

Worden de biosimilar-beloften in Nederland waargemaakt?

Een gedetailleerde 5-jaar analyse van de Nederlandse markt van een selectie van biologische geneesmiddelen (2014-2018).

Prof. Dr. Arnold G. Vulto ism drs. Hans de Vos Burchart, projectleider BOM programma

Het programma-BOM van IBN / IVM heeft als doel een bijdrage te leveren aan een betere concurrentiepositie van biosimilars door het geven van voorlichting en scholing bij alle betrokkenen. Daarmee draagt het programma BOM bij aan draagvlak voor het gebruik van biosimilars onder voorschrijvers en patiënten.

Biosimilars brengen vijf beloftes met zich mee ten behoeve van een duurzame en betaalbare zorg. Na 5 jaar IBN en 2 jaar BOM is dat een mooie gelegenheid om te bekijken in welke mate die beloften zijn uitgekomen.

	Cost-benefit Biosimilars offer higher value, as they offer equal or better quality at lower cost
	Supporting a sustainable, competitive market Biosimilars induce competition, with subsequent lower innovator prices (and also for a whole therapeutic group)
	Earlier patient access Patients can access to costly advanced medicines earlier, with a significant health gain
	Availability of budget for treatment of more patients More patients can be treated for less budget
	Availability of budget for other treatments Biosimilars create headroom in the budget for new (costly) medicines

In september 2019 werd een nieuwe release van de GIP-databank vrijgegeven. Daarmee konden wij een gedetailleerde analyse maken van de Nederlandse markt van biologische geneesmiddelen (innovatieve middelen en biosimilars) over een periode van 5 jaar: 2014-2018.

In 2014 waren er voor monoclonale antilichamen nog geen biosimilars; die werden in 2015 geïntroduceerd. Daarom is 2014 een mooi vertrek-jaar voor de analyse.

Zie bijlage 'Evolution Cost and usage (biosimilar)biologicals The Netherlands 2014-2018 GIP-database'

De GIP-databank bevat informatie over het gebruik van genees- en hulpmiddelen in Nederland over een periode van vijf jaar. De informatie is gebaseerd op de database van Zorginstituut Nederland met daarin alle declaraties van de zorgverzekeraars. De vergoeding voor geneesmiddelen was in 2018 met 4% gestegen naar €3,1 miljard. Het aantal gebruikers groeit met ruim 1% naar totaal 11,5

miljoen verzekerden in 2018. De basis voor geneesmiddelkosten betreft dus reële prijzen die zijn betaald en niet de zogeheten "lijstprijzen".

De databank bevat gegevens over recept-geneesmiddelen

- Voorgeschreven door huisartsen en specialisten
- Afgeleverd door apothekhoudenden (apotheken, apothekhoudende huisartsen, poliklinische apotheken en ziekenhuisapotheken voor overgehevelde middelen)
- En die in aanmerking komen voor vergoeding op basis van de Zorgverzekeringswet.

De databank voor geneesmiddelen is georganiseerd op generieke / stofnaam en maakt geen onderscheid tussen innovatief geneesmiddel of generiek / biosimilar geneesmiddel.

Daardoor is het mogelijk een analyse te maken van de totaaluitgaven / totaalgebruikers van een bepaalde werkzame stof, ongeacht merk of galenische vorm (bijv. intraveneus of subcutaan).

Een in september 2019 uitgebracht rapport van de Autoriteit Consument en Markt (ACM) over een sectoronderzoek naar TNF-alfaremmers rapporteert wel over verschillen in de markt tussen referentiemiddelen en biosimilars. Waar nuttig hebben wij enkele figuren uit dat rapport geïntegreerd in deze rapportage.

We hebben de GIP-data geanalyseerd van een selectie van 6 relevante moleculen waarvan biosimilars beschikbaar waren in 2018 of daarna beschikbaar gaan komen.

Adalimumab: biosimilar competitie sinds November 2018 (1 maand in dit rapport).

Bevacizumab: (wel biosimilars geregistreerd, maar nog niet in de handel; GIP-data niet betrouwbaar; zijn vervuild met oogheelkundig gebruik)

Etanercept: biosimilar competitie sinds 2016

Infliximab: biosimilar competitie sinds 2015

Rituximab: biosimilar competitie sinds 2017

Trastuzumab: biosimilar competitie sinds 2018

Ter vergelijking hebben we ook gekeken naar de gegevens van 2 andere TNF-alfaremmers die worden gebruikt bij reuma en psoriasis: Cymzia (certolizumab-pegol) en Simponi (golimumab). Deze middelen zijn nog in patent en ondervinden daarom geen directe concurrentie van een biosimilar. Maar biosimilar belofte-2 stelt dat concurrentie binnen en therapeutische groep ook de prijzen neerwaarts zal beïnvloeden van andere middelen in een dergelijke groep. Dat kan worden getoetst aan de hand van de 2 genoemde patent-middelen.

Belofte 1: biosimilars leiden tot een meer kosten-effectief gebruik van biologische geneesmiddelen, dat verder gaat dan alleen kostenbesparing op de biosimilar.

Deze belofte kan worden getoetst voor TNF-alfaremmers (etanercept en infliximab) door naar de evolutie van de markt te kijken van 2014 tot en met 2018.

Het kostenbeslag van deze 2 middelen samen bedroeg in 2014 € 310 miljoen en in 2018 € 201 miljoen, een daling in uitgaven van € 109 miljoen. Dat was een direct gevolg van competitie met een biosimilar die in 2015/2016 op de markt kwam.

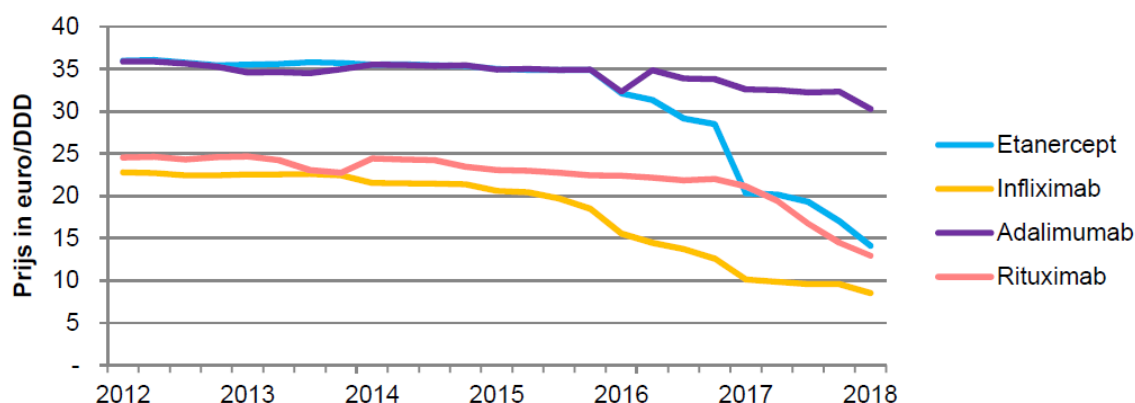
De uitgaven per patiënt per jaar gingen omlaag van € 10.932 naar € 6.134 voor etanercept en van € 15.425 naar € 7.698 voor infliximab. Dat betekent een besparing aan uitgaven per patiënt van 44% (etanercept) en 50% (infliximab).

Binnen de oncologie / hematologie gingen de uitgaven aan rituximab omlaag van € 62 miljoen (2014) tot € 45 miljoen, een daling van € 18 miljoen.

Per patiënt en per jaar gingen de kosten omlaag van € 8.751 naar € 4.929, een besparing van 44%. De effecten van biosimilars van trastuzumab zijn nog niet zichtbaar in deze rapportage.

Het rapport van de ACM laat dit in onderstaande grafiek “genormaliseerd” zien per DDD (defined daily dose, een door de WHO voorgestelde gemiddelde dagdosis), zonder vermelding van de absolute bedragen die er mee zijn gemoeid.

Figuur 3.1 Netto inkoop prijs / werkzame stof



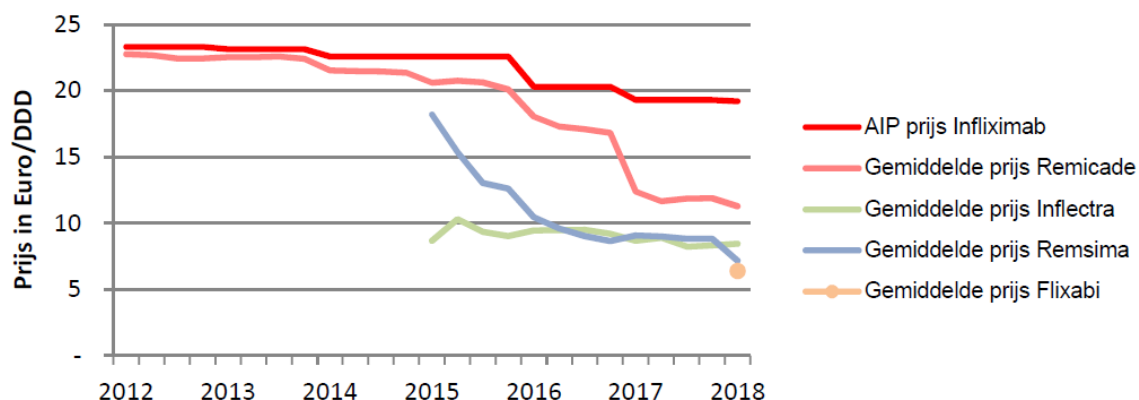
Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen. DDD staat voor defined daily dosis. Dit is een gestandaardiseerde maat waarmee kosten per patiënt per dag tussen verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken zijn.

De gecombineerde gegevens van GIP en ACM laten zien, dat de inkooprijzen van de moleculen dalen, en dat is een gevolg van concurrentie op de markt, die wordt geïnduceerd door het verschijnen van de aanzienlijk goedkopere biosimilars. Het zijn niet alleen de biosimilars die goedkoper zijn, maar ook de inkooprijzen van de referentieproducten dalen (=belofte 1).

De volgende grafieken uit het ACM-rapport laten zien hoe de markt zich heeft ontwikkeld tussen een biosimilar en het referentie-product waarvan het is afgeleid. Deze wijze van analyseren is niet mogelijk met de GIP-databank.

Voorbeeld 1: Infliximab. Het referentie-product is Remicade

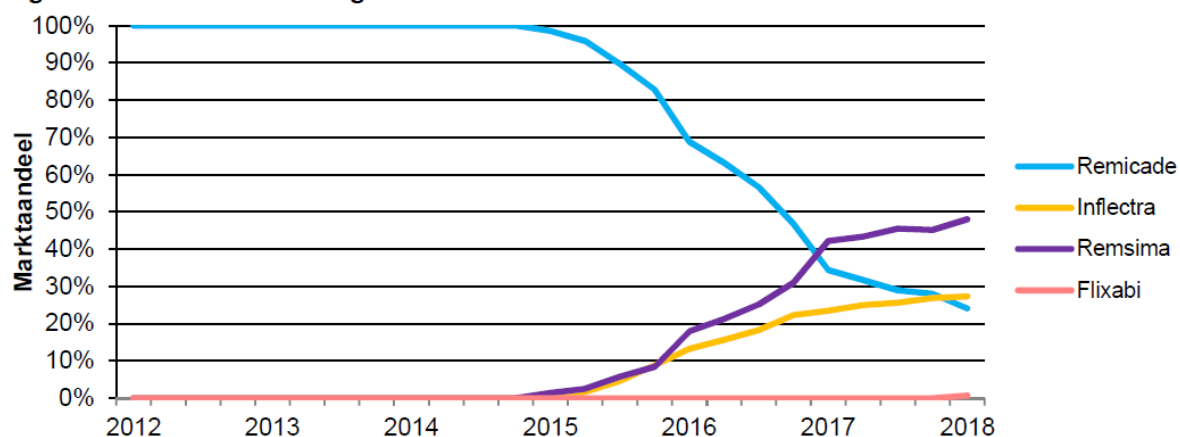
Figuur 3.3 Ontwikkeling netto inkoopprijzen infliximab



Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Figuur 3.3 laat zien dat door de komst van goedkopere biosimilars (hier vooral Remsima en Inflectra) ook de prijs van het referentieproduct Remicade ging dalen.

Figuur 3.4 Ontwikkeling marktaandeel binnen de werkzame stof infliximab

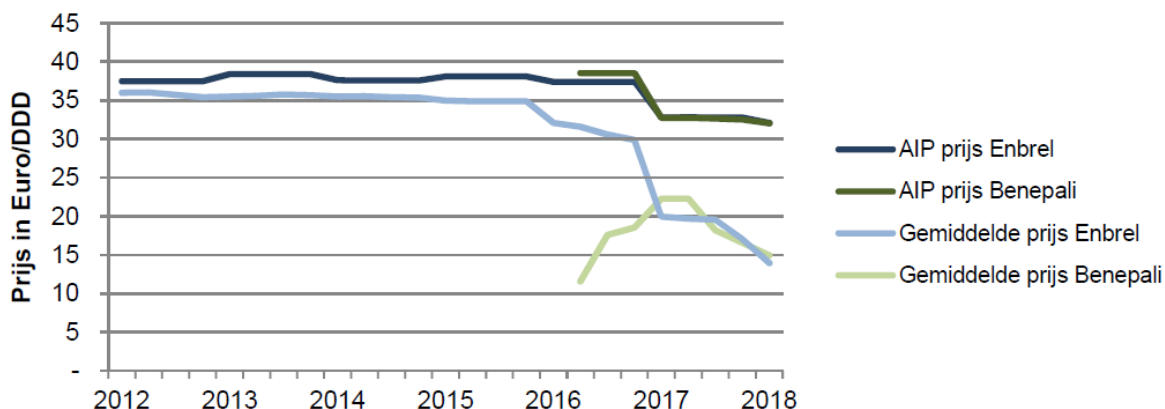


Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Figuur 3.4 laat zien, dat met de komst van de biosimilars Remsima en Inflectra het referentieproduct Remicade heel snel marktaandeel verliest. Dat was mede het gevolg van het te laat reageren van Remicade op de komst van de biosimilars (te zien in figuur 3.3.).

Voorbeeld 2. Etanercept. Het referentieproduct is hier Enbrel.

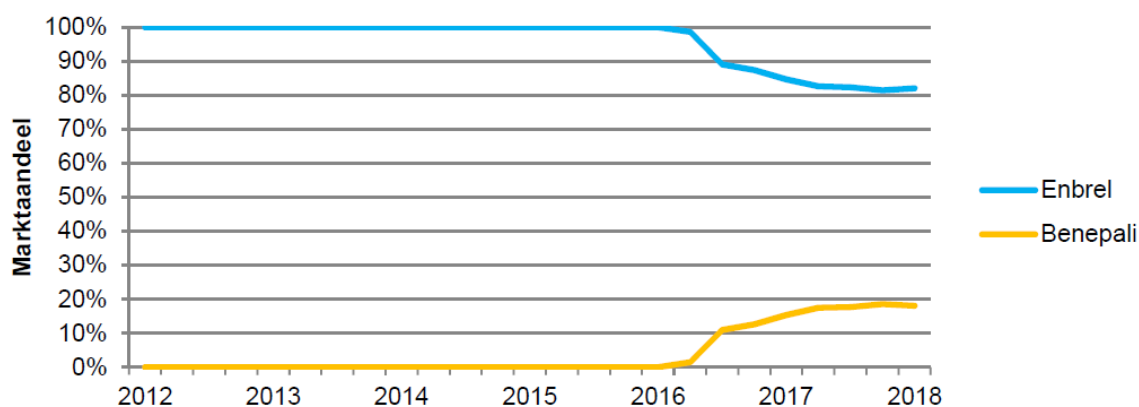
Figuur 3.5 Ontwikkeling netto inkooprijzen etanercept



Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Fig. 3.5 laat zien, dat bij etanercept de markt zich anders ontwikkelde. Met de komst van de biosimilar Benepali volgde Enbrel heel snel met een vergelijkbare prijsdaling als de biosimilar. Daardoor was er weinig incentive voor ziekenhuizen om over te stappen op de biosimilar.

Figuur 3.6 Ontwikkeling marktaandeel binnen de werkzame stof etanercept

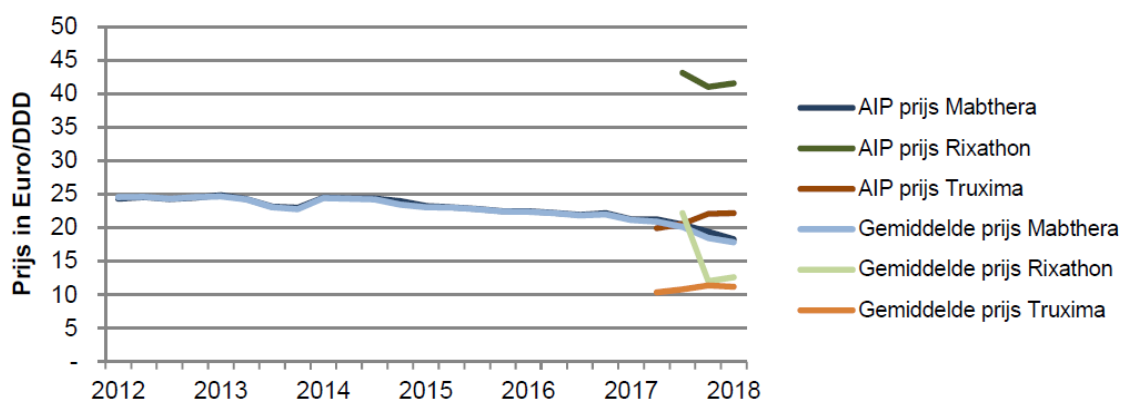


Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Figuur 3.6 laat zien dat daardoor Enbrel relatief weinig markt verloor – in tegenstelling tot het voorbeeld inflixmab. De daling van de totale kosten is het gevolg van een algehele prijsdaling van beide producten op de markt.

Voorbeeld 3: Rituximab. Het referentiemiddel is hier Mabthera.

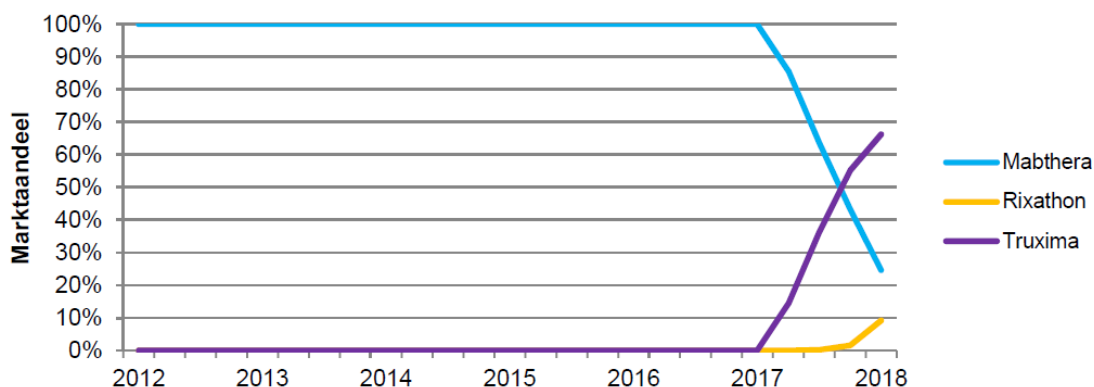
Figuur 3.7 Ontwikkeling netto inkooprijzen rituximab



Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen..

Figuur 3.7 laat de situatie zien voor het oncologische middel rituximab. We zien dat de gemiddelde prijs van Truxima, en in tweede instantie ook van Rixathon aanzienlijk lager is dan die van het referentieproduct Mabthera. De inkoopprijs van Mabthera daalt wel, maar veel minder, en niet genoeg om marktaandeel te behouden, zoals figuur 3.8 laat zien.

Figuur 3.8 Ontwikkeling marktaandelen binnen de werkzame stof rituximab



Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Het gevolg laat zich raden: Mabthera verliest heel snel terrein op de markt. In een half jaar tijd zijn bijna alle patiënten overgegaan op een biosimilar.

We zien dat de daling van de kosten van behandeling met deze 3 moleculen in gang wordt gezet door de komst van biosimilars. Maar de daling van de inkooprijzen van de referentieproducten leveren ook een aanzienlijke besparing op: door concurrentie dalen de prijzen van alle versies van het molecuul (belofte 1).

Belofte 2: Biosimilars induceren competitie, waardoor ook de prijzen van innovator producten dalen.

Biosimilars induceren 2 belangrijke effecten op geneesmiddeluitgaven. De eerste is een lagere marktprijs voor de biosimilar en het referentie-product. Maar soms is het effect van deze concurrentie op de uitgaven aan het referentieproduct en andere nog beschermde producten in dezelfde therapeutische groep belangrijk groter. Dat hangt o.a. af van de mate van opname van de biosimilar. Wij kunnen dit effect zichtbaar maken met 3 andere TNF-alfa remmers (adalimumab, certolizumab, golimumab). Daarvoor was in de verslagperiode geen directe concurrentie van biosimilars (met uitzondering van 1 maand einde 2018 voor adalimumab).

Uitgaven per patient	2014	2018	verschil
Adalimumab	€ 12.089	€ 9.755	-€ 2.334 (-19.3%)
Certolizumab	€ 9.359	€ 7.625	-€ 1.734 (-18.5%)
Golimumab	€ 11.346	€ 9.872	-€ 1.474 (-13.0%)

Bij adalimumab ging deze kostendaling gepaard met een groter aantal patiënten onder behandeling: + 16% en voor certolizumab + 127%. Het aantal patiënten dat werd behandeld met golimumab bleef ongeveer gelijk (-4%).

De kostendaling bij Humira is vermoedelijk het gevolg van een poging van de leverancier om marktaandeel te consolideren met langlopende contracten om afkalving van marktaandeel door de komst van biosimilars eind 2018 te voorkomen of te vertragen.

Belofte 3: Patiënten krijgen eerder toegang tot therapie met biologische middelen.

Vanwege de hoge prijs van biologische geneesmiddelen, zijn deze vaak voorbehouden als derde- of tweede-lijns middel, als het ziekteproces al is voortgeschreden. Dit is een vorm van rantsoenering op grond van de hoge kosten gemoeid met deze middelen. Onderzoek heeft geleerd dat eerder effectief behandelen verergering van ziekte kan voorkomen of vertragen. Eerder toegang tot therapie met biologische middelen kan daardoor bijdragen aan de kwaliteit van leven.

Deze belofte kunnen we niet aantonen met de GIP-data. We zijn in overleg met Dutch Hospital Data (DHD), die "patient journeys" kunnen volgen, waarmee we dit punt in 2020 hopelijk ook boven water kunnen krijgen.

Belofte 4: Competitie met biosimilars creëert ruimte voor het behandelen van meer patiënten voor evenveel of minder geld.

De uitgaven aan alle besproken moleculen lag in 2018 lager dan in 2014 (met uitzondering van certolizumab, waarvan het gebruik meer dan verdubbelde over een periode van 5 jaar).

Met minder uitgaven in totaal was het toch mogelijk een toename in aantallen patiënten met meer dan 20% te bekostigen: een duidelijke toename in toegankelijkheid.

Totaal aantal patiënten (in duizendtallen)	2014	2018	toename 2014-2018
Adalimumab	19	22	3
Etanercept	14	17	3
Infliximab	10	13	3
Certolizumab	1	2	1
Golimumab	2	2	0
Rituximab	7	9	2
Trastuzumab	4	5	1
Totaal:	57	70	13 (+23%)

Belofte 5: Competitie van biosimilars creëert ruimte in het geneesmiddelenbudget voor nieuwe (dure) geneesmiddelen.

Als we kijken naar de 5 moleculen met biosimilar-competitie en 2 zonder competitie, zien we in 2018 een structurele besparing op de geneesmiddelenuitgaven voor deze middelen van 150 miljoen euro ten opzichte van 2014. En we hebben net gezien dat er over die periode ca. 25% meer patiënten worden behandeld. Hiermee is duidelijk dat ook deze 5^e belofte wordt ingelost. Dit bedrag zal nog groeien als straks de besparingen over 2019 kunnen worden ingeboekt.

Totale vergoeding (miljoen euro's)	2014	2018	afname 2014-2018
Adalimumab	€ 225	€ 210	€ 15
Etanercept	€ 156	€ 101	€ 55
Infliximab	€ 154	€ 100	€ 54
Certolizumab	€ 6	€ 12	- € 6
Golimumab	€ 23	€ 19	€ 4
Rituximab	€ 62	€ 44	€ 18
Trastuzumab	€ 80	€ 70	€ 10
Besparing in uitgaven			€ 150 miljoen Euro over 1 jaar (2018).

Conclusie:

Van vier van de vijf beloften die biosimilars in zich hebben kon worden vastgesteld dat die de afgelopen 5 jaar zijn waargemaakt:

- Zowel de totale kosten als de kosten per patiënt gemoeid met het gebruik van alle betrokken moleculen zijn gedaald met soms meer dan 50%.
- Ook de kosten voor middelen waarvoor (nog) geen biosimilar beschikbaar zijn in een therapeutische groep daalden met ca. 15% door competitie geïnduceerd door biosimilars.
- Bijna 25% meer patiënten konden worden behandeld tegen aanzienlijk minder kosten.
- Gerekend over een periode van 5 jaar werd er in 2018 structureel 150 miljoen euro budgetruimte gecreëerd voor dure / innovatieve geneesmiddelen.

Dat is het resultaat van inspanning van veel partijen. Welk aandeel het programma BOM precies heeft gehad is op basis van deze data niet vast te stellen. Wel mag geconcludeerd worden dat het BOM programma bijdraagt aan meer bekendheid over deze materie en in het bijzonder biosimilars. Daarmee wordt het draagvlak bij zorgverleners om deze geneesmiddelen in te zetten verstevigd en hun voorschrijf- en keuzebeleid van kennis en argumenten voorzien. En daarmee draagt het BOM programma mede bij aan de geziene, huidige marktontwikkelingen en kostendalingen van biologische geneesmiddelen in de Nederlandse ziekenhuismarkt.

Geraadpleegde rapporten:

1. GIP databank cijfers , september 2019, overzicht Intramurale dure geneesmiddelen 2014-2018
 2. ACM sectorrapport, september 2019
- 'Sectoronderzoek TNF-alfaremmers, concurrentie voor en na toetreding van biosimilars'