

Conclusie onderzoekers Erasmus Universiteit,
Zorginstituut Nederland en ACM:

EVERGREENING VAN GENEESMIDDELEN KOST DE SAMENLEVING VEEL GELD

Om de maatschappelijke kosten te berekenen van *evergreening* – de periode van marktexclusiviteit verlenen door het aanbrengen van kleine aanpassingen in de oorspronkelijke werkzame stof of formulering van een geneesmiddel waarvoor octrooi is gekregen – nam een onderzoeksgroep onder leiding van Erasmus Universiteit Herceptin onder de loep. Conclusie: de kosten lopen in de miljoenen.

Auteurs

Arnold G. Vulto en
Sjoukje van Beek

Trastuzumab is een monokonaal anti-lichaam dat onder andere wordt gebruikt bij bepaalde vormen van borstkanker. Roche bracht trastuzumab onder de merknaam Herceptin in 2000 als intraveneus infuus in de handel. Eind 2013 kwam de firma met een versie voor subcutane toediening, voordat de eerste biosimilars van trastuzumab voor intraveneuze toediening in de handel kwamen in 2018. In totaal worden er in Nederland ongeveer 4500 patiënten behandeld met trastuzumab, voor een totaal bedrag van € 21 miljoen (GIP-cijfers 2021). Van hen krijgt meer dan 80% een intraveneuze behandeling met een biosimilar en ongeveer 20% een subcutane behandeling met Herceptin. Hoe die markt zich sinds 2000 heeft ontwikkeld is in de figuur te zien.

Marktexclusiviteit door marktbescherming met patenten of SPC's (*specific protection certificates*) waarmee het patent wordt

verlengd, zijn de levensader voor de farmaceutische industrie. Deze marktbescherming zorgt ervoor dat een nieuw geneesmiddel een flink aantal jaren (ongeveer twintig) wordt beschermd tegen concurrentie. Het bedrijf kan dan elke prijs vragen die de markt wil betalen. 'Markt' betekent hier de overheid of de zorgverzekeraar en uiteindelijk de burger in de vorm van ziektekostenpremie. Na afloop van marktbescherming mogen andere bedrijven hetzelfde geneesmiddel maken. Dat heet dan een generiek geneesmiddel of bij biologische geneesmiddelen een biosimilar.

Als meerdere bedrijven het geneesmiddel maken, ontstaat prijsconcurrentie en dalen de prijzen. Om marktaandeel te krijgen biedt de biosimilar-fabrikant het geneesmiddel vaak aan tegen een lagere prijs. Meestal volgt dan ook een prijsdaling van het oorspronkelijke merkgeneesmiddel om niet te veel marktaandeel te verliezen. De ervaring leert dat de marktwerking optimaal is bij drie tot vier aanbieders in de markt en dat prijzen dan kunnen dalen met 30 tot 50% of soms meer.

Innovatieve farmaceutische bedrijven hebben verschillende strategieën ontwikkeld om hun marktexclusiviteit te verlengen en de concurrentie buiten de deur te houden. Zo kon AbbVie de marktexclusiviteit van hun Humira met zes maanden verlengen door een indicatie voor gebruik bij kinderen toe te voegen. Sommige bedrijven gaan tijdens de levensloop van een geneesmiddel door met onderzoek en nemen aanvullende patenten op bijvoorbeeld het productieproces. Het IQVIA-rapport *Protection Expiry and Journey into the Market* (september 2022) gaat daar dieper op in.

Innovatieve farmaceutische bedrijven kunnen de periode van marktexclusiviteit ook verlengen door het aanbrengen van kleine aanpassingen in de oorspronkelijke



Reference product	Patent expiry IV	Approval SC	Approval first biosimilar
Rituximab (Mabthera®)	November 2013	March 2014	February 2017
Tocilizumab (RoActemra®)	April 2017	April 2014	N.A.
Abatacept (Orencia®)	December 2017	October 2012	N.A.
Natalizumab (Tysabri®)	February 2023	April 2023	N.A.

This list is not exhaustive. IV = intravenous administration form. SC = subcutaneous administration form.

Enkele voorbeelden van geneesmiddelen die eerst als intraveneus geneesmiddel beschikbaar zijn en voor afloop van het patent als evergreen subcutane variant in de handel komen.

werkzame stof of formulering van het geneesmiddel waarvoor het octrooi is gekregen. Dit gedrag noemen we *evergreening*. De fabrikant presenteert deze aanpassingen als een verbetering van het oorspronkelijke geneesmiddel waarvoor octrooi is verkregen. Voorbeelden zijn de herformulering van Humira, een variant adalimumab-injectie met kleiner injectievolume en neutrale zuurgraad en het diabetesmiddel Toujeo (langwerkend insuline glargine 300 IE/ml), een variant op Lantus (langwerkend insuline glargine, 100 IE/ml).

Vaak worden deze 'nieuwe' varianten op basis van al dan niet vermeende voordelen tegen een hogere prijs verkocht. Soms zijn die voordelen overigens wel groot. Dat zagen we toen de kortwerkende versies van filgrastim en epoëtine, die je bijna dagelijks moest toedienen, werden opgevolgd door de langwerkende versies zoals pegfilgrastim of darbepoëtine. Die hoefde je maar eenmaal per tien dagen of nog minder frequent toe te dienen.

Een speciale variant van *evergreening* is dat de merkfabrikant een nieuwe formulering of toedieningsvorm in de handel brengt voordat het patent op de oorspronkelijke formulering of toedieningsvorm afloopt. De strategie is dat zoveel mogelijk patiënten de nieuwe variant krijgen voorgeschreven voor het patent op de oorspronkelijke versie afloopt. Komt er voor de oorspronkelijke formulering of toedieningsvorm concurrentie? Dan kun je zeggen dat die kopieën niet hetzelfde zijn als het geneesmiddel waarmee de patiënt inmiddels wordt behandeld. En patiënten en dokters houden niet van veranderingen in medicijnen, en daarmee heeft de merkfabrikant zijn marktaandeel veiliggesteld.

Marktaandelen

Een team van onderzoekers van onder andere Erasmus Universiteit Rotterdam, Zorginstituut Nederland en Autoriteit Consument en Markt hebben aan de hand van het voorbeeld Herceptin uitgezocht wat de kosten voor de samenleving zijn van deze strategie. Herceptin werd in

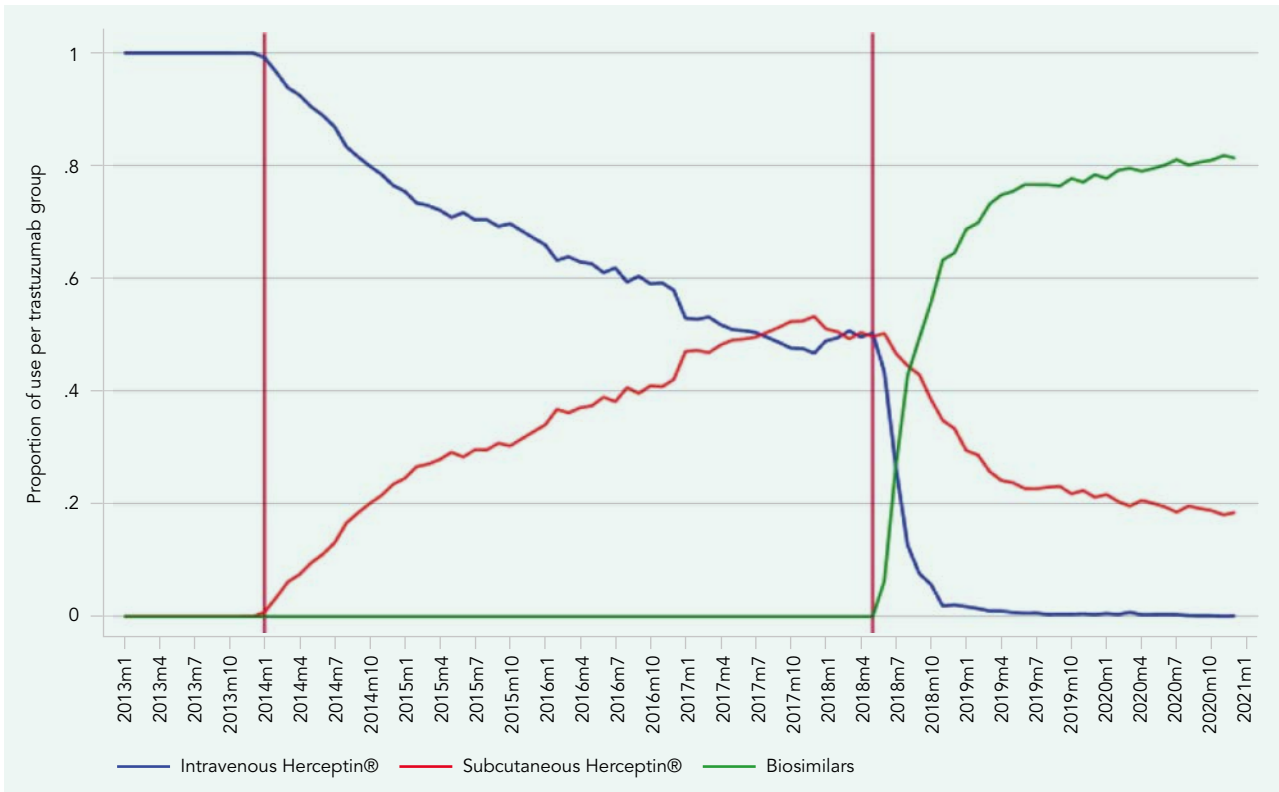
2000 in een flacon voor intraveneuze infusie in de handel gebracht. Het patent daarvan zou in 2014 aflopen. In 2013 verkreeg Roche registratie voor een subcutane variant van Herceptin met een nieuwe langdurige patent-bescherming. Deze variant heeft enkele voordelen. Subcutane injecties duren korter om toe te dienen en kunnen buiten het ziekenhuis worden toegediend. Voor het ziekenhuis betekent dat minder beslag op faciliteiten en personeel. De eerste intraveneuze biosimilars van trastuzumab werden in 2014 geregistreerd en kwamen in 2018 in de handel. Herceptin is niet het enige geneesmiddel dat wordt omgekat van intraveneus naar subcutaan (zie tabel).

DOOR KOMST BIOSIMILARS KONDEN MEER PATIËNTEN WORDEN BEHANDELD TEGEN MINDER GELD

De onderzoekers hebben in detail uitgezocht wat er gebeurde in de Nederlandse zorgmarkt met trastuzumab. Zij keken eerst naar de omzetting van het geneesmiddel onder patent van intraveneus naar subcutaan. En vervolgens wat er gebeurde nadat er intraveneuze biosimilars in de handel kwamen. Zij keken naar marktaandelen, kosten en aantallen patiënten. Ze namen daarbij ook in ogenschouw de typen ziekenhuizen en de rol van de zorgverzekeraars die betrokken waren.

Hun resultaten samengevat:

1. Tussen 2014 en 2017 steeg het marktaandeel (in aantallen patiënten) van de subcutane *evergreen* variant van Herceptin van 0% naar 50%. Na de introductie van de intraveneuze biosimilars daalde het marktaandeel van de subcutane *evergreen* variant van Herceptin naar 20% in 2020.
2. De introductie van subcutaan Herceptin leidde niet tot extra kosten. Het was Roche er om te doen weerstand op



Het verloop per maand (X-as, van januari 2013 tot en met december 2020) van het relatieve gebruik van trastuzumab in Nederland (Y-as) als Herceptin intraveneus (blauwe lijn), Herceptin subcutaan (rode lijn, introductie januari 2014) en intraveneuze biosimilars (groene lijn, introductie juni 2018).

te bouwen tegen de verwachte biosimilars. Na de komst van de biosimilars gingen de kosten drastisch omlaag met wel 50%.

3. Door de komst van biosimilars konden meer patiënten worden behandeld tegen minder geld en dat gebeurde ook.

4. De beslissing over te stappen op biosimilars werd meestal op ziekenhuisniveau genomen. Opvallend is dat ziekenhuizen met veel patiënten meestal de subcutane vorm bleven gebruiken. Als je denkt aan de werkdruk van langdurige intraveneuze infusies is dat begrijpelijk.

5. De onderzoekers zagen belangrijke verschillen tussen zorgverzekeraars en het beleid van ziekenhuizen waar zij dominant zijn.

Voor de details over dit onderzoek verwijzen wij naar het oorspronkelijke rapport van de onderzoekers (zie referentie).

Ongelofelijke besparing

De conclusie van de onderzoekers is – omgerekend naar kosten per jaar – dat de strategie van Roche, de eigenaar van Herceptin, heeft gewerkt: er is in Nederland voor

€ 2,2 miljoen extra per jaar uitgegeven als gevolg van de *evergreening*-strategie van Herceptin in aanwezigheid van biosimilar-competitie. Als we die biosimilar-competitie niet gehad zouden hebben, zouden de meerkosten van deze *evergreening*-strategie meer dan € 70 miljoen per jaar zijn geweest. Of omgekeerd: de biosimilars hebben bijgedragen aan een ongelooflijke jaarlijkse besparing van € 70 miljoen op de medicijnkosten voor 4500 borstkankerpatiënten, zonder in te leveren op de kwaliteit van zorg.

De onderzoekers stellen zich de vraag tegen welke prijs voorschrijvers en verzekeraars mee moeten gaan met dit soort *evergreening*-strategieën als die de samenleving zoveel geld kosten. ■

Arnold G. Vulto is honorair hoogleraar aan het ErasmusMC en de Katholieke Universiteit Leuven. Hij is ook verbonden aan de Initiatiefgroep Biosimilars Nederland. Sjoukje van Beek werkt voor het Instituut Verantwoord Medicijngebruik.

Zie voor literatuurreferenties pw.nl