behandeling bij het overschakelen van het referentieproduct naar zijn biosimilar (of vice versa).*

*Substitutie (overschakelen van een specialiteit op voorschrift naar een andere specialiteit door de apotheker, zonder consultatie van de behandelende arts) is in België niet toegestaan wat betreft biologische geneesmiddelen (inclusief biosimilars).*

De volledige tekst van het FAGG vind je hier:

[http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures\\_vhb/Registratie\\_procedures/Biosimilars](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/Registratie_procedures/Biosimilars)



## Verplichte switch? Wisselen tussen verschillende producten? Heb ik als patiënt de keuze?

### 900 patiënten van biological naar biosimilar

*De Sint Maartenskliniek is het eerste ziekenhuis in Nederland dat ervoor kiest om een grote groep patiënten in één keer over te zetten van een biological naar een biosimilar. Dit pakken zij zorgvuldig op. Zo zullen zij deze patiënten ook monitoren via onderzoek.*

*Bron: Reumafonds, 16 juni 2016*

Ook in België zijn er meer en meer ziekenhuizen die om budgettaire redenen kiezen voor de biosimilaire versie van Infliximab (zie ook volgend hoofdstuk). Het is van belang dat patiënten goed worden geïnformeerd door hun arts over de behandeling en de producten die ze krijgen. De uiteindelijke beslissing zou echter nooit enkel en alleen een kwestie van budget mogen zijn, maar altijd een weloverwogen keuze na een grondig overleg tussen arts en patiënt. Het is belangrijk dat de reumatoloog toelicht wat de verschillende mogelijkheden zijn en waarom hij voor een bepaalde behandeling voorstelt, rekening houdend met de voorkeuren van de patiënt.

Een mooi voorbeeld van overleg en goede informatiedoorstroming is de toolbox die het NVZA (Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers) in april 2017 opstelde voor een overschakeling van bio-origineel naar biosimilaire. Deze handleiding helpt het ziekenhuis of apotheker om de implementatie van biosimilars zorgvuldig en op transparante wijze toe te passen. Tevens geeft het handvaten voor een goede communicatie met de patiënt. Essentieel om biosimilars succesvol te implementeren.

Over uitwisselbaarheid tussen biosimilar en origineel, wat wil zeggen dat de patiënt de ene keer het origineel product krijgt dan weer de biosimilar en omgekeerd, is nog heel weinig geweten. In de volgende jaren zullen er meer gegevens beschikbaar worden. Dokter Angus Worthing, Amerikaanse reumatoloog verwoordde het in juni 2016 als volgt wanneer het gaat over 'interchangeability' (uitwisselbaarheid):

*“We weten momenteel niet wat er kan gebeuren wanneer er heen en weer gewisseld wordt tussen een biological en zijn biosimilar. Het zou kunnen dat de uitwisseling veilig en effectief is, op dezelfde manier dat iemand kan wisselen tussen een merkproduct en een generisch geneesmiddel bij de chemische, kleine molecule geneesmiddelen. Het zou echter ook kunnen dat iemand die wordt overgezet van het origineel naar een biosimilar immuun wordt voor de nieuwe biosimilar en, in het slechtste geval, ook immuun wordt voor de originele biological. Wat er voor zou kunnen zorgen dat het geneesmiddel niet werkt of zelfs allergische reacties uitlokt. Daarom is het zeer belangrijk dat we patiënten behoeden voor het verplicht uitwisselen tussen biological en biosimilar door verzekeringsmaatschappijen en payers (overheid).”*

(bron: ACR, press release: <http://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ArticleType/ArticleView/ArticleID/750>)

Het Amerikaanse FDA (Food & Drug Administratie) stelt duidelijk hogere eisen aan het verkrijgen van het label 'interchangeability' (uitwisselbaarheid) voor goedgekeurde biosimilars. Daarbij dient klinisch bewijsmateriaal voorgelegd te worden dat switchen (heen en weer) geen enkele impact heeft

---

op de veiligheid en werking. Dit illustreert dat er voldoende argumenten zijn om biosimilariteit niet automatisch gelijk te stellen aan volledige uitwisselbaarheid (bij patiënten onder therapie). Het ACR (American college of Rheumatology) wil samen met het FDA samenwerken aan verder onderzoek en het opstellen van richtlijnen. Ze zijn overtuigd dat een ruime beschikbaarheid van biosimilars voor reumatische aandoeningen onmisbaar is voor de toegankelijkheid van de patiënt en de betaalbaarheid van een goede zorg voor de patiënt. Hun persbericht hierover van mei 2017 vind je [hier](#).

### Investeren in reumazorg

Als afsluiter van dit hoofdstuk willen we graag een idee aanhalen van NRAS (De Engelse RA-Liga). Zij vinden dat de besparingen die de concurrentie tussen biosimilars en biologicals kunnen opleveren, opnieuw geïnvesteerd zouden moeten worden in de zorg voor mensen met een reumatische aandoening: aanwerven van een (extra) reumaverpleegkundige, uitgebreide informatiepakketten, ondersteuning van de patiëntenorganisaties en peer mentoring, opleiden en inzetten van patiënt experts, .... Er zijn tal van ideeën te bedenken die voor een nog [betere zorg kunnen leiden](#). Dit is dan ook een standpunt dat we graag onderschrijven en waarvan we hopen dat we in de nabije toekomst een aantal voorbeelden kunnen toevoegen.

## 8. WAT KOST/BAAT DE BEHANDELING? BIOLOGISCHE BEHANDELINGEN EN DE SOCIALE ZEKERHEID

Voor alle reuma-biologicals samen gaf het RIZIV in 2014 ongeveer **388 miljoen Euro** uit (voor alle indicaties samen, ook niet-reumatische aandoeningen zoals de Ziekte van Crohn). De jaarlijkse groei van de verkoop (uitgaven RIZIV) van anti TNF als klasse wordt geschat op gemiddeld 5% (ziekenhuizen) à 10% (apotheek) voor de laatste 5 jaar.

Als voorbeeld vind je in de onderstaande tabel de Top 5 in de uitgaven voor de ambulante sector (= buiten het ziekenhuis) op vlak van werkzame bestanddelen. De cijfers zijn van 2010 en 2015. Telkens **twee van de vijf** producten zijn biologische medicijnen die ook worden ingezet voor reumatische aandoeningen. De hoge bedragen worden niet zozeer bepaald door een groot aantal patiënten, maar vooral door de hoge kostprijs per patiënt (zie ook de tabellen op de volgende bladzijden). Biologische reumamedicatie die via een infuus in het ziekenhuis wordt toegediend werd niet opgenomen in de tabel op deze bladzijde.

### 2010

Plaats netto-bedrag 2010	Werkzaam bestanddeel	Netto-bedrag 2010	Aantal patiënten 2010	Gemiddelde jaarlijkse toename nettobedrag 2005 - 2010	Jaar van de eerste vergoeding van het werkzaam bestanddeel	1ste jaar van verschijning in de TOP 25
1	ATORVASTATINE	113.967.263	298.389	4.723.171	1998	1999
2	<b>ADALIMUMAB</b>	<b>88.804.391</b>	<b>8.500</b>	<b>14.771.639</b>	<b>2004</b>	<b>2006</b>
3	ROSUVASTATINE	66.826.878	271.242	9.888.395	2003	2006
4	OMEPRAZOL	56.289.971	713.060	245.064	1989	1997(*)
5	<b>ETANERCEPT</b>	<b>55.092.083</b>	<b>5.638</b>	<b>5.221.389</b>	<b>2002</b>	<b>2005</b>

(Bron: RIZIV)

### 2015

Plaats netto-bedrag 2015	Werkzaam bestanddeel	Netto-bedrag 2015	Aantal patiënten 2015	Gemiddelde jaarlijkse toename nettobedrag 2010 - 2015	Jaar van de eerste vergoeding van het werkzaam bestanddeel	Eerste jaar van verschijnen in de TOP 25
1	<b>ADALIMUMAB</b>	<b>130.451.187</b>	<b>12.705</b>	<b>8.333.441</b>	<b>2004</b>	<b>2006</b>
2	<b>ETANERCEPT</b>	<b>72.604.037</b>	<b>7.223</b>	<b>3.505.957</b>	<b>2002</b>	<b>2005</b>
3	ROSUVASTATINE	68.541.353	294.009	343.911	2003	2006
4	PANTOPRAZOL	56.244.022	1.190.393	3.215.803	1997	2002
5	BLOEDSTOLLINGSFACTOR VIII (ANTIHEMOFILIEFACTOR A)	51.848.992	268	969.127	1980	2002

(Bron: RIZIV)

### Planning voor komende jaren

Ondanks de aanzienlijke jaarlijkse stijgingen in het verbruik, zijn er geen problemen voor de beschikbaarheid. De productie kan doorgaans de vraag naar de middelen volgen. Ondertussen is de RA-markt een **mature** markt. Dit wil zeggen dat patiënten die een biologisch medicijn nodig hebben, ook toegang hebben tot het middel. Bij SpA-patiënten ligt dit mogelijks anders omdat niet alle patiënten snel en tijdig worden doorverwezen naar de reumatoloog, maar dit staat los van productie en beschikbaarheid van geneesmiddelen.

### Terugbetaling

Alle geneesmiddelen worden ingedeeld in “vergoedingscategorieën”: A, B, C, Cs, Cx, Fa en Fb. Biologicals behoren tot de categorie B of Fb, wat inhoudt dat de gewoon verzekerde patiënt 25% van de kostprijs aan remgeld betaalt, met een maximum van **11,90** Euro/verpakking. Patiënten met een verhoogde tegemoetkoming betalen maximaal **7,90** Euro/verpakking. Deze kostprijs voor de patiënt is hetzelfde voor alle biologicals én biosimilars.

Voorbeeld (prijzen september 2017): Humira® kost 1.045,53 Euro per verpakking, Simponi® kost 1.058,52 Euro per verpakking, Enbrel® kost 830,64 Euro per verpakking en zijn biosimilar Benepali® kost 666,32 voor eenzelfde verpakking (goed voor een behandeling van 1 maand). Voor elk van deze producten betaalt de patiënt zelf een aandeel van **11,90** Euro.

### Weging op het budget

Een biologische behandeling heeft naast de kost, ook een aantal belangrijke baten, bovenop de therapeutische werking. Zo toont onderzoek bij RA-patiënten aan dat een behandeling met biologicals gunstige gevolgen heeft op de **tewerkstelling**. Onderzoekers hebben kunnen vaststellen dat tijdens het eerste jaar van behandeling met biologicals het aantal ziektedagen op een significante manier (van 41% tot 78%) vermindert, vergeleken met het jaar voordien. Bovendien zijn deze patiënten ook in staat om langer professioneel actief te blijven en om meer uren per week te presteren.

Andere studies tonen aan dat er een verband bestaat tussen een behandeling met biologische geneesmiddelen en een toename in de deelname aan het professionele leven gedurende 5 opeenvolgende jaren. Dit kan een belangrijk kostenvoordeel opleveren voor de patiënten zelf én voor de maatschappij in het algemeen.

Bovenstaande cijfers maken echter ook duidelijk dat de goede resultaten van een behandeling met biologicals toch een aanzienlijke impact hebben op de uitgaven van de sociale zekerheid. De overheid is zich hier van bewust: de uitgaven voor biologische medicatie moeten naar beneden als we de toegankelijkheid voor zoveel mogelijk patiënten willen behouden.

*Meer weten?*

RIZIV (Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering)

De website van het RIZIV biedt je o.a. informatie over de terugbetaling van de verschillende geneesmiddelen

<http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/default.aspx#.V7rEnPmLSUk>

en over hun impact op het budget:

<http://www.riziv.fgov.be/nl/statistieken/geneesmiddel/Paginas/default.aspx#.V7rFkPmLSUk>

Ook in andere landen probeert de overheid de kosten te drukken. Zo besliste de overheid in Nederland om de financiering van biologicals over te hevelen naar de ziekenhuizen. Dat betekent dat sinds 1 januari 2012 niet meer de apotheken maar de ziekenhuizen verantwoordelijk zijn voor het verstrekken van deze geneesmiddelen aan de patiënt. Dit zorgt voor een grotere **responsabilisering** van de voorschrijver, zeker nu van sommige biologicals ook al de biosimilaire versie beschikbaar is. In het vorig hoofdstuk haalden we al het voorbeeld aan van een ziekenhuis dat al zijn patiënten overschakelt op biosimilars. Daarnaast kunnen ziekenhuizen zo veel meer inkopen dan één apotheek (een apotheek heeft misschien maar twee mensen die een bepaald middel gebruiken) en krijgen ze korting op de aankoopprijs. Zo kan de overheid besparen op de totale kostprijs. Natuurlijk is de context in Nederland en de organisatie van hun gezondheidszorg niet te vergelijken met die van ons land, maar dit voorbeeld geeft wel aan dat niet alleen in België de kosten voor biologicals van dichterbij worden bekeken.

In België zijn de ziekenhuizen sinds 2017 verplicht om hun aankopen via aanbestedingen te organiseren. Een aanbesteding, ook wel **tender** genoemd, is de procedure waarbij een opdrachtgever (het ziekenhuis) bekendmaakt dat hij een opdracht wil laten uitvoeren en bedrijven vraagt om een offerte in te dienen. In die offertes staat onder andere welke prijs het bedrijf voor zijn product vraagt en onder welke voorwaarden. Op een vooraf bepaalde datum sluit de inschrijving en selecteert de opdrachtgever het bedrijf dat de opdracht krijgt, waarbij de goedkoopste offerte meestal de voorkeur krijgt. Het verlenen van de opdracht aan één van de bedrijven wordt gunning genoemd. Het doel van het aanbestedingsbeleid is tweeledig: zowel om concurrentie tussen de bedrijven (aanbieders) te stimuleren, als om alle geïnteresseerde partijen een gelijke kans te geven de opdracht te verkrijgen.

Europa heeft deze vorm van aankopen voor ziekenhuizen verplicht gemaakt. België is één van de laatste Europese landen om zijn wetgeving hierrond aan te passen. Sommige ziekenhuizen werken ook een gezamenlijk aankoopbeleid uit om nog gunstiger voorwaarden te verkrijgen.

Het blijft echter van groot belang dat de patiënt duidelijk geïnformeerd wordt over welk product hij in zijn ziekenhuis krijgt aangeboden.

*Prof. René Westhovens (reumatoloog KULeuven) schreef in de zomer van 2016 samen met Prof. Lieven Annemans (gezondheidseconoom, UGent) een interessant artikel over de **kostprijs van medicijnen voor behandeling van reumatische aandoeningen**. De Professoren geven in hun publicatie 7 principes mee over prijsbepaling die kunnen helpen om een betere reumazorg aan een lagere prijs te bekomen:*

- 1. De **prijs** van een product zou moeten **gebaseerd** zijn op de resultaten. Dit zou in de twee richtingen moeten kunnen: een medicijn met minder goede resultaten zou minder beloond worden en goede resultaten leveren een hogere prijs op.*
- 2. Als er **minder nood** is voor een bepaald middel (vb. patiënten zijn minder ernstig ziek) en er is tegelijk een verhoogde verkoop (vb. product wordt gebruikt voor verschillende aandoeningen), zou de **prijs** moeten **dalen**.*
- 3. De **prijs** van waardevolle medicijnen zou **lager** moeten zijn in landen of regio's die **minder rijk** zijn.*
- 4. De uitgaven kunnen verminderd worden door een **beter gebruik**. Extra onderzoek kan betere inzichten geven in bv. de manier en tijdstip van toedienen, de effecten op lange termijn of de mogelijkheden om de behandeling af te bouwen.*
- 5. **Nieuwe geneesmiddelen** die op de markt komen en die **geen extra voordeel** opleveren, zouden automatisch een **lagere prijs** dan de bestaande middelen moeten krijgen.*
- 6. De beschikbaarheid van **biosimilars** mag er niet toe leiden dat de **terugbetalingsvoorwaarden** versoepeld worden. Het kan niet de bedoeling zijn dat lagere prijzen zorgen voor een onnodig hoger gebruik zodat de uiteindelijke kost hoger wordt.*
- 7. Het onderzoek naar **biomarkers** die aantonen welke type van patiënt het best reageert op een bepaald middel, kan uitgebreid worden met **gezondheids-economische effecten**. Zo kan bv ook worden nagegaan bij welk type van patiënt er kan afgebouwd worden. Of welke behandeling of combinatie van middelen de beste resultaten oplevert, rekening houdend met de kostprijs.*

Het volledige artikel vind je hier: <http://rmdopen.bmj.com/content/2/2/e000259.full.pdf+html>

In de onderstaande tabellen is te lezen aan hoeveel patiënten biologische medicatie werd afgeleverd per provincie en hoeveel dit kost. Dit zijn recente gegevens (uit 2014 voor dagziekenhuizen en voor de andere uit 2015) en ze omvatten de kosten voor alle indicaties, dus ook die van niet-reumatische aandoeningen zoals de Ziekte van Crohn, psoriasis, ....

<b>ANTI-TNF (VOORGESCHREVEN DOOR REUMATOLOGEN EN NIET-REUMATOLOGEN) AFGELEVERD IN DAGZIEKENHUIZEN</b>					
<b>Anti-TNF - alle voorschrijvers</b>					
Provincie van het dagziekenhuis	Aantal patiënten	Kost RIZIV (in EUR)	Aantal verpakkingen	Ter info: aantal verzekerden bij ziekenfonds op 31 december 2014	Gemiddelde jaarlijkse kost per patiënt
Antwerpen	1.367	16.341.439	29.866	1.784.940	11.954
Brussel Hoofdstedelijk gewest	1.072	10.931.955	19.825	1.088.015	10.198
Henegouwen	697	7.924.738	14.375	1.310.774	11.370
Limburg	684	8.129.670	14.743	830.400	11.885
Luik	643	7.261.549	13.199	1.067.660	11.293
Luxemburg	75	870.320	1.611	221.477	11.604
Namen	231	2.400.117	4.335	483.860	10.390
Oost-Vlaanderen	1.231	15.647.331	28.670	1.470.869	12.711
Vlaams Brabant	740	9.164.814	16.628	1.091.918	12.385
Waals Brabant	49	548.899	996	385.385	11.202
West-Vlaanderen	975	10.947.722	19.909	1.174.763	11.228
Totaal	7.764	90.168.554	164.157	10.910.061	11.614

<b>ANTI-TNF AFGELEVERD IN AMBULANTE APOTHEEK</b>					
<b>Anti-TNF - alle voorschrijvers</b>					
Provincie van de patiënt	Aantal patiënten	Kost RIZIV (in EUR)	Aantal verpakkingen	Ter info: aantal verzekerden bij ziekenfonds op 31 december 2015	Gemiddelde jaarlijkse kost per patiënt
Antwerpen	3.297	34.712.154	33.595	1.794.879	10.528
Brussel Hoofdstedelijk gewest	1.482	14.397.608	14.085	1.095.032	9.715
Henegouwen	2.764	27.879.789	27.768	1.311.157	10.087
Limburg	2.462	25.839.943	24.711	834.632	10.496
Luik	2.430	24.195.485	23.541	1.070.290	9.957
Luxemburg	449	4.328.311	4.253	220.589	9.640
Namen	872	8.815.071	8.831	485.544	10.109
Oost-Vlaanderen	3.186	34.400.927	33.106	1.478.679	10.798
Vlaams Brabant	1.803	18.953.102	18.276	1.098.845	10.512
Waals Brabant	599	5.952.512	5.894	388.095	9.937
West-Vlaanderen	3.367	35.604.475	34.456	1.176.738	10.575
Totaal	22.711	235.079.377	228.516	10.954.480	10.351

<b>Anti-TNF - alleen reumatologen</b>					
Provincie van de patiënt	Aantal patiënten	Kost RIZIV (in EUR)	Aantal verpakkingen	Ter info: aantal verzekerden bij ziekenfonds op 31 december 2015	Gemiddelde jaarlijkse kost per patiënt
Antwerpen	2.170	22.673.084	22.000	1.794.879	10.448
Brussel Hoofdstedelijk gewest	1.073	10.216.865	10.005	1.095.032	9.522
Henegouwen	1.697	17.112.530	17.328	1.311.157	10.084
Limburg	1.620	16.714.003	15.909	834.632	10.317
Luik	1.470	14.524.034	14.112	1.070.290	9.880
Luxemburg	296	2.833.553	2.811	220.589	9.573
Namen	535	5.408.785	5.524	485.544	10.110
Oost-Vlaanderen	2.071	22.208.021	21.310	1.478.679	10.723
Vlaams Brabant	1.170	12.157.120	11.742	1.098.845	10.391
Waals Brabant	362	3.515.342	3.515	388.095	9.711
West-Vlaanderen	2.606	27.577.717	26.671	1.176.738	10.582
Totaal	15.070	154.941.053	150.927	10.954.480	10.281

Bron: RIZIV



### Uitgaven voor reumamiddelen 2006-2015 (alle indicaties samen)

sector	werkzaam bestanddeel	2006	2007	2008	2009	2010
<b>RIZIV-uitgaven (in EUR)</b>						
bij de apotheek	ABATACEPT					
	ETANERCEPT	33.538.207	38.357.819	46.642.451	51.233.086	55.074.254
	INFLIXIMAB					
	ADALIMUMAB	20.249.119	29.618.000	51.389.972	73.421.033	88.783.982
	CERTOLIZUMAB PEGOL					942.718
	GOLIMUMAB					2.361.248
	USTEKINUMAB					643.310
	TOCILIZUMAB					
<b>Totaal via apotheek</b>		<b>53.787.326</b>	<b>67.975.819</b>	<b>98.032.422</b>	<b>124.654.120</b>	<b>147.805.512</b>
in het ziekenhuis	RITUXIMAB	17.368.695	18.755.206	21.751.562	23.916.430	28.339.335
	ABATACEPT				1.183.589	3.679.189
	BELIMUMAB					
	ETANERCEPT	64.192	78.305	89.858	81.147	102.418
	INFLIXIMAB	43.820.378	53.972.520	64.500.062	71.685.333	79.446.263
	ADALIMUMAB	91.015	54.539	179.669	366.289	356.599
	CERTOLIZUMAB PEGOL					
	GOLIMUMAB					1.142
	USTEKINUMAB					6.780
	TOCILIZUMAB				790.547	4.709.940
<b>Totaal via ziekenhuis</b>		<b>61.344.280</b>	<b>72.860.570</b>	<b>86.521.151</b>	<b>98.023.334</b>	<b>116.641.666</b>
<b>Algemeen totaal</b>		<b>115.131.606</b>	<b>140.836.389</b>	<b>184.553.573</b>	<b>222.677.454</b>	<b>264.447.178</b>
sector	werkzaam bestanddeel	2011	2012	2013	2014	2015
<b>RIZIV-uitgaven (in EUR)</b>						
bij de apotheek	ABATACEPT			1.319.062	5.623.008	7.012.395
	ETANERCEPT	60.584.632	64.663.716	66.675.474	69.730.392	72.604.037
	INFLIXIMAB					
	ADALIMUMAB	97.638.087	107.015.240	112.334.783	123.654.444	130.451.187
	CERTOLIZUMAB PEGOL	3.520.579	4.755.416	6.130.387	6.926.944	10.321.737
	GOLIMUMAB	11.049.593	14.459.305	17.197.952	19.439.348	22.384.569
	USTEKINUMAB	4.993.903	6.419.736	9.164.684	12.194.258	16.880.604
	TOCILIZUMAB					3.333.631
<b>Totaal via apotheek</b>		<b>177.786.794</b>	<b>197.313.413</b>	<b>212.822.342</b>	<b>237.568.395</b>	<b>262.988.161</b>
in het ziekenhuis	RITUXIMAB	31.175.080	33.748.046	33.807.022	29.769.006	/
	ABATACEPT	5.526.879	7.150.094	7.624.169	5.632.548	/
	BELIMUMAB		62.311	294.552	369.569	/
	ETANERCEPT	127.549	145.610	160.668	150.851	/
	INFLIXIMAB	85.575.062	93.220.114	97.170.969	101.972.984	/
	ADALIMUMAB	351.766	377.797	372.197	460.289	/
	CERTOLIZUMAB PEGOL	2.006	8.022	3.008	12.444	/
	GOLIMUMAB		2.283		19.711	/
	USTEKINUMAB	27.134	24.377	53.629	33.905	/
	TOCILIZUMAB	6.131.787	8.390.984	10.234.324	11.644.979	/
<b>Totaal via ziekenhuis</b>		<b>128.917.263</b>	<b>143.129.638</b>	<b>149.720.539</b>	<b>150.066.286</b>	<b>/</b>
<b>Algemeen totaal</b>		<b>306.704.056</b>	<b>340.443.052</b>	<b>362.542.881</b>	<b>387.634.680</b>	

(Bron: RIZIV)

## 9. WAT BRENGT DE TOEKOMST? HOOPVOLLE INZICHTEN EN OPENSTAANDE VRAGEN

### Nieuwe producten en inzichten

Reumatologen vermoeden dat in de nabije toekomst en zelfs nu al, steeds meer specifieke behandelingen zullen opgestart worden, waarbij veel meer rekening gehouden wordt met de individuele situatie van de patiënt (de klachten, bloedtestgegevens, genetische factoren, hoe actief de ziekte is, ...). Zo hebben bijvoorbeeld sommige kinderen met reuma hoge koorts. Voor hen zal een andere behandeling worden opgestart dan voor kinderen die dit niet hebben. De reumatoloog is door deze (r)evolutie dan ook opnieuw het centrum van de behandeling geworden. De complexiteit van de behandeling vraagt immers om **werk op maat** van de patiënt.

In de huidige situatie gaat het niet meer om de vraag of biologicals moeten worden voorgeschreven, maar eerder om welke en op welk moment. De laatste jaren werd steeds duidelijker dat een agressieve vroege aanpak van de ziekte de beste resultaten boekt. Dat voorkomt schade en invaliditeit. In de praktijk wordt steeds eerst een klassieke behandeling uitgetoet. Indien na ongeveer een jaar dit niet het gewenste resultaat heeft, wordt een behandeling met biologicals opgestart.

Er lopen nu ook onderzoeken om na te gaan of je na het vroeg starten met een biological-behandeling op een later moment weer kan overgaan op een lichtere behandeling, zonder biologicals (zie verder). Als deze step down aanpak werkt, kan dat betekenen dat het uiteindelijke gebruik van biologicals lager uitvalt dan ze te reserveren tot laatste redmiddel. Verder wordt ook nagegaan in welke mate een behandeling zou kunnen afgebouwd worden bij patiënten in **remissie**.

*Meer weten?*

*ReumaNet werkt in samenwerking met het FWRO aan brochures over de meest gebruikelijk medicijnen voor reumatische aandoeningen. Hou de website in de gaten in 2019!*

### (Tijdelijk) Stoppen met biologicals?

Bij patiënten waarbij de ziekte gedurende langere tijd onder controle is (= vrijwel klachtenvrij) vraagt men zich dikwijls af of de basisbehandeling mag verminderd of gestopt worden. Het stoppen van de basisbehandeling kan een inflammatoire opstoot uitlokken, en een progressieve en trage vermindering van de basisbehandeling is daarom slechts te overwegen bij langdurige remissie (meer dan 6 maanden), en enkel in overleg met de reumatoloog en de patiënt. Het is in geen geval aan te raden om op eigen initiatief te stoppen. Mocht later een nieuwe opstart van de behandeling nodig zijn, kan het eerder onvoorbereid stoppen tot verminderde werkzaamheid leiden. Het afweersysteem maakt dan mogelijks antistoffen tegen de biologicals en door de vorming van antistoffen neemt de concentratie van de biological in het bloed af. Dit heet **immunogeniciteit**. (zie vroeger in dit dossier)



Reumatoloog dr. Tim Jansen van het UMC St Radboud in Nijmegen onderzocht de gevolgen van een mogelijke stopzetting van een anti-TNF behandeling bij RA patiënten. De studie heeft een Engelse naam: POEET (Potential Optimisation of Expediency and Effectiveness of TNF-blockers). Dit betekent dat gekeken werd of het gebruik van TNF-alfaremmers nog medisch effectief is en in het belang van de patiënt. In totaal werkten 50 ziekenhuizen in Nederland mee met de POEET-studie en duizend mensen die

het middel gebruiken werden ingeschakeld. Twee derden van de patiënten stopte met anti-TNF en ging verder met traditionele medicijnen. Een derde ging door met TNF-alfaremmers. Beide groepen werden regelmatig gecontroleerd, met onder andere echografisch onderzoek van de gewrichten en onderzoek van de bloedwaarden.

De **resultaten** werden in 2015 voorgesteld en stelden, samengevat, dat het bij 53% van de patiënten met een stabiele lage RA-activiteit mogelijk was te stoppen met de TNF-alfaremmers zonder nieuwe opstoot gedurende de periode van het onderzoek.

Een uitgebreid verslag van de resultaten vind je op de website van ZonMW via deze link: [http://mediator.zonmw.nl/mediator-15-januari-2016/gepast-gebruik-tnf-blokkers-bij-reuma/?utm\\_source=Nieuwsbrief&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=Mediator15&utm\\_content=TNF\\_blokkers&utm\\_term=Mediator/](http://mediator.zonmw.nl/mediator-15-januari-2016/gepast-gebruik-tnf-blokkers-bij-reuma/?utm_source=Nieuwsbrief&utm_medium=email&utm_campaign=Mediator15&utm_content=TNF_blokkers&utm_term=Mediator/)

Bij AS zijn de resultaten minder positief. Bij een overzichtsstudie kwamen de onderzoekers tot de conclusie dat er lage ziekteactiviteit kan blijven tijdens het langzaam afbouwen van anti-TNF-medicatie bij axiale spondylartritis en raden zij stoppen met de medicatie af.

### Tabletvorm

De huidige biologicals zijn antilichamen die de belangrijkste schakels in het ontstekingsproces aanpakken. Ze bestaan uit eiwitten en moeten daarom via een injectie of een infuus worden toegediend. Als je ze via een pil zou toedienen, komen ze niet heelhuids in het bloed terecht omdat ze worden afgebroken in het maag-darmkanaal. Ondertussen is echter ook bekend dat cytokineproductie wordt geactiveerd door een signaleiwit in de ontstekingscellen. Er zijn inmiddels kleine moleculen ontworpen die in staat zijn die activering te blokkeren. Als een behandeling met deze moleculen even goed blijkt te werken als het toedienen van de anti-TNF alfa of anti-interleukine, ligt de weg open naar een behandeling in pilvorm. Want deze kleinere moleculen kun je namelijk wel als tablet verwerken.



### Gentherapie

Als reumatoïde artritis, ondanks een behandeling met biologicals, toch in een aantal gewrichten actief blijft, zou een nieuw soort therapie een oplossing kunnen bieden: een lokale gen-therapie. Hierbij wordt een **stukje DNA** ingebracht in een cel van het aangetaste gewricht. Zo wordt een eiwit geproduceerd dat bijdraagt aan het remmen van de ontsteking. In 2017 is in Leiden een studie rond dit nieuwe medicijn bij patiënten opgestart, om de veiligheid aan te tonen en het eerste effect te bestuderen. Toch zal het nog jaren duren voor een dergelijke therapie beschikbaar is of terugbetaald wordt, mocht het onderzoek de effectiviteit en veiligheid aantonen.

### Veelvraten

Belgische wetenschappers haalden recent het nieuws met hun onderzoek rond **macrofagen** (Grieks voor 'veelvraten'). Dit type van witte bloedcellen valt lichaamsvreemde micro-organismen aan en ruimt schadelijke stoffen in ons lichaam op. Een onderzoeksteam van UGent heeft aangetoond dat deze macrofagen een bepalende rol kunnen spelen bij chronische peesontstekingen en onderzocht de mogelijkheid om ze te behandelen met JAK-inhibitoren. Voorlopig werd dit enkel getest in proefdiermodellen en niet bij mensen.

*Meer weten?*

*Hier vind je het persbericht dat UGent en VIB hebben verspreid rond dit onderzoek:*

<https://www.ugent.be/nl/actueel/persberichten/reuma-ontsteking-behandeling-nieuw.htm>

## JAK-inhibitors of JAK-remmers

Bij ontstekingsreuma's worden immuuncellen geactiveerd. Deze cellen scheiden verschillende cytokines af. Ze worden opgenomen in het bloed en circuleren zo door het hele lichaam. Ze komen in aanraking met andere immuuncellen die op hun beurt weer mee cytokines afscheiden. Deze cytokines zijn verantwoordelijk voor gewrichtsschade en andere complicaties van reuma. Dus richten de huidige behandelingen zich op deze cytokines en cellen. Ze proberen ze te blokkeren. Voorkomen dat de cellen geactiveerd worden, maakt de kans op gewrichtsschade beperkt en houdt de ontstekingen onder controle. Dit kan door een behandeling met DMARDS en biologicals.

We proberen het mechanisme van ontstekingen en hun medicatie in het volgend voorbeeld op een eenvoudige manier uit te leggen:



Een groep piraten (cytokines) willen een eiland (immuuncel) innemen om een piratenkamp op te richten en meer piraten op te leiden (meer cytokines). Dus als ze op het eiland aankomen, verhoogt het aantal piraten en ook de kans op verwoestingen op het eiland. Ze kunnen op het eiland komen met verschillende boten (stoomboot TNF-alfa, roeiboot IL-6, speedboot B-cel, ...).

De reumatoloog is in dit voorbeeld de politie: hij gebruikt DMARDS zoals hij verschillende contacten zou hebben met de eigenaars van de boten om hen te vragen de piraten aan boord van hun boten te weigeren. Dit kan werken als je goed contact hebt met de eigenaars, maar geeft geen zekerheid.

Biologische medicatie is meer specifiek, vergelijkbaar met specifieke wettelijke orders aan specifieke booteigenaars om de piraten aan boord te weigeren. Dus als een biological de stoomboot TNF-alfa verbiedt om piraten aan boord te nemen, wordt het eiland veiliger. Maar de stoomboot is niet de enige beschikbare boot. De piraten kunnen altijd proberen een andere boot te nemen en toch op het eiland te raken. Op die manier werkt een biological maar is het niet het ultieme antwoord.

Een stap verder zou het blokkeren van de vertrekhavens zijn. Dit zou de piraten weghouden van eender welke boot. Hier komen de **JAK inhibitors** (janus kinase of JAK remmers) in het beeld. Ze brengen het gevecht tegen de piraten naar dit niveau. In plaats van verschillende cytokines te blokkeren, proberen we nu het gehele celsysteem van verschillende cytokines te blokkeren. Op die manier verhinderen we met één enkele behandeling dat de verschillende boten kunnen vertrekken.

Janus Kinase is een enzyme (een eiwit dat als katalysator fungeert bij een bepaalde chemische reactie in of buiten een cel) dat werkt in de vertrekhaven in de cel en dat helpt de boten vertrekkensklaar te maken. Een JAK inhibitor houdt deze enzymen tegen.

(vrije vertaling van een blog van Dr S.A. Akertar - <https://doctorakerkar.wordpress.com/>)

JAK-inhibitoren richten zich dus op processen binnen in de cel die leiden tot productie van ontstekingsstoffen. In België zijn er op dit moment (zomer 2017) twee goedgekeurd en terugbetaald, specifiek voor reumatoïde artritis. Ook in andere onderzoeksdomeinen wordt veel vooruitgang geboekt in de behandeling van diverse immuunaandoeningen.

ReumaNet maakte in de zomer 2018 een nieuwe, uitgebreide brochure over de twee goedgekeurde JAK-remmers: *Baricitinib (Olumiant®)* en *Tofacitinib (Xeljanz®)*.

De brochure is gratis te downloaden via de website: [www.reumanet.be](http://www.reumanet.be)

Belangrijk om te onthouden over deze nieuwe soort geneesmiddelen:

- ze worden in pilvorm toegediend
- dit soort van moleculen zijn chemische moleculen en mag dus geen problemen geven rond immunogeniciteit (zie hoofdstuk over biosimilars)

### Nood aan een nieuwe indeling van DMARD's?

Sommige wetenschappers pleiten sinds de komst van de JAK-remmers voor een nieuwe indeling van DMARDS (disease modifying anti rheumatic drugs).

Naast de klassieke synthetische, chemische DMARD's (sDMARDS, vb methotrexaat) en de biologische DMARDS (bDMARDS), zijn er voorstellen om nieuwe klasse's te bepalen: De synthetische DMARD's worden verder opgesplitst in conventionele synthetische DMARD's (csDMARD's) en targeted (doelgerichte) synthetische DMARD's (tsDMARDS) waartoe de JAK-inhibitoren behoren. De biologische DMARD's worden opgesplitst in bio-originele DMARD's (boDMARDS) en biosimilaire DMARD's (bsDMARD's)

**csDMARD**  
**tsDMARD**  
**boDMARD**  
**bsDMARD**

*Meer weten?*

<http://ard.bmj.com/content/73/1/3>

## 10. REUMANET: SAMEN STERK

In dit laatste stukje willen we je graag nog wat informatie over ReumaNet meegeven en nogmaals een oproep doen om ons ook jouw verhaal, vragen, opmerkingen en aanvullingen te bezorgen. Ken je nog interessante websites? Wat zijn jouw ervaringen met anti-TNF en/of andere biologicals? Ben je niet akkoord met onze stellingen? Laat het ons weten! Je kan terecht op onze facebook-pagina of je kan reageren via [info@reumanet.be](mailto:info@reumanet.be).

ReumaNet is ervan overtuigd dat patiënten veel van elkaar kunnen leren en elkaar kunnen helpen! Zo kan dit dossier verder groeien!

### Wat is ReumaNet?

ReumaNet vzw is een overlegplatform van patiëntenverenigingen die werken rond één of meerdere reumatische aandoeningen. Elke organisatie die zich inzet voor mensen met een reumatische aandoening of een aanverwante ziekte, kan lid worden. Van bij de opstart heeft de vzw in haar schoot ook drie werkgroepen die focussen op de dwarsverbanden door alle patiëntenverenigingen heen, m.n. de leeftijdsgebonden thematieken en het belang van fysieke mobiliteit en in beweging blijven.

Volgende organisaties zijn op dit ogenblik lid:

CIB-Liga vzw (Chronische Inflammatoire Bindweefselziekten)	<a href="http://www.cibliga.be">www.cibliga.be</a>
PPP vzw (Patient Partners Program)	<a href="http://www.patient-partners.be">www.patient-partners.be</a>
RA-Liga vzw (Reumatoïde Artritis)	<a href="http://www.raliga.be">www.raliga.be</a>
VLFP vzw (Vlaamse Liga voor Fibromyalgie Patienten)	<a href="http://www.fibromyalgie.be">www.fibromyalgie.be</a>
VVSA vzw (Vlaamse Vereniging voor Spondyloartritis)	<a href="http://www.spondylitis.be">www.spondylitis.be</a>

De 3 werkgroepen :

ORKA vzw (Ouders van ReumaKinderen en -Adolescenten)	<a href="http://www.reumanet.be/orka">www.reumanet.be/orka</a>
Jong en Reuma	<a href="http://www.reumanet.be/jongeren">www.reumanet.be/jongeren</a>
Bewegen met Reuma	<a href="http://www.reumanet.be/bewegen">www.reumanet.be/bewegen</a>

ReumaNet is:



### Wat doet ReumaNet?

ReumaNet ijvert voor een betere levenskwaliteit voor elke reumapatiënt, jong en oud, in samenwerking met academische en industriële partners in het domein.

We vinden daarom volgende doelstellingen belangrijk:

- ReumaNet wil de **spreekbuis** en het **netwerk** zijn van Vlaamse patiëntenverenigingen rond reuma op **regionaal, nationaal, Europees en mondiaal** vlak.
- ReumaNet wil de aangesloten patiëntenverenigingen **ondersteunen** in het bereiken van doelstellingen die zij voor hun doelgroep willen realiseren.
- ReumaNet wil een juiste **beeldvorming** realiseren rond leven met reuma door middel van publieke, promotionele acties.
- ReumaNet wil de **ervaringsdeskundigheid** van mensen met reumatische aandoeningen inzetten in verschillende domeinen en op verschillende beleidsniveaus.
- ReumaNet wil het **wetenschappelijk onderzoek** in het domein van de reumatische aandoeningen bevorderen.

### Een Reuma Expertise Huis?

In het voorjaar van 2015 opende ReumaNet de deuren van het **ReumaHuis** in Zaventem. Dit Huis wil de expertise van de diverse partijen en organisaties in de Belgische reumatologie centraliseren. ReumaNet richt hierin alvast het Patient Expertise Centrum Reuma op.



Mensen met een chronische reumatische aandoening beschikken over een unieke deskundigheid, anders dan die van zorgverleners, de industrie of het beleid. Deze ervaringsdeskundigheid kan worden uitgediept tot **patiënt expertise** en ingezet worden om andere, nieuwe patiënten te helpen. Opgeleide ervaringsdeskundigen zijn uitstekend geplaatst om individuele patiënten te ondersteunen bij het behoud en de verbetering van hun eigen gezondheid.

De ervaring en informatie die door deze methodiek wordt opgedaan, kan ook helpen om de mening en noden van de chronische reumapatiënt door te geven aan de overheid.

Het ReumaHuis ligt in de Imperiastraat 16 in Zaventem en is op dinsdag en donderdag tussen 11u en 13u vrij te bezoeken. Op deze momenten is het huis ook telefonisch bereikbaar op het nummer 0470/329.457. Een bezoek na afspraak kan altijd.

### Meer weten?

We willen graag jouw mening horen! Heb je in dit dossier de nodige informatie gevonden? Heb je nog aanvullingen of opmerkingen? Heb je aanvullingen? Deel je mening met ons en andere patiënten! Reageren kan via [info@reumanet.be](mailto:info@reumanet.be).

## Geraadpleegde bronnen

DE KEYSER F. & VAN DE KEERE H, *Mensen met artritis. Het verschil tussen hebben en zijn*, Lannoo 2011

VAN DEN BEMT, *Een overzicht van alle nieuwe biologicals bij reumatische aandoeningen*, In *Beweging*, 2010

VAN RIEL P. (red.), *Reuma, bestaat dat nog?*, Mark Two Communications, 2010

American College of Rheumatology	<a href="http://www.rheumatology.org/">http://www.rheumatology.org/</a>
ARD	<a href="http://ard.bmj.com/">http://ard.bmj.com/</a>
BCFI	<a href="http://www.bcfi.be/">http://www.bcfi.be/</a>
Bechterew-monitor	<a href="http://bechterewmonitor.nl/">http://bechterewmonitor.nl/</a>
BMJ	<a href="http://www.bmj.com/specialties/rheumatology">http://www.bmj.com/specialties/rheumatology</a>
CBG	<a href="https://www.cbg-meb.nl/">https://www.cbg-meb.nl/</a>
Das-score	<a href="http://www.das-score.nl/das28/nl/">http://www.das-score.nl/das28/nl/</a>
Dr Akerkar	<a href="https://doctorakerkar.wordpress.com/">https://doctorakerkar.wordpress.com/</a>
EBE	<a href="http://www.ebe-biopharma.org/">http://www.ebe-biopharma.org/</a>
E-Health	<a href="https://www.ehealth.fgov.be/nl/home">https://www.ehealth.fgov.be/nl/home</a>
EMA	<a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>
EULAR	<a href="http://www.eular.org/">http://www.eular.org/</a>
Explania	<a href="http://www.explania.com/nl">http://www.explania.com/nl</a>
FAGG	<a href="http://www.fagg-afmps.be/">http://www.fagg-afmps.be/</a>
Febelgen	<a href="http://www.febelgen.be/nl/">http://www.febelgen.be/nl/</a>
FWRO	<a href="http://www.fwro.be/">http://www.fwro.be/</a>
GAfPA	<a href="http://gafpa.org/">http://gafpa.org/</a>
IMS Health	<a href="http://www.imshealth.com/en/">http://www.imshealth.com/en/</a>
Initiatiefgroep Biosimilars Nederland	<a href="https://www.biosimilars-nederland.nl/">https://www.biosimilars-nederland.nl/</a>
KCE	<a href="https://kce.fgov.be/nl">https://kce.fgov.be/nl</a>
KBVR	<a href="http://www.kbvr.be/">http://www.kbvr.be/</a>
Lareb	<a href="http://www.lareb.nl/">http://www.lareb.nl/</a>
NVR	<a href="http://www.nvr.nl/">http://www.nvr.nl/</a>
Medidact	<a href="http://medidact.com/reumatologie/">http://medidact.com/reumatologie/</a>
Ned. Tijdschrift Geneeskunde	<a href="http://www.ntvg.nl/">http://www.ntvg.nl/</a>
Onzichtbaar ziek	<a href="http://www.onzichtbaarziek.nl/">http://www.onzichtbaarziek.nl/</a>
Patients Like Me	<a href="http://www.patientslikeme.com/">http://www.patientslikeme.com/</a>
Pharma.be	<a href="http://www.pharma.be/">http://www.pharma.be/</a>
PPP	<a href="http://www.patient-partners.be/">http://www.patient-partners.be/</a>
Reuma Nederland	<a href="https://reumanederland.nl/">https://reumanederland.nl/</a>
ReumaNet	<a href="http://www.reumanet.be/">http://www.reumanet.be/</a>
RIZIV	<a href="http://www.riziv.fgov.be/">http://www.riziv.fgov.be/</a>
RMD Open	<a href="http://rmdopen.bmj.com/">http://rmdopen.bmj.com/</a>
School-TV	<a href="http://www.schooltv.nl/">http://www.schooltv.nl/</a>
UZ Leuven	<a href="http://www.uzleuven.be/">http://www.uzleuven.be/</a>
VIB	<a href="http://www.vib.be">http://www.vib.be</a>
VPP	<a href="http://vlaamspatientenplatform.be/">http://vlaamspatientenplatform.be/</a>
Wikipedia	<a href="http://nl.wikipedia.org">http://nl.wikipedia.org</a>
You Tube	<a href="http://www.youtube.com/?gl=NL&amp;hl=nl">http://www.youtube.com/?gl=NL&amp;hl=nl</a>
ZonMw	<a href="http://www.zonmw.nl/nl/">http://www.zonmw.nl/nl/</a>