KCE REPORT 199AS

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

# BARRIÈRES EN DRIJFVEREN VOOR DE OPNAME VAN BIOSIMILAIRE GENEESMIDDELEN IN BELGIË

## SYNTHESE





# Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

**Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.**

## Raad van Bestuur

| | Effectieve Leden | Plaatsvervangende Leden |
|---|---|---|
| Voorzitter | Pierre Gillet | |
| Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter) | Jo De Cock | Benoît Collin |
| Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter) | Dirk Cuypers | Christiaan Decoster |
| Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter) | Frank Van Massenhove | Jan Bertels |
| Administrateur-generaal FAGG | Xavier De Cuyper | Greet Musch |
| Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid | Bernard Lange | Brieuc Van Damme |
| | Bernard Vercruysse | Annick Poncé |
| Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken | Lambert Stamatakis | Vinciane Quoidbach |
| | Ri De Ridder | Koen Vandewoude |
| Vertegenwoordigers Ministerraad | Jean-Noël Godin | Philippe Henry de Generet |
| | Daniël Devos | Wilfried Den Tandt |
| Intermutualistisch Agentschap | Michiel Callens | Frank De Smet |
| | Patrick Verertbruggen | Yolande Husden |
| | Xavier Brenez | Geert Messiaen |
| Beroepsverenigingen van de artsen | Marc Moens | Roland Lemye |
| | Jean-Pierre Baeyens | Rita Cuypers |
| Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen | Michel Foulon | Ludo Meyers |
| | Myriam Hubinon | Olivier Thonon |
| Ziekenhuisfederaties | Johan Pauwels | Katrien Kesteloot |
| | Jean-Claude Praet | Pierre Smiets |
| Sociale partners | Rita Thys | Leo Neels |
| | Paul Palsterman | Celien Van Moerkerke |
| Kamer van Volksvertegenwoordigers | Lieve Wierinck | |

## Controle

Regeringscommissaris — Yves Roger

## Directie

Algemeen Directeur — Raf Mertens
Adjunct Algemeen Directeur — Christian Léonard

Programmadirectie — Kristel De Gauquier


## Contact


Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
Belgium
T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
http://www.kce.fgov.be

KCE REPORT 199AS
HEALTH SERVICES RESEARCH

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

# BARRIÈRES EN DRIJFVEREN VOOR DE OPNAME VAN BIOSIMILAIRE GENEESMIDDELEN IN BELGIË

## SYNTHESE

ISABELLE LEPAGE-NEFKENS, SOPHIE GERKENS, IMGARD VINCK, JULIEN PIÉRART, FRANK HULSTAERT, MARIA-ISABEL FARFAN-PORTET

# COLOFON


| | |
|---|---|
| Titel: | Barrières en drijfveren voor de opname van biosimilaire geneesmiddelen in België - Synthese |
| Auteurs: | Isabelle Lepage-Nefkens, Sophie Gerkens, Imgard Vinck, Julien Piérart, Frank Hulstaert, Maria-Isabel Farfan-Portet |
| Reviewers: | Carine Van de Voorde, Germaine Hanquet, Christian Léonard, Raf Mertens |
| Externe experten: | Bruno Flamion (Université de Namur), Serge Van Praet (CHU Saint-Pierre), Luc Hutsebaut (LCM), |
| Acknowledgements: | Claudia Barth (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation), Gustaf Befrits (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Irene Kraemer (Johannes Gutenberg – Universität Mainz), Arnold Vulto (Erasmus Medical Centre, Rotterdam), Roland Windt (Universität Bremen), Aan de verenigingen die de websurvey verstuurd hebben : Dominique Wouters (Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers de Belgique (AFPHB)), Luc De Clercq (Belgian Royal Society for Rheumatology (KBVR – SRBR)), Jacques De Grève (Belgian Society of Medical Oncology (BSMO)), Sylvie Tenoutasse (Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology (BSGPE)), Jean-Michel Pochet (Groupement des néphrologues francophones de Belgique - GNFB), Yves Beguin (Hematological Society - BHS), Bart De Moor (Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie (NBVN)), Thomas De Rijdt (Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers (VZA)), en alle personen die hebben deelgenomen aan vertrouwelijke gesprekken en aan het web survey. |
| Externe validatoren: | Francis Colardyn (UZ Gent), Jaime Espin (EASP-Spanje), Steven Simoens (KU Leuven) |
| Stakeholders: | Jean Bury (Santhea), Rudy De Cock (Pfizer), Karen De Smet (FAGG – AFMPS), Patrick Durez (SRBR), Eric Gheuens (NBVN), Julie Gusman (Merck), Anne Hendrickx (Kabinet van Minister Laurette Onkelinx), Marleen Hoebus (Amgen), Michel Jadoul (GNFB), Philipe Jorens (RUZB), Myriam Nechelput (Roche), Leo Neels (Pharma.be), Dominique Petit (Sandoz), François Sumkay (ANMC), Sylvie Tenoutasse (BSGPE), Joris Van Assche (Febelgen), Robert Vander Stichele (BCFI), Chris Van Hul (OZ), Luc Van Oevelen (Janssen), Dirk Verschueren (Hospira) |
| Andere gemelde belangen: | Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Joris Van Assche (Febelgen vzw, aanbieding van biosimilars op Belgische markt. Leden: Sandoz, Teva en Hospira)<br>Eigenaar van maatschappelijk kapitaal, opties, aandelen of andere financiële instrumenten: Eric Gheuens (NBVN) (bezit aandelen van J&J – Janssen Pharmaceutica), Luc Van Oevelen (werknemer bij Janssen), Rudy De Cock (werknemer bij Pfizer)<br>Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Rudy De Cock (werknemer bij Pfizer),<br>Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Joris Van Assche (Febelgen vzw, aanbieding van biosimilars op Belgische markt. Leden: |

| | |
|---|---|
| | Sandoz, Teva en Hospira), Rudy De Cock (werknemer bij Pfizer), Michel Jadoul (GNFB – onderzoekssubsidies voor verschillende biopharma bedrijven: Amgen, Janssen Cilag),<br>Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Joris Van Assche (Febelgen vzw, aanbieding van biosimilars op Belgische markt. Leden: Sandoz, Teva en Hospira), Luc Van Oevelen (Janssen), Rudy De Cock (werknemer bij Pfizer), Julie Gusman (Merck – farmaceutisch bedrijf van originele biologische geneesmiddelen), Michel Jadoul (GNFB – soms adviseur), Myriam Nechelput (vertegenwoordigster van Roche), Marleen Hoebus (werknemer bij Amgen die biotechnologische geneesmiddelen ontwikkelt en produceert)<br>Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Eric Gheuens (NBVN – deelname aan wetenschappelijke congressen: Janssen, Roche), Patrick Durez (SRBR – speaker fee: BMS, Roche, Abbott, MSD, UCB, Pfizer), Michel Jadoul (GNFB)<br>Voorzitterschap of verantwoordelijkheidsfunctie van een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Joris Van Assche (Febelgen vzw, aanbieding van biosimilars op Belgische markt. Leden: Sandoz, Tera en Hospira),<br>Elke andere directe of indirecte relatie met een producent, verdeler of zorginstelling die zou kunnen opgevat worden als een belangenconflict: Leo Neels (Pharma.be, vereniging van innovatieve farmaceutische bedrijven), Rudy De Cock (werknemer bij Pfizer), Julie Gusman (Merck – farmaceutisch bedrijf van originele biologische geneesmiddelen), Myriam Nechelput (vertegenwoordigster van Roche), Marleen Hoebus (werknemer bij Amgen die biotechnologische geneesmiddelen ontwikkelt en produceert), Serge Van Praet (CHU Saint-Pierre – commerciële contacten als apotheker in een hospitaal) |
| Layout: | Ine Verhulst, Sophie Vaes |
| **Disclaimer:** | • **De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**<br>• **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**<br>• **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.**<br>• **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.** |
| Publicatiedatum: | 28 maart 2013 |
| Domein: | Health Services Research (HSR) |

MeSH: Biosimilar Pharmaceuticals; Reimbursement Mechanisms; Cost Savings; Economics, Hospital

NLM classificatie: QV241

Taal: Nederlands

Formaat: Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot: D/2013/10.273/11

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten.



Hoe refereren naar dit document? Lepage-Nefkens I, Gerkens S, Vinck I, Piérart J, Hulstaert F, Farfan-Portet M-I. Barrières en drijfveren voor de opname van biosimilaire geneesmiddelen in België. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2013. KCE Reports 199As. D/2013/10.273/11.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

# VOORWOORD

Waarom is een KCE–studie over biosimilairen nodig? Zijn dit dan niet gewoon de generieke preparaten van biologische geneesmiddelen? Kopieën van hormonen, groeifactoren of andere moleculen van biologische oorsprong waarvan het patent verstreken is? Neen, zo eenvoudig ligt het niet. Duidelijkheid brengen in deze problematiek was één van de doelstellingen van de Minister toen ze deze studie aanvroeg bij het KCE.

In de eerste plaats wilden we nagaan of biosimiliairen kunnen worden gelijk gesteld met generieke geneesmiddelen. Reeds hier zijn de gelijkenissen bedrieglijk. Biologische geneesmiddelen zijn complexe moleculen, bestaande uit ketens van tientallen, zelfs honderden aminozuren en ze zijn intrinsiek variabel in structuur. Deze variabiliteit is ook een kenmerk van hun ”kopieën”. Biosimilairen kunnen dus licht verschillen van het origineel geneesmiddel. Bijgevolg zullen de promotoren van biosimilairen waarschijnlijk evenveel, of zelfs meer moeilijkheden ondervinden om hun equivalentie te laten aanvaarden en de markt binnen te treden als het geval was voor de generieke geneesmiddelen.

Anderzijds, omdat deze producten voornamelijk bedoeld zijn om in ziekenhuizen te worden gebruikt, krijgen ze te maken met dezelfde hindernissen als de generieken om op deze markt door te dringen. Het is echter moeilijk om algemeenheden te formuleren want elke molecule heeft eigen bijzondere kenmerken en specifieke uitdagingen.

Bovendien bevindt de markt van de biosimilairen en de generieken zich in volle evolutie en beschikt ze over een enorm potentieel om zich verder te ontplooien in de komende jaren.

Voldoende redenen om de hindernissen te analyseren die verklaren waarom de biosimilairen tot op vandaag niet de budgettaire besparingen hebben opgeleverd die van hen werden verwacht. Talrijke personen hebben hun kennis en deskundigheid gedeeld met ons onderzoeksteam, en wij willen hen hiervoor hartelijk danken. Hun inbreng was onontbeerlijk om een beetje klaarheid te scheppen in dit complexe en boeiende domein.

Christian Léonard
Adjunct algemeen directeur

Raf Mertens
Algemeen directeur

# SAMENVATTING


## Context

Biologische geneesmiddelen worden bereid vertrekkend van levende biologische organismen. Ze worden gebruikt bij de behandeling van ernstige en chronische ziekten, zoals kanker, multiple sclerose of reumatoïde artritis. Ze zijn meestal erg duur en vormen een steeds toenemende uitgave voor het Rijksinstituut voor Ziekte– en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). De komst van de eerste biosimilairen, "kopieën" van deze biologische geneesmiddelen, wordt beschouwd als een gelegenheid om de toegang tot onontbeerlijke behandelingen uit te breiden aan een kostprijs die beter draagbaar is voor de ziekteverzekering. Momenteel bestaan er biosimilairen in drie productklasssen: middelen die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren (epoëtines), koloniestimulerende groeifactoren voor granulocyten (filgrastim) en groeihormonen (somatropines).

De marktpenetratie van de biosimilairen verschilt van land tot land. In vergelijking met andere Europese landen is het gebruik van biosimilairen in België erg laag, en ze hebben tot op vandaag nog niet geleid tot substantiële besparingen. Binnenkort zal het patent van verschillende biologische blockbusters vervallen (namelijk TNF–alfa–remmers).

## Doelstelling en methoden

Dit rapport geeft een beschrijving van de aanwezigheid van de biosimilairen, de prijsverlagingen en de eruit voortvloeiende besparingen voor de derdebetalers in Europa om vervolgens de beslissingen toe te lichten die de groei van deze producten in Frankrijk, Nederland, Duitsland en Zweden beïnvloed hebben.

Wat België betreft heeft het KCE het terrein verkend door middel van semigestructureerde, individuele gesprekken met de voornaamste actoren die bij het gebruik van bestaande en verwachte biosimilairen betrokken zijn (farmaceutische bedrijven, specialisten, ziekenhuisapothekers en de betrokken federale overheidsinstanties). We verifieerden de meningen en vaststellingen uit deze individuele contacten door middel van een online enquête gericht aan specialisten en ziekenhuisapothekers.

## Situatie in andere landen

De doorbraak van de biosimilairen en de prijsverlagingen zijn niet alleen erg verschillend van land tot land, maar ook tussen de verschillende productklassen onderling. Er is echter een gebrek aan betrouwbare informatie over de werkelijke of mogelijke besparingen die gekoppeld zijn aan het gebruik van biosimilairen. In sommige landen werd het gebruik van biosimilairen gestimuleerd door beleidsbeslissingen, maar het is nog te vroeg om hun volledige impact te evalueren. In andere landen werd geen specifiek aanmoedigingsbeleid gevoerd (bijvoorbeeld Zweden), maar zijn de biosimilairen niettemin verder opgerukt. Bijgevolg blijkt de doorbraak van de biosimilairen afhankelijk van de meer algemene nationale context van het gebruik van geneesmiddelen: de ontvankelijkheid voor goedkopere therapeutische alternatieven, de aankoopprocedures van farmaceutische specialiteiten, evenals van het globale beleid inzake prijzen en terugbetaling.

## Situatie in België

Het rapport wijst op verschillende struikelblokken die de doorbraak van biosimilairen in België kunnen hinderen.

Enerzijds blijken de biosimilairen niet noodzakelijk de goedkoopste oplossing te zijn voor het ziekenhuis, ondanks een daling van 20 tot 34% ten opzichte van de officiële prijs van het referentiegeneesmiddel. Rechtstreekse bilaterale onderhandelingen tussen kopers en leveranciers kunnen de referentieproducten tot een gevoelig lagere prijs terugbrengen. Buiten deze kortingen financieren de fabrikanten van de originele geneesmiddelen ook klinisch onderzoek in de ziekenhuizen, evenals navormingsactiviteiten voor artsen en apothekers.

Anderzijds bestaat er bij de specialisten – en in mindere mate bij de ziekenhuisapothekers – een grote onwetendheid of zelfs wantrouwen ten aanzien van de biosimilairen hetgeen eveneens de doorbraak ervan remt. Bovendien bestaat er ook een kloof tussen de verwachtingen van het medisch korps op het vlak van klinische gegevens en de data die in werkelijkheid beschikbaar en toegankelijk zijn en als toereikend worden beschouwd. Een andere erkende handicap is een gebrek aan vertrouwen in de diensten die door de fabrikanten van de biosimilairen worden aangeboden, voornamelijk wat betreft informatie. Tenslotte, kan een gebrek aan duidelijke informatie over het gebruik van biosimilairen, originele geneesmiddelen en zelfs biologische geneesmiddelen van de tweede generatie in specifieke indicaties, ertoe leiden dat de voorschrijvende artsen trouw blijven aan het product waarmee ze vertrouwd zijn.

## Een breder probleem

De geringe doorbraak van biosimilairen in België illustreert de veel ruimere problematiek van het geneesmiddelengebruik in de ziekenhuisomgeving, en met name het duidelijk gebrek aan transparantie op het vlak van kosten, kortingen en andere voordelen. Hoewel het hier gaat om aanvullende diensten die meestal perfect legaal zijn en die wellicht vaak op een relevante manier in de instellingen worden ingezet, verstoren ze niettemin de concurrentie tussen geneesmiddelen. Ze maken de taak van de overheid om een aangepast langetermijnbeleid uit te werken om de uitgaven te beheersen, quasi onmogelijk.

# SYNTHESE

## INHOUDSTAFEL


**VOORWOORD** ..... **1**
**SAMENVATTING** ..... **2**
**SYNTHESE** ..... **4**
**INHOUDSTAFEL** ..... **4**
**1. INLEIDING** ..... **6**
**2. IN EUROPA BESCHIKBARE BIOSIMILAIREN** ..... **7**
**3. BIOSIMILAIREN IN DE BELGISCHE CONTEXT** ..... **9**
3.1. OVERHEIDSUITGAVEN VOOR BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN ..... 11
3.2. PRIJS EN TERUGBETALING VAN BIOSIMILAIREN IN BELGIË ..... 13
3.3. BELEIDSMAATREGELEN VOOR HET PROMOTEN VAN BIOSIMILAIREN ..... 13
**4. BIOSIMILAIREN IN EEN INTERNATIONAAL PERSPECTIEF** ..... **15**
4.1. OORSPRONG VAN DE BIOSIMILAIREN IN EUROPA ..... 15
4.2. WELKE PRIJSVERLAGINGEN EN BESPARINGEN KUNNEN WORDEN VERWACHT DOOR DE OPKOMST VAN DE BIOSIMILAIREN? ..... 16
4.3. FACTOREN DIE HET GEBRUIK VAN BIOSIMILAIREN BEÏNVLOEDEN ..... 16
4.3.1. Voorschrijfgewoonten van artsen en trouw aan een referentieproduct ..... 16
4.3.2. Concurrentie van de producten van de tweede generatie ..... 17
4.3.3. Beleidsbeslissingen ..... 17
**5. ACTOREN, FUNCTIES EN POSITIES IN HET AANMOEDIGINGSBELEID VOOR BIOSIMILAIREN IN BELGIË** ..... **19**
5.1. KLINISCHE HINDERPALEN ..... 20
5.1.1. Gebrek aan kennis of gebrek aan vertrouwen in de doeltreffendheid en veiligheid... ..... 20
5.1.2. …maar minder uitgesproken wanneer het gaat om het starten met een behandeling ..... 20
5.1.3. Gebrek aan beschikbare gegevens of moeilijke toegang tot deze gegevens ..... 20
5.2. HINDERNISSEN VOOR HET VEROVEREN VAN DE ZIEKENHUISMARKT ..... 21
5.3. IMPACT VAN RECENTE POLITIEKE BESLISSINGEN ..... 22
5.4. IMPACT VAN ANDERE MAATREGELEN, TOEKOMSTIG EN POTENTIEEL ..... 23

**6. DISCUSSIE EN CONCLUSIES ..... 24**
6.1. INFORMATIE EN KLINISCHE HINDERPALEN ..... 24
6.2. DE GENEESMIDDELENFINANCIERING IN HET ZIEKENHUIS: EEN DOOS VAN PANDORA VOOR DE BELEIDSMAKERS ..... 25
6.3. BEPERKINGEN EN ONDERZOEKSAGENDA ..... 25
6.4. EN MORGEN? ..... 26
■ **REFERENTIES ..... 27**
■ **AANBEVELINGEN ..... 28**

# 1. INLEIDING

In België werden een reeks beslissingen genomen inzake geneesmiddelen met als doel de overheidsuitgaven voor farmaceutische producten onder controle te houden, zowel in ambulante zorg als in een ziekenhuisomgeving. Recente maatregelen bevatten onder andere specifieke prijsverlagingen (voor zowel de geneesmiddelen die in de referentieterugbetaling vermeld worden, als voor de geneesmiddelen die al meer dan 12 of 15 jaar terugbetaald worden), en de verplichting van substitutie naar goedkopere alternatieven door de apotheker in geval van een voorschrift op stofnaam (VOS) of een voorschrift van antimycotica of antibiotica. Ook wordt voorzien om een deel van de kortingen die door de industrie aan de ziekenhuisapotheken worden verleend, te recupereren via een verlaging van het totale budget voor de geforfaitariseerde farmaceutische specialiteiten in ziekenhuizen. In dit kader van noodzakelijke besparingen introduceerde de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid in de loop van de lente van 2012 maatregelen die het gebruik van biosimilairen in ons land moet stimuleren.

Wanneer hun gebruik vanuit medisch oogpunt gerechtvaardigd is, vormen de biosimilairen voor de ziekteverzekering een goedkoper alternatief voor een biologisch, al gecommercialiseerd geneesmiddel (zie kader 1). Vandaag heeft België één van de laagste voorschrijfpercentages voor bestaande biosimilairen in Europa. De overheidsinstanties beschouwen deze geringe marktpenetratie door de beschikbare biosimilairen als een gemiste kans om vandaag al besparingen te realiseren en als een hinderpaal voor toekomstige kostenbeperkingen. Onder de biologische geneesmiddelen bevinden zich inderdaad *blockbusters* waarvan het patent op korte termijn zal vervallen. Er zullen dus opportuniteiten ontstaan voor de biosimilairen in nieuwe productklassen.

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid heeft het KCE ermee belast uit te zoeken waarom de biosimilairen in ons land “geen voet aan de grond krijgen”. Dit rapport richt zich uitsluitend op de analyse van de hindernissen tot het gebruik van biosimilairen en het beleid met betrekking tot de uitbreiding van biosimilairen in België en in het buitenland. We geven eerst een beschrijving van de marktpenetratie van de biosimilairen, de prijsverlagingen en de hieruit voortvloeiende besparingen voor derdebetalers in Europa, en daarna concentreren we ons op de initiatieven die in Frankrijk, Nederland, Duitsland en Zweden werden genomen. Wij voegen hieraan voor België een overzicht toe van de regels voor de vaststelling van prijzen en de terugbetaling van geneesmiddelen, met inbegrip van de biosimilairen, en een terreinanalyse van de redenen voor de trage doorbraak ervan. Deze studie buigt zich daarentegen niet over de evaluatie van de regelgevende procedure voor de goedkeuring van de biosimilairen, noch over de hiervoor vereiste klinische gegevens. In dit rapport worden de doeltreffendheid en de veiligheid van de biosimilairen als impliciet beschouwd; dit is een eerste vereiste voor elke promotie van het gebruik van biosimilairen.

Net zoals bij de generieken voor chemisch gesynthetiseerde geneesmiddelen, wordt gehoopt dat met het vervallen van de patenten van de biologische geneesmiddelen er beter betaalbare kopieën zullen verschijnen, met een verscherpte concurrentie als gevolg. Aangezien de actieve bestanddelen in de generieken enerzijds, en in de biosimilairen anderzijds, afkomstig zijn uit verschillende productieprocessen heeft het Europees geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*, EMA) voor de biosimilairen een aparte procedure voor markttoegang (*marketing authorization* – MA) uitgewerkt.

De evaluatie van een biosimilair geneesmiddel in de Europese Unie bestaat in de eerste plaats uit een vergelijking van dit product met zijn referentiegeneesmiddel om aan te tonen dat tussen beide geen significant verschil bestaat. Deze vergelijking moet nagaan of beide vergelijkbare profielen hebben op het vlak van kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid.

### Kader 1 – Definities

Een **biologisch geneesmiddel** omvat een of meerdere actieve stoffen die bestaan uit of afgeleid zijn van een biologische bron.[1] De actieve stoffen van biologische geneesmiddelen zijn over het algemeen omvangrijker en complexer dan die aangetroffen in de geneesmiddelen die worden geproduceerd via chemische synthese (niet–biologische geneesmiddelen).

Een **biosimilair geneesmiddel** is een biologisch geneesmiddel dat ontwikkeld werd om gelijkaardig te zijn met een bestaand biologisch geneesmiddel, het zogenaamde “referentiegeneesmiddel”. Het actieve bestanddeel van een biosimilair geneesmiddel en dat van het referentiegeneesmiddel is in essentie dezelfde biologische stof. Een biosimilair geneesmiddel en zijn referentiegeneesmiddel worden verondersteld hetzelfde veiligheids – en doeltreffendheidsprofiel te hebben en worden over het algemeen gebruikt om dezelfde ziektes te behandelen.

(Naar *European Medicines Agency* (EMA), Vragen en antwoorden, september 2012).[2]

**Een biosimilair geneesmiddel is geen generiek geneesmiddel.** Het productieproces van een biosimilair geneesmiddel is over het algemeen complexer dan dat van een generiek preparaat dat gewoonlijk een meer eenvoudige chemische structuur heeft en beschouwd wordt als identiek aan het origineel preparaat.

**Biosimilairen mogen niet worden verward met biogenerieke geneesmiddelen, niet–vergelijkbare biologische geneesmiddelen, "me–too" producten of biologische geneesmiddelen van de tweede generatie.** Sommige biologische geneesmiddelen die in landen zoals China en India worden verdeeld, worden vaak aangeduid met de term "biosimilairen" hoewel ze niet onderworpen zijn aan het strikte reglementaire vergunningsproces dat in Europa wordt opgelegd.

De "me–too" geneesmiddelen en tweede–generatie biologische geneesmiddelen worden vergund via de volledige standaard vergunningsprocedure voor biologische producten, terwijl biosimilairen onderworpen worden aan een vereenvoudigde vergunningsprocedure. "Me–too" producten worden gedefinieerd als producten die vergelijkbaar zijn met een een pioniersproduct ("eerste generatie") maar niet noodzakelijk superieur op klinisch vlak. Een geneesmiddel van de tweede generatie daarentegen boogt op een betere klinische werkzaamheid in vergelijking met een pionier (van de "eerste generatie ").[3]

Een therapeutische klasse kan een referentiegeneesmiddel omvatten (het pioniersproduct), biosimilairen en biologische specialiteiten die niet het referentiegeneesmiddel zijn (me–too biologische producten en producten van de tweede generatie).

# 2. IN EUROPA BESCHIKBARE BIOSIMILAIREN

In 2006 werd voor het eerst een biosimilair geneesmiddel vergund in Europa. Momenteel zijn biosimilairen beschikbaar voor drie productklassen: middelen die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren (epoëtines), granulocyt–koloniestimulerende factor (G–CSF) (filgrastim) en groeihormonen (somatropines) (zie Tabel 1). Men telt op de markt vijf biosimilairen voor de epoëtines, geproduceerd door twee verschillende firma's. Zeven biosimilaire producten voor filgrastim hebben een vergunning voor markttoegang verkregen en worden geproduceerd door drie fabrikanten. Twee biosimilaire producten voor somatropine, geproduceerd door twee bedrijven, hebben ook groen licht gekregen in de Europese Unie.

**Tabel 1 – Biosimilairen die momenteel vergund zijn in de Europese Unie**

| Productklasse | Referentie-geneesmiddel | Biosimilair geneesmiddel | Algemene benaming | Houder van de MA | Fabrikant van de actieve stof | Datum van de MA |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Somatropine (menselijk groeihormoon) | Genotropine | Omnitrope | somatropine | Sandoz | Sandoz | 12/04/2006 |
| | Humatrope | Valtropine | somatropine | BioPartners | LG Life Sciences | 12/4/2006, terugtrekking 12/05/2012[1] |
| Epoëtine (behandeling van bloedarmoede, verhoging van de productie van rode bloedcellen) | Eprex | Retacrit | epoëtine zeta | Hospira | Norbitec | 18/12/2007 |
| | Eprex | Silapo | epoëtine zeta | Stada | Norbitec | 18/12/2007 |
| | Eprex | Abseamed | epoëtine alfa | Medice | Rentschler Biotechnologie | 28/08/2007 |
| | Eprex | Binocrit | epoëtine alfa | Sandoz | Rentschler Biotechnologie | 28/08/2007 |
| | Eprex | Epoëtine alfa Hexal | epoëtine alfa | Hexal (nu Sandoz) | Rentschler Biotechnologie | 28/08/2007 |
| Filgrastim (behandeling van neutropenie) | Neupogen | Biograstim | filgrastim | CT Arzneimittel | Sicor Biotech | 15/09/2008 |
| | Neupogen | Filgrastim Ratiopharm | filgrastim | Ratiopharm (nu Teva Generics) | Sicor Biotech | 15/09/2008, terugtrekking 20/07/2011[1] |
| | Neupogen | Ratiograstim | filgrastim | Ratiopharm (nu Teva Generics) | Sicor Biotech | 15/09/2008 |
| | Neupogen | Tevagrastim | filgrastim | Teva Generics | Sicor Biotech | 15/09/2008 |
| | Neupogen | Nivestim | filgrastim | Hospira | Hospira Zagreb | 08/06/2010 |
| | Neupogen | Zarzio | filgrastim | Sandoz | Sandoz | 6/02/2009 |
| | Neupogen | Filgrastim Hexal | filgrastim | Hexal | Sandoz | 6/02/2009 |

*Bron: aangepast van Minghetti (2011)[4] zich steunend op de officiële informatie van het Europees geneesmiddelenbureau (op 29 januari 2013). [1]Valtropine en Filgrastim Ratiopharm werden vrijwillig uit de handel genomen. MA: vergunning voor het in de handel brengen (marketing authorisation.) De handelsnaam van de geneesmiddelen wordt altijd geschreven met een hoofdletter.*

# 3. BIOSIMILAIREN IN DE BELGISCHE CONTEXT

De context waarin de biosimilairen voet aan de grond trachten te krijgen wordt hieronder beschreven. Reeds bij het begin moeten we erop wijzen dat het zogenaamde “goedkope” voorschrift in de ambulante zorg niet alleen de generieke preparaten omvat maar ook de originele geneesmiddelen die in prijs verlaagd zijn. Het goedkope voorschrift werd op die manier gedefinieerd door de overheidsinstanties met als doel besparingen op te leveren voor zowel de patiënt als voor de ziekteverzekering. Anderzijds leiden bilaterale onderhandelingen in de ziekenhuisomgeving tussen de aankopers (de ziekenhuisapothekers) en de leveranciers (de farmaceutische bedrijven) in sommige gevallen tot ruime kortingen ten aanzien van de prijs die wordt bepaald door de overheidsinstanties voor terugbetaalbare farmaceutische specialiteiten (officiële prijs). De omvang van deze kortingen wordt niet vrijgegeven aan overheidsinstanties en/of andere ziekenhuizen. Aangezien de prijs na korting niet bekend is bij alle actoren, zijn de omstandigheden niet van dien aard om vrije concurrentie mogelijk te maken. Buiten de kortingen sponsort de farmaceutische sector ook het klinisch onderzoek in de ziekenhuizen en de navorming van artsen en apothekers. Versterkt deze belangenvermenging de trouw van de apothekers, artsen en ziekenhuizen aan de referentieproducten? Dit is een open vraag.... Men kan veronderstellen dat de biosimilairen zich op een moeilijk veroverbaar terrein begeven.

### Kader 2 – Basisbegrippen over prijsbepaling en terugbetaling van geneesmiddelen in België

**Procedures voor prijsbepaling en terugbetaling**

In België volgt een aanvraag tot terugbetaling van een farmaceutische specialiteit altijd hetzelfde traject, of de specialiteit nu bestemd is voor de ambulante zorg of voor het ziekenhuis. Het definitieve evaluatieverslag wordt opgesteld door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG). Dit verslag omvat de terugbetalingsbasis (het bedrag waarop de tussenkomst van de ziekteverzekering berekend wordt), de officiële prijs (prijs bepaald door de overheidsinstanties voor de terugbetaalbare farmaceutische specialiteiten), de terugbetalingscategorie (die de persoonlijke tussenkomst bepaalt van de begunstigde in de kosten van de farmaceutische verstrekkingen) evenals alle bijzondere terugbetalings – voorwaarden.

De terugbetalingsbasis komt in het algemeen overeen met de officiële prijs. De uitzonderingen zijn meestal geneesmiddelen die opgenomen zijn in het referentieterugbetalingssysteem (Reference Price System, RPS) en deze waaraan een terugbetalingsbasis bestaande uit een vast bedrag wordt toegekend, dat kan afwijken van de prijs vastgesteld door de overheidsinstanties. De terugbetalingsbasis weerspiegelt de therapeutische meerwaarde van het geneesmiddel. Er bestaat een classificatie in drie grote klassen in functie van deze waarde.

In klasse 1 vinden we de geneesmiddelen die een aangetoonde therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van de bestaande alternatieven, en waarvoor de fabrikanten daarom aanspraak maken op een hogere prijs.

Klasse 2 omvat de geneesmiddelen die een therapeutische waarde hebben die vergelijkbaar is met die van andere referentiespecialiteiten en de prijs van de nieuwe producten mag niet hoger zijn dan die van de vergelijkbare geneesmiddelen die al terugbetaald worden. De aanvragen tot terugbetaling voor een biosimilair geneesmiddel werden in deze klasse ingedeeld (zie details in punt 3.2).

Tenslotte omvat klasse 3 de generieken en de kopieën. De terugbetalingsbasis van deze laatste producten moet met minstens 31% verlaagd zijn (minimaal verplichte verlaging) ten opzichte van de prijs af–fabriek van het referentieproduct.

De terugbetalingscategorie drukt de medisch–therapeutische waarde uit van de specialiteit; ze bepaalt de mate waarin de ziekteverzekering zal tussenkomen in de kosten. Om de hoogte van de persoonlijke bijdrage van de patiënt te bepalen, werd een onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen die van essentieel belang zijn voor de behandeling van ernstige en chronische ziekten (categorieën A & Fa), geneesmiddelen die maatschappelijk en therapeutisch belangrijk zijn (categorieën B & Fb) en geneesmiddelen die dat minder zijn (categorieën C, Cs en Cx). We moeten hierbij benadrukken dat enkel voor de geneesmiddelen uit categorie F (zowel Fa als Fb) de terugbetalingsbasis overeenstemt met een vast bedrag per behandeling. Tot op vandaag behoren enkel de epoëtines tot categorie F (meer details in punt 3.3). Voor elk van de terugbetalingscategorieën bestaat de persoonlijke tussenkomst van de patiënt (het remgeld) uit een percentage van de terugbetalingsbasis, tot een zeker plafond.

**Referentieterugbetalingssysteem**

Een referentieterugbetalingssysteem *(Reference Price System, RPS)* beperkt de terugbetaling van geneesmiddelen die behoren tot duidelijk gedefinieerde clusters (groepen) tot het niveau van een referentieprijs. Binnen elke cluster moet de patiënt het verschil betalen (dit noemt men het “referentiesupplement”) als de prijs die door een fabrikant voor een geneesmiddel wordt toegepast hoger is dan de referentieprijs. Het “generieke referentieterugbetalingssysteem” ontstond in België in 2001. De clusters omvatten specialiteiten die dezelfde actieve stof bevatten (zowel originele als generieke producten, zonder onderscheid in dosering of toedieningswijze). Een maximaal toegelaten prijs wordt toegepast op geneesmiddelen die opgenomen zijn in de referentieterugbetaling, gelijk aan de terugbetalingsbasis verhoogd met een "veiligheidsmarge"; het supplement ten laste van de patiënt bedraagt hierdoor nog maximaal 10,8 euro. Andere landen hebben gekozen voor een “therapeutisch referentieterugbetalingssysteem”. In dit model verenigen de clusters de geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn op therapeutisch vlak en verschillende actieve bestanddelen kunnen bevatten.

**Voorschrijfquota voor goedkope geneesmiddelen**

België past in de ambulante zorg een beleid van voorschrijfquota voor goedkope geneesmiddelen toe. Vóór de zomer van 2012 (zie punt 3.3 voor de opname van biosimilairen), omvatte dit zogenaamd “goedkope” voorschrift (1) de referentieproducten (originele merkgeneesmiddelen) waarvoor een generiek alternatief bestaat en waarvan de prijs gedaald was zodat de patiënten het referentiesupplement niet moesten betalen, (2) de generieke preparaten en de kopieën, (3) voorschrift op stofnaam (VOS). De quota verschillen volgens het medisch specialisme en worden gecontroleerd door het RIZIV.

**Terugbetaling (facturatie) van geneesmiddelen in de ziekenhuizen**

Kort samengevat, gebeurt de facturatie van geneesmiddelen door de ziekenhuizen aan de ziekteverzekering in twee vormen: voor de geneesmiddelen die behoren tot de geforfaitariseerde farmaceutische specialiteiten rekent het ziekenhuis retrospectief 25% van de terugbetalingsbasis aan van elk afgeleverd geneesmiddel en ontvangt een prospectieve forfaitaire som per opgenomen patiënt. Voor geneesmiddelen die uitgesloten zijn van forfaitarisering krijgt het ziekenhuis een bedrag berekend op de terugbetalingsbasis van elk afgeleverd geneesmiddel en volgens de terugbetalingscategorie. De facturatie van biosimilairen in een ziekenhuisomgeving wordt uiteengezet in punt 1.1.

## 3.1. Overheidsuitgaven voor biologische geneesmiddelen

In 2010 maakten geneesmiddelen 17,23 % uit van de terugbetalingen door het RIZIV in de gezondheidszorg. Tabel 2 geeft voor 2011 een gedetailleerd overzicht van de belangrijkste terugbetalingen voor biologische geneesmiddelen in de openbare officina's en in de ziekenhuisapotheken, alsook de terugbetalingen voor de therapeutische klassen waarvoor al een biosimilair geneesmiddel gecommercialiseerd is. Naast de biosimilairen en de referentieproducten die een epoëtine bevatten, zijn twee producten van de tweede generatie in de handel (Aranesp en Mircera). Een biologisch geneesmiddel van de tweede generatie is eveneens beschikbaar voor de granulocyt–koloniestimulerende factor (G–CSF) (Neulasta).

De hoogste bedragen hebben betrekking op vier monoklonale antilichamen (Mab) waarvan drie anti–TNF remmers (Infliximab, Adalimumab en Etanercept), die grotendeels gebruikt worden voor het behandelen van auto–immuunziekten in de reumatologie (bijvoorbeeld reumatoïde artritis). Het patent van enkele biologische blockbusters zal in 2014 (Infliximab, Trastuzumab) en in 2015 (Etanercept) verstrijken. Twee biosimilairen voor Infliximab worden momenteel geëvalueerd door het Europees geneesmiddelenbureau.

**Tabel 2 – Uitgaven RIZIV voor een selectie van biologische geneesmiddelen (2011)**

| Groep | | ATC | Algemene benaming | Euro | Aflevering |
|---|---|---|---|---|---|
| **Duurste biologische geneesmiddelen (Top 5)** | | | | | |
| **monoklonaal antilichaam (anti–TNF)** | | L04AB04 | adalimumab | 97 673 654 | Openbare officina |
| **monoklonaal antilichaam (anti–TNF)** | | L04AA12 | infliximab | 90 266 686 | Ziekenhuisapotheek |
| **monoklonaal antilichaam (anti–HER2)** | | L01XC03 | trastuzumab | 61 337 274 | Ziekenhuisapotheek |
| **monoklonaal antilichaam (anti–TNF)** | | L04AB01 | etanercept | 60 585 181 | Openbare officina |
| **Epoëtine** | | B03XA02 | darbepoëtine alfa | 53 457 323 | Ziekenhuis |
| **Therapeutische klasse* waarin een biosimilair geneesmiddel beschikbaar is** | | | | | |
| **Epoëtine** | (langwerkend) | B03XA02 | darbepoëtine alfa | 53 457 323 | Ziekenhuisapotheek |
| | *(kortwerkend)* | *B03XA01* | *erythropoiëtine* | *25 771 878* | *Ziekenhuisapotheek* |
| | (langwerkend) | B03XA03 | methoxy–polyehylenglycol–epoëtine beta | 13 883 347 | Ziekenhuisapotheek |
| **Somatropine** | | *H01AC01* | *somatropine* | *19 512 592* | *Openbare officina* |
| | | *H01AC01* | *somatropine* | *108 254* | *Ziekenhuisapotheek* |
| **Filgrastim** | (langwerkend) | L03AA13 | pegfilgrastim | 31 981 299 | Ziekenhuisapotheek |
| | (langwerkend) | L03AA13 | pegfilgrastim | 27 284 | Openbare officina |
| | *(kortwerkend)* | *L03AA02* | *filgrastim* | *4 903 752* | *Ziekenhuisapotheek* |
| | *(kortwerkend)* | *L03AA02* | *filgrastim* | *447 358* | *Openbare officina* |

*Bron: RIZIV, voorlopige gegevens voor 2011. *De therapeutische klassen omvatten ook biosimilairen, referentiegeneesmiddelen en producten die geen referentiegeneesmiddelen zijn (zie kader 1 voor de definities). Cursief: moleculen waarvoor een biosimilair geneesmiddel beschikbaar is. TNF: tumor necrose factor. ATC: Anatomisch, Therapeutisch, Chemisch. HER2: humane epidermale groeifactor receptor 2.*

## 3.2. Prijs en terugbetaling van biosimilairen in België

Momenteel dienen bedrijven die biosimilairen produceren een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen (MA) in via de gecentraliseerde procedure van het EMA (Europees geneesmiddelen–bureau). Nadat ze een MA bekomen hebben, kunnen ze een aanvraag tot terugbetaling indienen bij de nationale instanties die bevoegd zijn op het vlak van het prijsbepaling en terugbetaling. In België volgen de aanvragen voor de biosimilairen hetzelfde traject als voor eender welk ander geneesmiddel. Volgens het huidige terugbetalingsmechanisme worden de biosimilairen niet onderworpen aan enige clausule die een verplichte terugbetalingsbasis of prijsverlaging oplegt. Alle aanvragen voor terugbetaling werden gedaan in klasse 2, waarschijnlijk omdat ze niet passen bij de criteria die worden vereist in de klassen 1 en 3. Enerzijds kunnen de biosimilairen geen aanspraak maken op therapeutische superioriteit ten opzicht van de referentiegeneesmiddelen, wat aanvaarding van het dossier in klasse 1 uitsluit. Anderzijds omvat klasse 3 alleen de generieke preparaten en de kopieën.

Tabel 3 geeft informatie over de prijsbepaling van biosimilairen in België, hun marktaandeel en de beleidsbeslissingen die er betrekking op hebben. Op vandaag waren alle aanvragen tot terugbetaling van biosimilairen gekoppeld aan een vrijwillige prijsverlaging. Terwijl in de sector van de generieke geneesmiddelen er een algemene verplichting bestaat tot het verlagen van de prijs, gebeuren de onderhandelingen voor nieuwe biosimilairen geval per geval. De onderhandelingen tussen de overheid en de fabrikanten van biosimilairen hebben geleid tot een prijsreductie van 20 tot 34% ten opzichte van het biologisch referentiegeneesmiddel. Niet alle bestaande biosimilairen zijn in ons land in de handel te verkrijgen. Tot december 2012 werden zes aanvragen voor terugbetaling ingediend. Er werden vijf positieve beslissingen genomen (Binocrit, Retacrit, Omnitrope, Zarzio, Tevagrastim), en één negatieve (Nivestim). In 2011 grensde het succes van de biosimilairen voor epoëtine en filgrastim aan nul (minder dan 0,1% van de totale consumptie uitgedrukt in standaard dagdosering (*Daily Defined Dosage*, DDD)). Een biosimilair voor somatropine, voornamelijk afgeleverd in openbare officina's, bereikte echter een marktaandeel van 4,08% van de totale standaard dagdoseringen die werden terugbetaald. Dit percentage is lager dan de 6% in verkoopcijfers van de IMS gegevens (zie grafiek 1).

## 3.3. Beleidsmaatregelen voor het promoten van biosimilairen

In 2012 voerde de minister een reeks maatregelen in met als doel het marktaandeel van biosimilairen in België te laten groeien. Het nagestreefde doel bestond er niet alleen in om besparingen te genereren voor het RIZIV, maar ook om er voor te zorgen dat België een interessante markt blijft voor de bedrijven die biosimilairen zouden kunnen ontwikkelen en commercialiseren in nieuwe productklassen.

De beslissingen die werden genomen om het gebruik van biosimilairen te stimuleren zijn de volgende:

- **Opname van de biosimilairen in de voorschrijfquota van goedkope geneesmiddelen in de ambulante zorg.** Met de opname van biosimilairen sinds 1 juli 2012 breidde het initiële kader van “goedkope” voorschrijfquota zich uit. Tot nog toe omvatte het systeem enkel chemische moleculen waarvoor een generiek alternatief bestond. Opmerking: alleen de échte biosimilairen zijn opgenomen in de zogenaamd “goedkope” voorschrijfquota. Een biologisch geneesmiddel waarvoor een biosimilair geneesmiddel beschikbaar is en dat zijn prijs verlaagt tot op het niveau van dat van het biosimilaire geneesmiddel werd niet in overweging genomen in de quota.
- **Opname van epoëtine en somatropine in het budget voor geforfaitariseerde farmaceutische specialiteiten in het ziekenhuis.** Sinds 1 juli 2012 omvat het ziekenhuisbudget voor geneesmiddelen ook alle epoëtines (met kortdurende en met langdurende werking), evenals alle geneesmiddelen die somatropine bevatten. Voordien werden deze specialiteiten door het ziekenhuis gefactureerd aan het RIZIV in functie van hun werkelijke consumptie. Geneesmiddelen die filgrastim bevatten (referentieproduct en biosimilair geneesmiddel) werden niet opgenomen in de geforfaitariseerde farmaceutische specialiteiten van de instelling.

- **Terugbetaling van een vast bedrag voor de epoëtines (categorie F).** Vanaf 1 september 2012 zijn alle epoëtines opgenomen in categorie F. De terugbetalingsbasis voor deze geneesmiddelen (d.w.z. Aranesp, Binocrit, Eprex, Mircera, Neorecormon, Retacrit) bestaat uit een vast bedrag per behandeling. Dit bedrag werd bepaald in functie van de minst hoge terugbetalingsbasis van het goedkoopste referentieproduct waarvoor een biosimilair bestaat (Eprex) en is zowel van toepassing op de voorschriften in de ambulante zorg als in een ziekenhuisomgeving. Als er een verschil is tussen de officiële prijs en het vaste bedrag, komt dit ten laste van het ziekenhuis. Over het algemeen kan het bedrag dat de ziekteverzekering aan het ziekenhuis betaalt nooit hoger zijn dan de terugbetalingsbasis van het geneesmiddel. Echter, in afwijking op deze regel zullen de ziekenhuizen vanaf 1 februari 2013 dit vaste bedrag ontvangen dat hoger is dan de officiële prijs voor de biosimilairen Binocrit et Retacrit (voor deze twee producten overschrijdt de terugbetalingsbasis de officiële prijs).

**Tabel 3 – Prijsbepaling, marktaandeel en maatregelen met betrekking tot biosimilairen in België**

| Referentie-product | Biosimilair middel terugbetaald sinds | Ministeriële besluiten[1] | Marktaandeel in 2011 | | Terugbetaling RIZIV | Maatregelen met betrekking tot biosimilairen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Prijsverschil met RP* | DDD | % totale markt[2] | Euro | Forfaitarisering in het ziekenhuis | Terugbetaling aan vast bedrag | "Goedkope" quota in ambulante zorg |
| Eprex | Binocrit, 01/2010 | -30% | 62 | >0.1% | 447 | Ja | Ja | Niet van toepassing |
| | Retacrit, 10/2010 | -34% | 0 | | 0 | Ja | Ja | Niet van toepassing [3] |
| Genotropine | Omnitrope, 04/2008 | -22% | 21 375 | 4.08% | 318 560 | Ja | Neen | Ja |
| Neupogen | Zarzio, 01/2010 | -20% | 277 | >0,1% | 18 938 | Neen | Neen | Ja |
| | Tevagrastim, 02/2010 | -20% | 71 | >0,1% | 5 516 | Neen | Neen | Ja |

*Bron:[1] Ministeriële besluiten (http://www.inami.fgov.be/drug/nl/drugs/decisions_report/decisions_minister/index.htm) DDD: standaard dagdosering (daily defined dosage). [2] Percentage verkregen door het aantal DDD per biosimilair te delen door de totale DDD per productklasse (die de biosimilairen en de referentieproducten omvat. RP: referentieproduct. [3] Niet van toepassing want niet afgeleverd in een publieke officina. RIZIV gegevens*

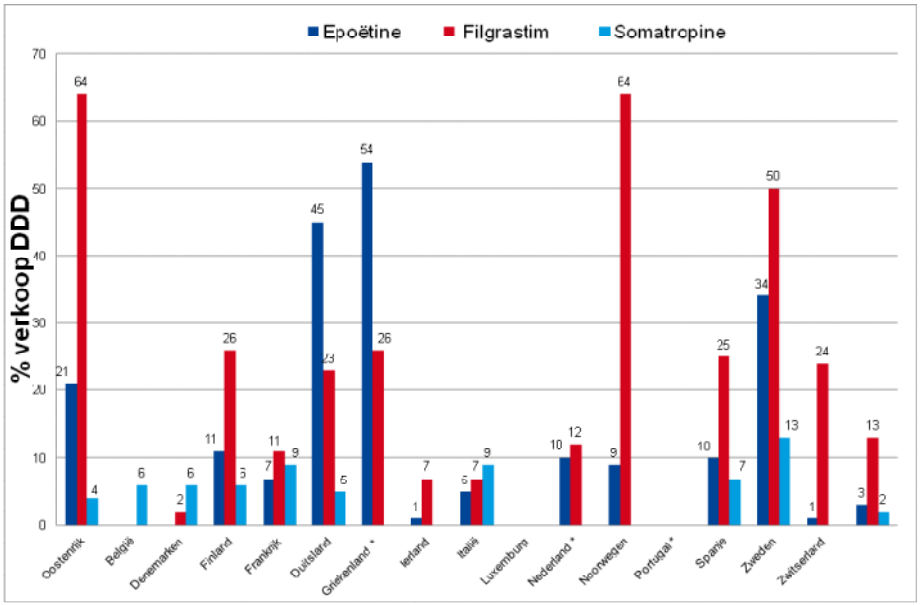
# 4. BIOSIMILAIREN IN EEN INTERNATIONAAL PERSPECTIEF

Een gestructureerd literatuuroverzicht werd uitgevoerd, gekoppeld aan een internationale vergelijking, om beter de actuele marktpenetratie van de biosimilairen af te bakenen en de prijsverlaging en besparingen voor de derdebetalers te analyseren. Drie buurlanden (Frankrijk, Nederland en Duitsland) en één land met een daadkrachtig beleid op het vlak van generieke middelen (Zweden) werden hiervoor gekozen. Zowel het literatuuroverzicht als de internationale vergelijking lieten toe om informatie te verzamelen over de factoren (hinderpalen en drijfveren) die het gebruik van biosimilairen beïnvloeden. De gegevens die werden bijeengebracht door de Europese werkgroep *Market Access and Uptake of Biosimilars* werden eveneens in dit rapport geïntegreerd[a]. [5]

## 4.1. Oorsprong van de biosimilairen in Europa

Grafiek 1 toont de gegevens van IMS Health over de marktpenetratie van biosimilairen in een aantal Europese landen. De marktaandelen voor de biosimilairen worden uitgedrukt in percentage DDD in elke therapeutische productklasse. De klassen verenigen niet alleen de referentieproducten en hun biosimilairen, maar ook de “me–too” producten (geneesmiddelen van de tweede generatie zijn niet opgenomen). De marktaandelen van de biosimilairen van filgrastim zijn groter in Oostenrijk, Noorwegen, Zweden, terwijl voor de biosimilairen voor epoëtines de doorbraak duidelijker is in Duitsland, Griekenland en Zweden. Biosimilairen voor somatropine zijn in het algemeen minder goed “gelanceerd” dan hun tegenhangers in de klassen van de epoëtines en van filgrastim. In Zweden, Frankrijk en Italië is hun opname het sterkst. België hinkt achteraan, met in slechts één productklasse (somatropine) enige mate van verkoop.

**Grafiek 1 – Percentage verkoop van biosimilairen per productklasse in de totale markt (in DDD)**




*Bron: gegevens IMS 2de trimester 2011. *alleen kleinhandel. DDD: standaard dagdosering (daily defined dosage).Tweede generatie producten zijn niet mee in rekening gebracht*

[a] Het KCE heeft kennis kunnen nemen van de voorbereidende versies van het consensus–document ‘*What you need to know about Biosimilar Medicinal Products, with a Q & A for patients, physicians and payers*.

## 4.2. Welke prijsverlagingen en besparingen kunnen worden verwacht door de opkomst van de biosimilairen?

Alles lijkt erop te wijzen dat de concurrentiestrijd zal leiden tot meer beperkte prijsverlagingen op het niveau van de referentiegeneesmiddelen en de biosimilairen dan gebeurde met de generieke geneesmiddelen en hun originelen. Dit zal vooral zo zijn in landen zoals het Verenigd Koninkrijk of Duitsland waar het verschil in prijs tussen de originelen en de generieke geneesmiddelen tot 80% kan bedragen. Het minder uitgesproken prijsverschil tussen het referentiegeneesmiddel en het biosimilaire geneesmiddel wordt toegeschreven aan hogere productiekosten, evenals aan het feit dat er voor de biosimilairen een grotere behoefte was aan marketinginspanningen dan voor de generische geneesmiddelen. Bovendien kunnen de hoge productiekosten ook leiden tot een vermindering van het aantal firma's dat biosimilairen produceert waardoor de prijsconcurrentie verzwakt.

Het merendeel van de empirische informatie over de prijsverlagingen (evenals over de marktpenetratie) steunt op de IMS–gegevens. De prijsverlagingen voor biosimilairen ten opzichte van het referentieproduct schommelen meestal tussen 10 en 35%. De cijfers variëren echter van land tot land en tussen de verschillende productklassen. Geen enkel land heeft een verplichte verlaging opgelegd. Van de vier landen die in dit rapport worden onderzocht, kende Zweden prijsverlagingen voor epoëtines en filgrastim die groter waren dan die welke elders werden gemeld (tot 40% voor de epoëtines ent 50% voor filgrastim). De gegevens over Zweden komen van de overheid terwijl voor de andere bestudeerde landen de voornaamste bron van gegevens de databank van IMS was. We kunnen hieruit dus niet zonder meer afleiden dat de prijsdalingen hoger zijn voor Zweden dan voor de andere landen omdat ze werden berekend op basis van een andere gegevensbron.

Van de drie productklassen waarvoor vandaag biosimilairen bestaan, zijn het de biosimilairen van somatropine die de meest bescheiden prijsverlaging kenden (ongeveer 20%). Opgemerkt dient te worden dat slechts één enkel biosimilair geneesmiddel in deze klasse beschikbaar is. Dit lijkt dus de hypothese te bevestigen dat indien slechts een beperkt aantal concurrenten meespelen op de markt, dit leidt tot minder belangrijke prijsverlagingen.

De bestaande ramingen over de besparingen die zouden worden gegenereerd door het gebruik van biosimilairen zijn gebaseerd op diverse modellen en hypothesen, hetgeen vergelijken moeilijk maakt. Bovendien zijn de ramingen voor Europa grotendeels afkomstig van de farmaceutische sector zelf. Het ontbreekt bijgevolg aan onafhankelijke analyses over de huidige en te verwachten besparingen door het gebruik van biosimilairen.

## 4.3. Factoren die het gebruik van biosimilairen beïnvloeden

### *4.3.1. Voorschrijfgewoonten van artsen en trouw aan een referentieproduct*

In theorie, en net zoals voor elk ander geneesmiddel, kunnen de voorschrijfgewoonten van een arts en zijn gehechtheid aan een product (met inbegrip van trouw aan een merk) bepalen of hij kiest voor een biosimilair of voor het referentieproduct. Biologische geneesmiddelen zijn fundamenteel verschillend van de generieke versies van de chemisch gesynthetiseerde geneesmiddelen: ze bezitten over het algemeen grotere en complexere moleculaire structuren. In het geval van biosimilairen is substitutie in de loop van de behandeling alleen maar aangewezen onder toezicht van een arts. Met de generieke preparaten van chemisch gesynthetiseerde geneesmiddelen daarentegen wordt deze substitutie in de loop van een behandeling toegestaan zonder medisch toezicht, behalve voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge. Meerdere landen laten de generieke substitutie over aan de apotheker (automatische substitutie). In het geval van biologische geneesmiddelen kan de trouw van de voorschrijver aan het referentieproduct alleen worden omzeild door maatregelen zoals automatische substitutie of voorschrift op stofnaam (VOS). Natuurlijk zal de doorbraak van de biosimilaire producten in essentie afhangen van hun aanvaardbaarheid voor het medische korps. Maar om aanvaard te kunnen worden, zal een biosimilair geneesmiddel noodzakerlijkerwijs het vertrouwen van de professionele zorgverstrekkers en dat van de belangrijkste opinieleiders moeten winnen op basis van hun kenmerken (doeltreffendheid en veiligheid).

### 4.3.2. Concurrentie van de producten van de tweede generatie

De concurrentie met de producten van de tweede generatie (zie kader 1 voor de definitie) kan eveneens een invloed hebben op het gebruik van biosimilairen. De geneesmiddelen van de tweede generatie kunnen therapeutische voordelen bieden ten opzichte van het referentieproduct. Bijgevolg zal, van zodra de producten van de tweede generatie meer succes kennen dan het referentieproduct, het potentieel voor marktpenetratie door “zijn” biosimilairen verminderen.

### 4.3.3. Beleidsbeslissingen

Over het geheel genomen biedt de literatuur weinig of geen evaluatie van de doeltreffendheid van de beleidsmaatregelen die tot doel hebben om de opkomst van de biosimilairen te beïnvloeden, hetgeen ten dele kan worden verklaard door de recente verschijning van deze laatste. Een studie uitgevoerd door de *European Generic medicines Association* (EGA) inventariseert de maatregelen in verband met de biosimilairen die werden aangenomen door de verschillende nationale instanties. Er zijn echter geen details beschikbaar over de exacte inhoud van deze maatregelen, en er is evenmin enige vorm van evaluatie. Volgens het rapport bestaan de beslissingen van de regeringen typisch uit het instellen van quota voor de biosimilairen en uit voorschrijfdoelstellingen.

Onze internationale vergelijking levert beperkte aanvullende informatie op over maatregelen die de opname van biosimilairen trachten te beïnvloeden. Dit gezegd zijnde, gezien de schaarse informatie waarover we beschikken, kunnen we alleen hypothesen formuleren die door later onderzoek zullen moeten worden geverifieerd.

Het is interessant om op te merken dat Zweden één van de duidelijkste marktpenetraties vertoont van biosimilairen in heel Europa en dat hoewel het geen enkele specifieke beleidsmaatregel toepast om hun consumptie te bevorderen. Een mogelijke verklaring voor dit fenomeen is dat het land eerder al een sterke doorbraak kende voor de generieke preparaten, waardoor de voorschrijvers en de andere actoren die betrokken zijn bij de keuze van de behandelingsopties meer ontvankelijk zijn voor de biosimilairen.

#### 4.3.3.1. Aankoopprocedures

Voor de biosimilairen kan een vooruitgang in marktaandeel samenhangen met specifieke beleidsmaatregelen voor de aankoop van geneesmiddelen in ziekenhuizen. Die wijkt gewoonlijk af van die in de ambulante zorg. In de ziekenhuizen beschikken de kopers over meer onderhandelingsmacht en de keuze van de producten kan worden besproken met een beperktere groep leveranciers. Bijgevolg kan een firma die een referentie–geneesmiddel verdeelt zeer gulle kortingen toekennen. Biosimilairen–producenten moeten aldus concurreren met de door de kortingen verlaagde prijzen en niet met de officiële prijzen, om het goedkoopste alternatief voor het ziekenhuis te zijn, en moeten een even grote korting kunnen aanbieden in absolute cijfers. Het overdragen van de openbare aanbestedingen naar het nationale of regionale niveau (zoals in Zweden) zou kunnen helpen om de opkomst van de biosimilairen beter te controleren, onder andere omwille van de ontkoppeling van het individueel voorschrijfgedrag van geneesheren en de aankoopprocedures. De uiteindelijke keuzes van de autoriteiten zullen aldus in essentie afhangen van het meest competitieve aanbod afkomstig van fabrikanten (zowel van biosimilairen als van referentieproducten). Bovendien beperken openbare aanbestedingen op nationaal/regionaal niveau het aantal actoren die onderhandelen over de kenmerken van het product (kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid), kortingen, begeleidende diensten (informatie) en andere voordelen aangeboden aan ziekenhuizen en aan clinici. Wanneer de onderhandelingen plaatsvinden op een meer lokaal niveau (per instelling of per arts), moeten de fabrikanten van biosimilairen deze onderhandelingen voeren met elk van de betrokken kopers.

Tenzij deze firma's er in slagen het vertrouwen in de doeltreffendheid en de veiligheid van hun producten te verhogen en bereid zijn om dezelfde “extra's” aan te bieden als het referentiegeneesmiddel, kan worden verondersteld dat, met de bestaande regelgeving, de biosimilairen geen beslissende “lancering” zullen kennen. Of openbare aanbestedingen op regionaal of nationaal niveau in werkelijkheid de competitiviteit voor biosimilairen kunnen faciliteren blijft een open vraag.

#### 4.3.3.2. Terugbetalingsbeleid voor biosimilairen

In sommige landen bestaan er voor specifieke geneesmiddelen–categorieën vaste prijzen of terugbetalingsniveaus. Dit is het geval voor de

epoëtines in Duitsland en voor alle biologische geneesmiddelen waarvoor er een biosimilair middel bestaat in Nederland, door middel van een mechanisme van referentieterugbetaling. Duitsland voorziet voor filgrastim een bepaalde bijkomende terugbetaling (*Zusatzentgelte* categorie *"ZE40",* verschillend van de categorie voor Pegfilgrastim*)* die wordt toegevoegd aan het bedrag betaald op basis van de Diagnosegroepen (*Diagnosis–Related Group*, DRG). Frankrijk daarentegen gebruikt voor alle epoëtines eenzelfde "forfaitair verantwoordelijkheidstarief".

Deze beleidsmaatregelen zijn niet specifiek voor biosimilairen, maar sluiten aan op een ruimer kader voor het inkrimpen van de overheidsuitgaven voor geneesmiddelen. Hun globale doeltreffendheid hangt onder andere af van hun aanvaardbaarheid door de voorschrijvers. Tot op heden kent Nederland geen erg duidelijke opname van de biosimilairen voor epoëtines en filgrastim, en helemaal geen gebruik voor somatropine. Dit resultaat kan echter te wijten zijn aan het feit dat deze maatregelen slechts recent van kracht zijn geworden.

Onze internationale vergelijking toont eveneens aan dat, gezien het feit dat biologische geneesmiddelen en biosimilairen therapeutisch belangrijke geneesmiddelen zijn, het remgeld voor de patiënt over het algemeen beperkt is.

#### *4.3.3.3. Specifieke quota voor biosimilairen: de ervaring van Duitsland*

Van de vier bestudeerde landen heeft alleen Duitsland quota uitgevaardigd (voor de epoëtines) om de opkomst van de biosimilairen in de ambulante zorg te promoten. De sterke uptake van de biosimilairen voor epoëtine kan ten dele worden toegeschreven aan deze quota, maar ook aan het feit dat het grootste netwerk van dialysecentra in het land (KfH) besloten heeft om biosimilairen te gebruiken. De dialyse gebeurt ambulant en daardoor komen de prijzen van de epoëtines overeen met die vastgelegd in het referentieterugbetalingssysteem.

Deze maatregelen worden vergezeld van sensibiliseringscampagnes en praktijkrichtlijnen op het vlak van het voorschrijven. De artsen in het KfH–netwerk hebben informatie ontvangen over het gebruik van biosimilairen in bepaalde indicaties en over de gevolgen van dit gebruik op de kosten (transparantie op het vlak van prijs). Men kan besluiten dat het geen geïsoleerde maatregel is, maar een combinatie van maatregelen, die aan de oorsprong ligt van de geslaagde introductie van biosimilairen voor epoëtine in Duitsland.

# 5. ACTOREN, FUNCTIES EN POSITIES IN HET AANMOEDIGINGSBELEID VOOR BIOSIMILAIREN IN BELGIË

Door vertrouwelijke gesprekken met artsen, apothekers en ziekenhuisdirecties, vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie en organen die bevoegd zijn voor de prijsbepaling en terugbetaling van geneesmiddelen konden we peilen naar de redenen die de zwakke marktpenetratie verklaren van de toegelaten biosimilairen in België (in de productklassen van epoëtines, filgrastim en somatropine). Een online enquête vervolledigde het onderzoek (zie kader 3).

De onderzoeksresultaten en preliminaire aanbevelingen werden voorgelegd aan de stakeholders van de sector. Dankzij deze oefening konden de gelijklopende en tegengestelde meningen worden geanalyseerd om zo een volledig beeld van de huidige situatie te bekomen.

In deze studie werd niet de effectieve kennis van de deelnemers over biosimilairen getest. Het was dus niet altijd mogelijk om in te schatten in welke mate de problemen die in de loop van de interviews werden geschetst, toegeschreven konden worden aan een onvoldoende of incorrecte kennis van de biosimilairen (bijvoorbeeld het feit te weten dat de vereisten voor een vergunning voor het in de handel brengen voor deze laatsten strikter zijn dan die van kracht zijn voor de generieke preparaten). Anderzijds was dit ook geen wetenschappelijke evaluatie van de vergunningsprocedure voor biosimilairen en evenmin van de vragen die betrekking hebben op het klinisch onderzoek over de doeltreffendheid, veiligheid en onderlinge uitwisselbaarheid van de al geregistreerde biosimilairen. Bijgevolg kunnen wij de meningen die werden geuit op dit gebied door de geïnterviewde personen, zelfs de meest geïnformeerde personen, niet ontkennen noch bevestigen.

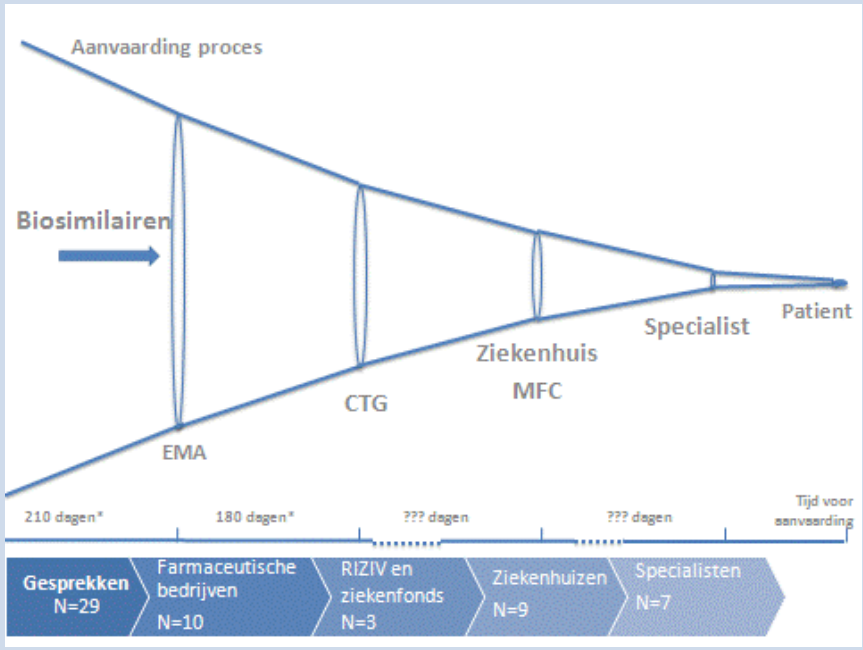
De redenen die werden aangevoerd om de quasi afwezigheid te verklaren van de biosimilairen in het therapeutisch arsenaal dat in België wordt gebruikt, kunnen worden verdeeld in twee hoofdcategorieën:

1. De klinische hinderpalen die verband houden met de kennis over de biosimilairen en de houding er tegenover.
2. De afwezigheid van financiële stimuli en diensten voor de ziekenhuizen, voorschrijvers en patiënten.

### Kader 3 – De methodologie in het kort

**Individuele gesprekken**

De selectie van de hoofdactoren voor de individuele gesprekken had tot doel om ten minste één vertegenwoordiger op te nemen van elk van de voornaamste belangengroepen die betrokken zijn bij de toegang tot de markt, de verdeling en het voorschrijven van een biosimilair geneesmiddel. De definitieve steekproef stemt overeen met de volgende grafiek:




*EMA: European Medicines Agency (EMA), CTG: Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, MFC: Medisch-farmaceutisch comité*

**On–line enquête**

De online enquête trachtte in cijfers te vertalen hetgeen naar voren kwam uit de individuele gesprekken met de ziekenhuisapothekers, diensthoofden of gespecialiseerde artsen. Ze gebeurde in samenwerking met acht wetenschappelijke organisaties of beroepsverenigingen: Hematological Society (BHS), Belgian Society of Medical Oncology (BSMO), Belgian Royal Society for Rheumatology (KBVR – SRBR), Groupement des néphrologues francophones de Belgique (GNFB), Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie (NBVN), Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology (BSGPE), Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers (VZA) en Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique (AFPHB).

De hyperlink naar de online enquête werd geadresseerd aan 1 126 leden van deze wetenschappelijke en beroepsorganisaties. Het definitieve responspercentage bedroeg 11,2% (126 respondenten).

## 5.1. Klinische hinderpalen

### *5.1.1. Gebrek aan kennis of gebrek aan vertrouwen in de doeltreffendheid en veiligheid...*

Tijdens de interviews, vooral met de artsen, werden bezorgdheid over de veiligheid of doeltreffendheid van biosimilairen – of beide gecombineerd – naar voren geschoven als reden om deze middelen niet voor te schrijven. De argumenten van de geïnterviewden om hun terughoudendheid bij het gebruik van biosimilairen te rechtvaardigen, verraadden vaak een gebrek aan kennis of een verkeerd beeld van de erkenningsprocedure van deze laatsten. Het is zelfs zo dat minder dan één op tien van de deelnemers aan de online enquête een correcte definitie kon formuleren van wat een biosimilair geneesmiddel nu eigenlijk is. Maar zelfs de geïnterviewden waarvan men zou kunnen veronderstellen dat ze over gedegen kennis beschikken over het “biosimilaire traject” bevestigden dat meer bewijskracht nodig is met betrekking tot de doeltreffendheid en de veiligheid van de reeds beschikbare biosimilairen. Zelfs al gaven sommige artsen toe dat vanuit een wetenschappelijk oogpunt alle gegevens vereist door het Europees geneesmiddelenbureau vervuld zijn, dan nog wijst de ervaring van het terrein er op dat hierdoor de verwachtingen van een deel van het Belgische medische korps niet worden ingelost. Onzekerheid over de doeltreffendheid en de veiligheid van de biosimilairen was de voornaamste reden die door de artsen tijdens de enquête werd vermeld als hinderpaal voor het voorschrijven van biosimilairen (59,2%).

### *5.1.2. …maar minder uitgesproken wanneer het gaat om het starten met een behandeling*

Meestal vertelden zowel artsen als ziekenhuisapothekers tijdens de gesprekken dat biosimilairen konden worden gebruikt om een nieuwe behandeling te starten (behandelingsnaïeve patiënten) zonder zich grote zorgen te maken over de veiligheid of doeltreffendheid. Een hoger percentage apothekers (82,2 %) dan artsen (57,2 %) was van mening dat biosimilairen konden worden gebruikt bij volledig behandelingsnaïeve patiënten zonder enige vrees of zonder grote vrees op het vlak van doeltreffendheid en veiligheid. Daarentegen is het overstappen van een origineel product op een biosimilair product een controversieel punt, vooral bij de artsen. Slechts 42,9% van alle respondenten verklaarde dat men kon "switchen" naar een biosimilair product zonder of met slechts weinig problemen op het vlak van doeltreffendheid en veiligheid.

### *5.1.3. Gebrek aan beschikbare gegevens of moeilijke toegang tot deze gegevens*

Een belangrijke klinische belemmering die aan de basis ligt van de argwaan van artsen ten aanzien van biosimilairen is het aangevoerde gebrek aan klinische gegevens die bewijs leveren voor een veilig en doeltreffend gebruik in de specifieke indicaties en situaties. Biosimilairen tonen hun klinische gelijkwaardigheid aan ten aanzien van een referentiegeneesmiddel voor een enkele indicatie. Fabrikanten van biosimilairen kunnen –in sommige vooraf bepaalde omstandigheden– de indicaties van het originele product extrapoleren naar het biosimilaire product zonder bijkomend klinisch onderzoek uit te voeren. De extrapolatie van gegevens is gebaseerd op het uitvoeren van een systematische vergelijkingsoefening (“comparability exercise” op preklinisch en klinisch gebied) en op relevante wetenschappelijke en klinische argumenten. In de loop van de gesprekken is echter duidelijk gebleken dat het uitbreiden naar andere indicaties door extrapolatie niet altijd als aanvaardbaar wordt

beschouwd door de artsen (bijvoorbeeld, het gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van stamcellen bij gezonde personen).

Een andere factor die gedeeltelijk de beperkte kennis en vertrouwen in de biosimilairen zou kunnen verklaren is het gebrek aan distributiekanalen voor adequate informatie. De fabrikanten van biosimilairen zijn de eersten om toe te geven dat ze erg terughoudend zijn om te investeren in marketingactiviteiten omdat, in het licht van de actuele barrières die hun doorbraak verhinderen, de te verwachten voordelen ervan erg gering zijn. Zowel de ziekenhuisapothekers als de artsen bevestigen dat, in het geval van complexe specialiteiten zoals de biosimilairen, het belangrijk is zich te kunnen wenden tot een bevoegde persoon die gemakkelijk bereikbaar is en die in staat is hen duidelijke en relevante productinformatie te bezorgen (bijvoorbeeld in welke mate benadert of verschilt het biosimilaire middel van het referentieproduct en welke interacties zijn er eventueel). De biosimilairen zijn complexer dan de generieke preparaten en daarom is meer informatie ook nodig. Tevens merkten de respondenten op dat het soms nodig is om variaties op het niveau van toediening (bijvoorbeeld ander soort injectiepennen) uitgebreider toe te lichten. Ziekenhuisapothekers en artsen hebben duidelijk het gevoel dat de firma's die biosimilairen en generieke preparaten produceren onvoldoende ondersteuning en informatie bieden.

Anderzijds zijn de laboratoria die de biosimilairen produceren, evenals sommige apothekers, van mening dat de informatie die men uit officiële websites kan halen (bijvoorbeeld die van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)) ambigu en ontoereikend is. Slechts 25% van de apothekers en 9% van de artsen die deelnamen aan de on–line enquête citeerden het FAGG als informatiebron over biosimilairen.

## 5.2. Hindernissen voor het veroveren van de ziekenhuismarkt

Wanneer ze voet aan de grond trachten te krijgen in de ziekenhuizen worden de biosimilairen geconfronteerd met specifieke hindernissen die vaak onderling verbonden zijn. Zo zijn er de gewoonten van de voorschrijvende personen, de inherente complexiteit van de ziekenhuisomgeving (met aandachtspunten zoals opslag, veiligheid...) en tenslotte het huidige financieringsmechanisme voor geneesmiddelen. Dit mechanisme is eigen aan de Belgische context. Het omvat rechtstreekse onderhandelingen tussen kopers (de ziekenhuisapothekers) en leveranciers (de bedrijven) die in sommige gevallen leiden tot belangrijke kortingen op de officiële prijzen bepaald door het RIZIV. Tijdens de individuele gesprekken gaven de respondenten een opsomming van de factoren die een invloed hadden op de grootte van de kortingen: de omvang van de totale aankopen van geneesmiddelen bij een firma, het ordervolume van een bepaald geneesmiddel en het bestaan van concurrentie (“me–too” of een alternatief van de tweede generatie), evenals de kenmerken van het ziekenhuis (bijvoorbeeld de grootte van het ziekenhuis of het feit dat het om een universitair ziekenhuis gaat). Gulle kortingen werden ook gerechtvaardigd als relevante marketinginspanningen om de voorschrijfgewoonten van de opinieleiders van grote ziekenhuizen te beïnvloeden. Op basis van de gesprekken konden we schatten dat de ziekenhuisapotheken in België een korting van gemiddeld 10 tot 20% krijgen op de farmaceutische producten, met inbegrip van volumekortingen. De kortingen kunnen echter tot 75% bereiken voor het referentieproduct van bepaalde bestaande biosimilairen, waardoor de gunstige prijs van de biosimilairen (tussen -20 en -34%) niet interessant kan zijn vanuit het oogpunt van de financiële directie van de ziekenhuisinstellingen. Hoewel in principe de biosimilairen eveneens zouden kunnen deelnemen aan de race voor marktaandeel via de toekenning van overvloedige kortingen in absolute cijfers, is dit op vandaag niet het geval. In tegenstelling tot hetgeen in Frankrijk gebeurt, waar prijsverlagingen die in de wacht worden gesleept voor dure geneesmiddelen ("Farmaceutische specialiteiten die ten laste worden genomen boven op de ziekenhuisprestaties – Uitputtende lijst van dure geneesmiddelen”) 50/50 moeten worden verdeeld tussen de ziekteverzekering en het ziekenhuis, genieten in België de ziekenhuizen ten volle van de kortingen, gezien het feit dat de officiële lijst de basis blijft voor de terugbetalingen door het RIZIV.

De grotere ziekenhuizen voeren aan dat het forfait voor de farmaceutische specialiteiten niet volledig de medicatiekosten dekt bij ernstige pathologieën en dat de kortingen dit verlies compenseren. Bovendien argumenteren de geïnterviewden dat de “financïele voordelen” die worden binnengehaald op het niveau van de apotheek opnieuw geïnvesteerd worden, ofwel om de kosten van posten die als ondergefinancierd gezien worden weg te werken in de apotheek zelf (bijvoorbeeld de permanente

vorming van ziekenhuisapothekers), ofwel voor het financieren van andere afdelingen in de instelling.

Behalve de kortingen kunnen de ziekenhuizen middelen krijgen voor het financieren van personeel (apothekers, verpleegkundigen in klinisch onderzoek in oncologie...), materiaal of educatieve diensten - zoals de subsidie van een leerstoel, de organisatie van of deelname aan conferenties. De sponsor, met name het farmaceutisch bedrijf, zal het totale pakket aan kortingen en diensten die worden geboden aan een ziekenhuis in overweging nemen, terwijl het gebeurt dat de directie van dat ziekenhuis niet bewust is van bepaalde diensten die rechtstreeks aan de voorschrijvende artsen worden voorgesteld. Hoewel niet alle diensten of marketingbenaderingen een (kwantificeerbare) toegevoegde waarde hebben, worden bepaalde diensten die gekoppeld zijn aan een bepaald product (bijvoorbeeld programma's over voorschrift buiten de indicaties, of de educatie van patiënten inzake hun pathologie en over het hanteren van hulpmiddelen die de therapietrouw vergroten) als belangrijk aanzien voor de arts, de apotheker en de patiënten.

## 5.3. Impact van recente politieke beslissingen

Aangezien de maatregelen, geïntroduceerd door de Minister (beschreven in punt 1.1), dateren van minder dan een jaar vóór de publicatie van dit onderzoek, is het misschien voorbarig om al conclusies te trekken over hun werkelijk effect. Dit rapport weerspiegelt dan ook enkel de huidige meningen met betrekking tot deze beslissingen zoals ze werden verzameld tijdens de individuele gesprekken. Deze meningen zouden in de toekomst op een meer formele manier moeten worden geëvalueerd.

Tijdens de gesprekken waren de respondenten uitdrukkelijk van mening dat het zeer goed mogelijk is dat deze maatregelen (zie punt 3.3) er niet in zullen slagen om het marktaandeel van de biosimilairen in België te vergroten, en dit om meerdere redenen:

- **Terugbetaling aan een vast bedrag (categorie F), forfaitarisering van de epoëtines in het ziekenhuisbudget en hogere terugbetaling van de biosimilairen**

De opname van de epoëtines in het forfait van de farmaceutische ziekenhuisspecialiteiten en in categorie F kan, op het eerste gezicht, een aangewezen initiatief vormen om de aanvaarding van biosimilairen te vergroten en op korte termijn besparingen te genereren in de uitgaven van de ziekteverzekering. Nochtans is gebleken dat, gezien de manier waarop deze maatregel momenteel wordt toegepast, de besparingen enkel voortvloeien uit de vermindering van de terugbetalingsbasis van de epoëtines onder patent, en niet uit een toegenomen gebruik van de biosimilairen. De hogere terugbetaling van de biosimilairen (niet gebaseerd op de prijslijst maar op het vaste bedrag van categorie F) kan hun marktpenetratie niet “verhogen” omdat de artsen de voorkeur geven aan het product dat ze gewend zijn, vooral wanneer de twee alternatieven evenveel kosten. Bovendien, omdat de biosimilairen en het referentiegeneesmiddel (Eprex) in het ziekenhuis op dezelfde manier terugbetaald worden, kan een verhoging van de consumptie van biosimilairen duidelijk niet leiden tot besparingen voor de ziekteverzekering. Tot slot kunnen de kortingen die worden ontvangen door de ziekenhuisapotheek voor het originele product hoger zijn dan de voordelen die voortvloeien uit de toegenomen terugbetaling van biosimilairen.

De categorie Fa lijkt een stap verder in de richting van een systeem van “therapeutische referentieterugbetaling” waarin alle producten van eenzelfde therapeutische klasse hetzelfde terugbetalingsniveau bekomen. Meerdere geïnterviewde personen lieten echter opmerken dat een identiek terugbetalingsniveau voor een volledige therapeutische klasse niet toelaatbaar is zonder duidelijke regels over de manier waarop de prijzen worden bepaald en zonder de impact van deze oplossing op de medische praktijken (en de gezondheid van de patiënten) te onderzoeken. Het is denkbaar om een therapeutische referentieterugbetaling in te stellen indien die vergezeld gaat van aanbevelingen voor een goede praktijk voor het gebruik van de verschillende geneesmiddelen van een klasse (zoals Duitsland gedaan heeft voor de epoëtines) en indien de opinies en aanbevelingingen over de onderlinge uitwisselbaarheid in specifieke indicaties op een toegankelijke en open manier wordt gecommuniceerd, niet alleen aan de professionele zorgverstrekkers maar ook aan het grote publiek. Deze informatie moet afkomstig zijn van een onafhankelijke instantie.

- **Introductie van somatropine in het budget voor geforfaitariseerde farmaceutische specialiteiten in het ziekenhuis en opname in de goedkope voorschrijfquota**

Het opnemen van somatropines in de geforfaitariseerde farmaceutische ziekenhuisspecialiteiten zal hoogstwaarschijnlijk slechts een zeer beperkte invloed hebben op de opkomst van de biosimilairen aangezien deze specifieke producten voornamelijk worden afgeleverd in de openbare officina. Beperkte besparingen zouden kunnen voortvloeien uit het opleggen, in de ambulante zorg, van een minimumquota van biosimilairen voor somatropines. Voor chronische ziekten zullen de artsen echter aarzelen om nieuwe producten voor te schrijven aan patiënten gezien de verschillen in dosering en de verplichting om parallel ook het injectiemateriaal te veranderen. Bovendien zou het opnemen in de verplichte goedkope voorschrijfquota van alleen de biosimilairen maar niet van het referentiegeneesmiddel (waarvan men zou kunnen verwachten dat de fabrikanten de prijs zullen laten zakken) de mogelijke prijsconcurrentie tenietdoen waardoor de ziekteverzekering bijgevolg een mogelijkheid om zijn uitgaven in toom te houden wordt ontzegd.

## 5.4. Impact van andere maatregelen, toekomstig en potentieel

- **Openbare aanbestedingen voor geneesmiddelen in ziekenhuizen**

Andere maatregelen zouden eveneens een weerslag kunnen hebben op het al dan niet aanvaarden van de biosimilairen. De toekomstige verplichting om de geneesmiddelenvoorziening te laten plaatsvinden via openbare aanbestedingen kan leiden tot meer transparantie op het vlak van prijzen. Met openbare aanbestedingen wordt de huidige “indirecte ziekenhuisfinanciering via kortingen” minder vanzelfsprekend. Het is niet zo gemakkelijk te voorspellen of de biosimilairen en de referentieproducten zullen meedoen aan dezelfde aanbestedingen. Dat zal afhangen van de selectiecriteria in het bestek en de mogelijkheid van de inschrijvende bedrijven om een competitief voorstel in te dienen.

- **Quota voor de biosimilairen/goedkope alternatieven in de ziekenhuisomgevng**

Tijdens de gesprekken legden we aan de deelnemers de hypothese voor om een voorschrijfquotum van het goedkoopste alternatief voor de ziekteverzekering in te voeren in de ziekenhuisomgeving. De geïnterviewden waren van mening dat het instellen van een quotum uitsluitend voor de biosimilairen discriminerend is, op zich de concurrentie niet ten goede komt en dat dit zelfs de passieve marketingtechniek van de firma’s die de biosimilairen produceren zou kunnen versterken. Bovendien, als uitsluitend een quotum wordt ingevoerd voor de biosimilairen, zullen de laboratoria die de biologische referentiemiddelen produceren in geen geval geneigd zijn hun tarieven te verlagen. Om de concurrentie werkelijk te stimuleren, is het misschien beter om een quotum te bepalen op een gelijkaardige manier als werd gedaan voor de ambulante zorg, en ervoor te zorgen dat het “goedkope” voorschrift zowel biosimilairen als referentiemiddelen met een verlaagde prijs omvat.

Een quotumsysteem moet bovendien worden gecontroleerd en gekoppeld aan de gepaste financiële stimuli (of boetes). Met het huidige systeem van geneesmiddelenfinanciering zou het zeer goed mogelijk zijn dat in het ziekenhuis deze stimuli (of sancties) niet opwegen tegen de voordelen van de kortingen op de referentieproducten. Dergelijke quota houden trouwens het risico in dat ze de complexiteit van de ziekenhuisfinanciering nog zal vergroten en een normale selectie van geneesmiddelen bij het plaatsen van openbare aanbestedingen beletten (moeten de quota bijvoorbeeld deel uitmaken van de openbare aanbesteding?).

Voor een geslaagde invoering van een quotum is een actieve betrokkenheid van alle partners in het ontwerpen en verfijnen van het beleid absoluut noodzakelijk. Zolang de voorschrijvende arts niet gerustgesteld wordt inzake de veiligheid en doeltreffendheid van de biosimilairen en de substitutie, zal geen enkele geïsoleerde maatregel enig succes kennen. Een eenduidig advies en een communicatieplan dat hiervan de motivering uitlegt, zijn dus onontbeerlijk Een voorafgaande betrokkenheid van de stakeholders (apothekers en specialisten) vóór de afvaardiging van dit soort maatregelen zou de ganse gemeenschap engageren, “ambassadeurs” voor de zaak van de biosimilairen creëren en zo de slagkracht van de biosimilairen verhogen. De terughoudendheid die nu bij de professionele zorgverleners heerst, zou kunnen worden afgestopt door de kennis over de biosimilairen te verhogen, door de informatie te verspreiden, door bijkomende informatie/onderzoeken bij de fabrikanten of bij de artsen te vragen indien dit nodig mocht zijn, en door de gevraagde klinische gegevens te genereren.

# 6. DISCUSSIE EN CONCLUSIES

Wanneer we ons buigen over de factoren die de aarzelende doorbraak van de biosimilairen in het Belgisch gezondheidszorgsysteem en vooral in de Belgische ziekenhuizen verklaren, blijkt duidelijk dat de biosimilairen slechts één facet zijn van een veel groter probleem dat al decennia lang een transparant beleid op het vlak van geneesmiddelen in de ziekenhuisomgeving tegenwerkt. Het is inderdaad zo dat in ons systeem rechtstreekse bilaterale onderhandelingen tussen kopers (ziekenhuizen) en leveranciers (farmaceutische bedrijven) de referentieproducten tot een gevoelig lagere prijs terugbrengen dan de officiële prijzen van de biosimilairen. In de ogen van de ziekteverzekering daarentegen, die zich baseert op de lijst met officiële prijzen, vormen de biosimilairen het goedkopere alternatief. Maar ondanks prijsverlagingen met 20 tot 34% in vergelijking met het biologische referentieproduct, zijn de biosimilairen dus niet noodzakelijk de minst dure oplossing vanuit het standpunt van het ziekenhuis.

Het feit dat de zorgverleners er de voorkeur aan geven verder te werken met de originele producten kan eveneens een ernstige rem zijn op de doorbraak van de biosimilairen, zoals dit ook tien jaar geleden het geval was voor de generieke geneesmiddelen. Dit gezegd zijnde, biosimilairen verschillen van deze generieken in meer dan één aspect. Ze bezitten met name een complexere structuur waardoor voor de behandelende arts substitutie minder evident wordt. De verschillende diensten (waaronder informatie) en andere voordelen die aangeboden worden door de firma's die het referentieproduct commercialiseren, kunnen de huidige voorschrijfgewoonten van de artsen “verankeren ”.

Tenslotte houden de ziekenhuizen vol dat hun financiering ten dele afhangt van de kortingen die ze onderhandelen op de prijs, hetgeen de aankoopgewoonten van de ziekenhuisapothekers zal beïnvloeden.

Rekening houdend met deze context zullen de recente maatregelen die bedoeld zijn om de biosimilairen in België meer ingang te doen vinden (categorie F, opname van de biosimilairen in het “goedkope” voorschrift in de ambulante zorg, opname van epoëtine en somatropine in de geforfaitariseerde farmaceutische ziekenhuisspecialiteiten en hogere terugbetaling van de biosimilaire geneesmiddelen voor het ziekenhuis) er naar alle waarschijnlijkheid niet in slagen hun doel te bereiken. Ook vanuit theoretisch standpunt kan men overigens bevestigen dat zelfs gelijklopende financiële stimuli voor de biosimilairen en de referentieproducten wellicht niet zullen volstaan om de voorschrijfgewoonten te veranderen. Volgens de literatuur zullen de firma's die biosimilairen produceren noodzakelijkerwijs actiever moeten worden en marketingstrategieën ontwikkelen om de zorgverstrekkers te sensibiliseren met betrekking tot het bestaan van de biosimilairen en de voordelen ervan. Dit onderzoek bevestigt dat de professionele zorgverleners in België te weinig informatie over biosimilairen ontvangen, of die informatie nu afkomstig is van de fabrikanten, of van andere bronnen.

In het licht van bovenstaande factoren kan het geen verbazing wekken dat de doorbraak van de biosimilairen in ons land tot nu toe erg beperkt is gebleven.

## 6.1. Informatie en klinische hinderpalen

Aangezien het concept relatief recent is, is het mogelijk dat verschillende actoren onvoldoende kennis hebben over het begrip “biosimilariteit”. Informatie die tot deze kennis kan bijdragen, moet op een openlijke en duidelijke manier aan de verschillende doelgroepen worden verspreid. Echter, het is een feit dat bepaalde Belgische specialisten niet tevreden zijn over de huidige beschikbaarheid (of eerder het gebrek eraan) van klinische gegevens die de veiligheid en doeltreffendheid van biosimilairen bewijzen. Meer bepaald verdient de kritiek op de extrapolatie van indicaties bijzondere aandacht. Richtlijnen door EMA voor zulke extrapolatie ontbreken bij de start van de ontwikkeling van een biosimilair geneesmiddel.

Wij hebben een duidelijke consensus aan het licht gebracht over de noodzaak aan aanvullende gegevens. De antwoorden op de vragen: “wie moet ze leveren?” en “wie zal de rekening betalen?” waren daarentegen minder eenduidig. De firma's van de biosimilairen voeren aan dat dit de kostprijs van hun producten zal doen stijgen en dat daardoor het biosimilaire model financieel onhoudbaar zal worden. Bovendien is ere onvoldoende verspreiding van de bestaande onderzoeken over de veiligheid en doeltreffendheid van de biosimilairen. De meeste artsen en ziekenapothekers die we raadpleegden, meldden tijdens de gesprekken dat ze nooit direct contact hadden gehad met de fabrikanten van biosimilairen en dat ze van hen ook nog nooit informatie gekregen hadden.

Een verklaring die vervolgens wordt bevestigd door de betrokkenen bedrijven die erkenden dat de intensiteit van hun marketing in verhouding stond tot de te verwachten winsten. En hoewel de artsen en ziekenhuisapothekers noch de productiecapaciteit van deze bedrijven, noch de kwaliteit van hun biosimilairen in twijfel trekken, vermelden ze een tekort aan diensten en de informatie (bijvoorbeeld over de interacties).

## 6.2. De geneesmiddelenfinanciering in het ziekenhuis: een doos van Pandora voor de beleidsmakers

Tijdens de interviews waren alle *stakeholders* het over één punt eens: de huidige financiering van de "dure geneesmiddelen" in de ziekenhuisomgeving werkt een eerlijke en transparante concurrentie tegen. Volgens de kaderleden van de industrie is het bedrag van de kortingen en andere stimuli die worden gegeven aan de ziekenhuizen in België hoger dan in het buitenland. Steunend op de getuigenissen die werden verzameld tijdens de individuele gesprekken, schatten we dat deze financiële stroom 2 tot 5% vertegenwoordigt van de totale inkomsten van een ziekenhuis, maar dat blijft volledig ondoorzichtig.

Hoewel geen van de betrokken partijen het bestaande systeem verdedigt, zijn de ziekenhuizen geneigd om de kortingen als een verworven recht te beschouwen; ze bevestigen dat ze van deze kortingen afhankelijk zijn voor hun financiering. Ze bevestigen bijgevolg dat indien hen dit budget zou worden ontnomen, er compensatie nodig zal zijn. Volgens hen zouden de meeste instellingen aanzienlijk verlies lijden zonder compensatie. Bovendien zou volgens de ziekenhuizen de financiering van de navorming van hun specialisten en apothekers niet volstaan indien ze de bijkomende middelen van de kortingen zouden ontberen. Klaarblijkelijk zijn het niet de officiële prijzen maar de kortingen die keuze van ziekenhuisgeneesmiddelen bepalen.

Welk pad gevolgd moet worden zodat de biosimilairen een marktaandeel kunnen verwerven, is echter niet duidelijk. Op korte termijn kunnen beleidsmaatregelen die tot doel hebben de consumptie van biosimilairen te "verhogen" bijdragen tot het "wegnemen" van de financiële barrières die hierboven werden beschreven. Het mag geen verbazing wekken dat de bedrijven die de biosimilairen produceren meer politieke beslissingen vragen om de struikelblokken uit de weg te ruimen die hen verhinderen op de markt te komen. Andere actoren daarentegen vrezen dat dergelijke beleidsmaatregelen de markt zullen beïnvloeden en zullen leiden tot een ongelijke concurrentie waardoor de fabrikanten van biosimilairen bevoordeeld worden.

Ondertussen worden de beleidsmaatregelen die genomen werden door de minister in de loop van de zomer van 2012 zeker niet aanvaard door alle betrokken partijen. Bovendien komen de huidige "besparingen gekoppeld aan de biosimilairen" voor de ziekteverzekering niet voort uit de ontwikkeling van hun marktaandeel, maar alleen uit de gedaalde terugbetaling van producten van de tweede generatie onder patent. De verplichting voor de ziekenhuisen geneesmiddelen aan te kopen via openbare aanbestedingen, kan de onduidelijke concurrentie rond de kortingen voor enkele geneesmiddelen verminderen. Er moet echter ook transparantie over de prijzen worden gekregen in situaties waar er geen verplichting is om openbare aanbestedingen uit te schrijven (bijvoorbeeld wanneer het bedrag van de transactie onder een bepaalde drempel blijft). Politieke beslissingen die het fenomeen van de kortingen niet aanpakken, zullen alleen maar oppervlakkige en gedeeltelijke oplossingen bieden.

Het is ook erg waarschijnlijk dat de maatregelen die enkele de financiële barrières aanpakken onvoldoende zullen zijn om het pad te effenen voor de biosimilairen, tenzij tegelijkertijd het gebrek aan relevante informatie wordt aangepakt (verspreiding van de reeds beschikbare gegevens of verzameling van nieuwe gegevens) evenals de ongerustheid die ontstaat door het verlies aan onderzoekssubsidies en andere diensten. Zowel de officiële instanties als de wetenschappelijke verenigingen van artsen moeten zich uitspreken, eventueel product per product, inzake de gepastheid van extrapolatie van indicaties of onderlinge uitwisselbaarheid. Elke beslissing moet worden meegedeeld en vervolgens uitgelegd aan de professionele zorgverstrekkers op een eenduidige en niet vooringenomen manier.

## 6.3. Beperkingen en onderzoeksagenda

Het rapport concentreerde zich op de hindernissen en maatregelen die een invloed hebben op de marktpenetratie van de biosimilairen in België. Wij hebben de reglementaire goedkeuringsprocedure van het EMA voor de biosimilairen niet kritisch geëvalueerd, en evenmin de klinische onderzoeksvragen over doeltreffendheid, veiligheid of onderlinge uitwisselbaarheid onderzocht. Meer specifiek werden de door de artsen

vermelde hinderpalen voor een bredere aanvaarding van biosimilairen – bijvoorbeeld een gebrek aan informatie over het "*biosimilar pathway"* of twijfels over hun veiligheid en doeltreffendheid – niet verder onderzocht. Ook hebben we de graad van beschikbaarheid van informatie of gegevens over punten zoals de extrapolatie van indicaties of de veiligheid van biosimilairen in geval van substitutie niet geverifieerd. *Health Technology Assessments* (HTA) die de veiligheid, doeltreffendheid en de kosteneffectiviteit van de specifieke biosimilairen onderzoeken, zouden de aanvaardbaarheid ervan kunnen verbeteren.

We hebben vastgesteld dat de kortingen en andere voordelen een hypotheek leggen op de vrije concurrentie in de ziekenhuizen. De kwalitatieve onderzoeksmethoden gebruikt in deze studie geven enkel een beschrijving van het fenomeen. Verder onderzoek is nodig om ten volle het belang van kortingen in te schatten en in welke mate ze interfereren in de concurrentie tussen leveranciers. De globale impact van deze financiële voordelen op de ziekenhuisfinanciering moet ook worden bestudeerd. Het is tenslotte ook wenselijk om, in open discussie tussen de betrokken partijen, te evalueren hoe de openbare aanbestedingen zouden kunnen leiden tot meer transparantie in de prijzen.

## 6.4. En morgen?

Het vervallen van de patenten van een aantal biologische blockbusters zal waarschijnlijk een belangrijke drijfveer zijn voor de industrie van de biosimilairen in de toekomst. Zoals bleek uit de gesprekken, zijn de "klassieke" innoverende bedrijven eveneens biosimilairen aan het ontwikkelen. Deze bedrijven zullen waarschijnlijk biosimilairen produceren in nieuwe productklassen (bijvoorbeeld monoklonale antilichamen) en kunnen eventueel andere marketingtechnieken gebruiken dan de huidige fabrikanten van biosimilairen. Gaan ze dezelfde strategieën ontplooien voor hun originele innoverende producten en voor de biosimilairen? De vraag blijft open. We kunnen veronderstellen dat het vertrouwen waarvan deze traditionele bedrijven al genieten, de huidige perceptie van de biosimilairen, of zelfs van hun *business model*, kan laten evolueren. Informatie is een belangrijk punt en een betere toegang tot klinische gegevens zou in de toekomst nieuwe markten kunnen openstellen voor de biosimilairen.

De potentiële besparingen van de toekomstige biosimilairen, trekt de aandacht van de nationale overheden. De Belgische overheidsinstanties vormen geen uitzondering op de regel. De zwakke marktpenetratie van de bestaande biosimilairen wordt gezien als een gemiste kans, misschien minder in termen van gerealiseerde besparingen als wel van toekomstige besparingen.

# REFERENTIES


1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, OJ 28 november 2001 L 311
2. European Medicines Agency (EMA) Questions and answers: Similar-biological-product applications [2012 [cited 2013/01/15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000529.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0b
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood. 2012;120(26):5111-7.
4. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. Nephron. 2011;117(1):c1-7.
5. Project Group on Market Access and Uptake of Biosimilars. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. A consensus information document. Brussels: 2013. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/tor_biosimilars_en.pdf

# AANBEVELINGEN[b]

**Aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Farmaka vzw, het Netwerk van Medisch–Farmaceutische Comités (MFC), de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie, de medisch–farmaceutische industrie:**

- **Er moeten inspanningen worden geleverd om aan de zorgverleners voldoende informatie te verschaffen over biosimilairen en het concept van biosimilariteit: de evaluatie van de vergelijkbaarheid, het opvolgen van de veiligheid en de doeltreffendheid, de regels van de geneesmiddelenbewaking.**

**Aan de wetenschappelijke verenigingen van de zorgverleners, de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie en de Colleges van geneesheren:**

- **Buiten het verspreiden van informatie over het concept van biosimilariteit, moet het gebruik van biosimilairen bij volledig behandelingsnaïeve patiënten en de eventuele substitutie in de loop van een behandeling, openlijk worden besproken.**
- **Maatregelen die erop gericht zijn het gebruik van biosimilairen te verhogen, mogen niet als gevolg hebben dat de inspanningen met betrekking tot het opstellen en toepassen van praktijkrichtlijnen afnemen. Het goed gebruik van biologische geneesmiddelen (zowel referentieproducten, biosimilairen als geneesmiddelen van de tweede generatie) zou mogelijks zelfs grotere besparingen kunnen opleveren dan maatregelen die een toename in het gebruik van biosimilaire geneesmiddelen beogen.**

**Aan de Minister van Sociale zaken en Volksgezondheid:**

- **Maatregelen met als doel het gebruik van de minst dure geneesmiddelen voor de ziekteverzekering (waaronder de biosimilairen) binnen het ziekenhuis te laten toenemen, moeten worden uitgewerkt:**
  - **Op korte termijn moet een open discussie tussen de verschillende betrokken partijen toelaten om een systeem van quota in te stellen. Op termijn zou dit systeem gelijklopend moeten worden met het systeem van de "goedkope" geneesmiddelen. Minimumcriteria die moeten worden gerespecteerd bij de implementatie van quota zijn:**
    - **toepasbaarheid op behandelingsnaïeve patiënten**

[b] Het KCE blijft als enige verantwoordelijk voor de aanbevelingen die aan de overheid worden geformuleerd.

- **berekening op het niveau van het ziekenhuis**
- **begeleiding door richtlijnen over het goed gebruik van biologische geneesmiddelen**
- **ondersteuning door financiële sancties of stimuli**

- **Op korte termijn moeten de farmaceutische bedrijven, de ziekenhuizen en de clinici de kortingen, voordelen en diensten die door de medisch–farmaceutische industrie worden verstrekt, openbaar maken.**
- **Op middellange termijn moeten alternatieve financieringsmodellen worden bekeken met het oog op een hervorming van het financieringssyteem voor farmaceutische specialiteiten in het ziekenhuis vooral voor die geneesmiddelen die buiten het forfait vallen.**
  - **Terugbetalingen door het RIZIV zouden rekening moeten houden met de werkelijke prijzen die worden betaald en met de andere voordelen die door de ziekenhuizen worden verkregen.**
  - **De besparingen verkregen door deze maatregelen moeten ten dele worden geherinvesteerd in de financiering van de navorming van artsen/klinisch apothekers en in de financiering van klinische studies in de ziekenhuizen.**

**Aan het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) en de medisch–farmaceutische industrie:**

- **Het KCE ondersteunt de positie van het EMA met betrekking tot de transparantie van de klinische studies. Het proactieve beleid van EMA voor de volledige en onvoorwaardelijke publicatie van de klinische studies dient te worden verdergezet, waarbij in het bijzonder dient gewaakt te worden over een vlotte toegang tot de resultaten van deze studies.**

**Aan de universiteiten:**

- **Informatie over biosimilairen/het concept van biosimilariteit en over het voorschrijven van goedkopere behandelingen moet in de opleiding van de zorgverleners worden opgenomen.**