



Rapport

Sectoronderzoek TNF-alfaremmers

Concurrentie voor en na toetreding
van biosimilars



Sectoronderzoek TNF-alfaremmers

Inhoud

Managementsamenvatting	3
1. Inleiding	8
1.1 Doel en Achtergrond	8
1.2 Onderzoeksvragen en leeswijzer	8
1.3 Afbakening van het onderzoek	9
1.4 Levering, vergoeding en prijsregulering intramurale geneesmiddelen	10
1.5 Biologische geneesmiddelen	12
1.6 Biosimilars	12
2. Medische uitwisselbaarheid	13
2.1 Medische uitwisselbaarheid tussen verschillende werkzame stoffen	13
2.2 Medische uitwisselbaarheid binnen een werkzame stof	16
3. De concurrentiedruk op TNF-alfaremmers	18
3.1 Lijstprijzen	18
3.2 Concurrentie tussen werkzame stoffen	19
3.3 Biosimilar concurrentie	20
4. Verklaringen van de marktuitskomsten	26
4.1 Samenwerking binnen het ziekenhuis	26
4.2 Kenmerken therapeutische concurrentie	26
4.3 Kenmerken biosimilarconcurrentie	29
4.4 Het effect van de gedragingen op marktuitskomsten	31
5. Versterken van concurrentie	34
5.1 Ziekenhuizen	34
5.2 Zorgverzekeraars	35
5.3 Reguleringskader	35
5.4 Toezicht ACM	36
5.5 Tot besluit	36

Managementsamenvatting

Sectoronderzoek ACM naar concurrentie bij TNF-alfaremmers

In 2018-2019 heeft de ACM op eigen initiatief de concurrentie bij TNF-alfaremmers onder de loep genomen in een sectoronderzoek. TNF-alfaremmers zijn biologische geneesmiddelen die vooral worden gebruikt voor reumapatiënten, maar bijvoorbeeld ook voor psoriasis en de ziekte van Crohn. Zij vormen de categorie geneesmiddelen met de grootste budgetimpact in Nederland over de afgelopen jaren. TNF-alfaremmers vertegenwoordigden in 2016 een totale omzet van €17 miljoen en worden in Nederland jaarlijks door 50 duizend patiënten gebruikt. De kosten per patiënt per jaar bedragen in de onderzochte periode ongeveer €1.000.

In totaal gaat het op het moment om vijf werkzame stoffen en inmiddels zo'n 13 hierop gebaseerde geneesmiddelen inclusief de biosimilars (generieke biologische geneesmiddelen). Tussen 2015 en 2018 is voor drie TNF-alfaremmers het patent op de werkzame stof afgelopen waardoor biosimilars de markt konden betreden. Er bestaan doorgaans nog wel secundaire patenten, bijvoorbeeld op de hulpstoffen.

Ondanks het aantal werkzame stoffen en de introductie van biosimilars bleven de lijstprijzen van TNF-alfaremmers lang op een relatief hoog niveau, terwijl de uptake van biosimilars laag bleef in vergelijking met bijvoorbeeld biosimilars van oncologische geneesmiddelen. Dit was voor de ACM aanleiding om de werking van de concurrentie in de geneesmiddelengroep TNF-alfaremmers te onderzoeken voor en na het aflopen van patenten op de werkzame stoffen. De ACM onderscheidt hierin twee vormen van concurrentie:

- I. Concurrentie tussen verschillende werkzame stoffen
- II. Concurrentie binnen werkzame stoffen door biosimilars

Concurrentie binnen de werkzame stof is alleen mogelijk na het aflopen van het patent op de werkzame stof. Concurrentie tussen verschillende werkzame stoffen is zowel mogelijk voor als na het aflopen van patenten.

De ACM wil met het sectoronderzoek bijdragen aan een goed werkende markt bij TNF-alfaremmers voor mensen en bedrijven. Daarnaast biedt het sectoronderzoek algemene lessen ten aanzien van de marktdynamiek bij biologische geneesmiddelen die onder het ziekenhuisbudget vallen. De ACM geeft in dit rapport haar waarnemingen uit het sectoronderzoek weer zonder mededingingsrechtelijke kwalificatie, zoals bijvoorbeeld ten aanzien van de te hanteren marktafbakening, machtsposities of misbruik. Dit sluit niet uit dat de ACM de gegevens uit het sectoronderzoek in concrete zaken kan gebruiken als input voor een juridische beoordeling.

Hoofdconclusies van het sectoronderzoek

1. In de periode voor afloop van de patenten was de prijsconcurrentie tussen verschillende werkzame stoffen beperkt

De ACM constateert dat de netto inkooprijzen die ziekenhuizen betalen voor TNF-alfaremmers nauwelijks fluctueerden voorafgaand het aflopen van de patenten op de werkzame stof en dat deze netto inkooprijzen gemiddeld genomen marginaal onder de apotheek inkooprijzen lagen. Een belangrijk deel van de verklaring voor deze beperkte prijsconcurrentie is de medische praktijk dat bestaande patiënten niet zonder medische overwegingen worden overgezet naar een andere werkzame stof. Gezien het veelal chronische gebruik van TNF-alfaremmers beperkt deze praktijk de ruimte voor concurrentie sterk.

2. Concurrentie van biosimilars zorgt voor substantieel lagere netto inkooprijzen van TNF-alfaremmers

Na afloop van het patent op de werkzame stof van drie originators en de marktintroductie van biosimilars lopen de kortingen voor ziekenhuizen op tot meer dan 70% van de lijstrijzen van de geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof. De snelheid en de mate van de prijsdalingen verschilt echter per TNF-alfaremmers. Bij de eerste TNF-alfaremmers die in 2015 uit patent ging (infliximab) verliep de prijsdaling in eerste instantie geleidelijk en bedroeg deze uiteindelijk 60%. Bij het middel dat meest recent uit patent ging (adalimumab) daalde de prijs kort na de introductie van de biosimilar nog scherper.

De geleidelijk toenemende prijsconcurrentie kan mede worden verklaard door het feit dat de voorschrijvende specialisten en hun wetenschappelijke verenigingen aanvankelijk terughoudend waren bij het switchen van bestaande patiënten van een originator naar een biosimilar van dezelfde werkzame stof. Onder invloed van onder andere medische studies is er inmiddels consensus dat ook bestaande patiënten verantwoord kunnen worden gewitocht.

3. Het marktaandeel van biosimilars blijft bij subcutane toediening achter

Ondanks de prijsdruk die uitgaat van biosimilars, blijft het marktaandeel van biosimilars in sommige gevallen achter. Bij twee van de drie TNF-alfaremmers waarvoor biosimilars op de markt zijn, is de originator er voornamelijk in geslaagd veruit de grootste aanbieder te blijven. Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor de beperkte toetreding van biosimilars.

Ten eerste brengt het switchen van patiënten naar een ander middel een kostbare inspanning met zich mee voor het ziekenhuis. Dit geldt vooral bij middelen die door de patiënt zelf met behulp van een prikpen(subcutaan) worden toegediend. Patiënten moeten worden voorgelicht en wennen aan een andere prikpen. Ziekenhuizen bereiken bij deze middelen dan ook geen volledige overstap van 100%. Per ziekenhuis blijft doorgaans een restpopulatie van zo'n 5-20% van de patiënten achter bij de originator. De overstapkosten bieden de originator bovendien een structurele voorsprong: bij gelijke nettoprijzen tussen originator en biosimilar maar met extra kosten voor het overstappen zal het ziekenhuis immers eerder voor de originator blijven kiezen.

Een andere mogelijke verklaring voor de beperkte toetreding van biosimilars zijn de voorwaardelijke kortingen die originators hanteren. Zo'n kortingssysteem prikkelt het ziekenhuis om voor een groot deel van de patiënten het middel van de originator te blijven gebruiken. Als een ziekenhuis toch wil overstappen naar een biosimilar gaat het namelijk een veel hogere prijs betalen voor de groep patiënten die niet willen of kunnen switchen. Dat is omdat de korting op de lijstprijs bij overstappen in

zijn geheel vervalt en het oorspronkelijke middel voor de restpopulatie toch nodig blijft. Ook hierdoor kan de overstap naar een biosimilar voor het ziekenhuis financieel onaantrekkelijk zijn ook al biedt de biosimilarfabrikant een lagere netto-inkoop prijs dan de originator.

Wat kunnen ziekenhuizen doen?

De inkoopende ziekenhuizen spelen – al dan niet via een inkoop samenwerkingsverband – een cruciale rol bij het creëren van een gelijk speelveld op de markten voor biologische geneesmiddelen. Tijdens het onderzoek heeft de ACM verschillende *good practices* gesignaleerd die hieraan bijdragen en navolging verdienen. Deze *good practices* zijn:

- I. **Inkoop op basis van gelijke kansen:** Het creëren van een tenderproces met eerlijke kansen voor alle aanbieders. Hieronder valt in ieder geval een helder tenderproces met duidelijke regels die ook gehandhaafd worden.
- II. **Gedragen voorkeursbeleid** om bij medische gelijkwaardigheid van verschillende werkzame stoffen te profiteren van de ruimte voor concurrentie bij het voorschrijven aan nieuwe patiënten. Een grote meerderheid van de ziekenhuizen is hier al in meer of mindere mate mee bezig.

Wat kunnen zorgverzekeraars doen?

De contracten tussen zorgverzekeraar en ziekenhuis zijn cruciaal voor de financiële prikkels die ziekenhuizen ervaren bij hun inkoopbeleid. De ACM constateert dat zorgverzekeraars verschillende opvattingen hebben over hun rol, met name waar het gaat om het bijdragen aan concurrentie op de markt tussen originators en biosimilars.

De ACM ziet ook dat het nemen van een actieve rol door zorgverzekeraars kan bijdragen aan een gezonde marktstructuur met lange termijn concurrentie door biosimilars. Zo geeft een aantal zorgverzekeraars in specifieke gevallen een hogere vergoeding voor biosimilars dan voor originators. Zorgverzekeraars kunnen deze regierol verder invullen door:

- I. **Compensatie, in ieder geval tijdelijk, voor het *first mover advantage* van de originator.** Dit kan bijvoorbeeld in de vorm van een (tijdelijk) hogere vergoeding voor de biosimilar. Zo kunnen ziekenhuizen de extra kosten die gepaard kunnen gaan met een overstap – waaronder mogelijk het moeten betalen van de lijstprijs voor de restpopulatie – financieren.
- II. **Verdere verbetering van prikkels voor doelmatige inkoop en gebruik van geneesmiddelen.** De ACM ziet dat zorgverzekeraars actief nadenken over de prikkels die uitgaan van hun vergoedingen voor effectieve inkoop. Zij moedigt zorgverzekeraars aan hier mee door te gaan. Vormen van *shared savings* tussen zorgverzekeraars en ziekenhuizen kunnen positief bijdragen aan gepast gebruik en het wegnemen van margeverschillen, die ziekenhuizen prikkelen om duurdere middelen met hogere marges voor te schrijven.

Wat kan de overheid doen?

Originators kunnen dreigen dat indien een ziekenhuis overstapt naar een ander middel, voor de restpopulatie de lijstprijs moet worden betaald. De mate van dreiging is sterker naarmate er een groter verschil is tussen de feitelijke netto inkoop prijs (de gemiddelde prijs per dagelijkse dosis voor een bepaald middel dat het ziekenhuis afrekent op basis van het concreet afgenomen volume) enerzijds en de apothekers inkoop prijs (AIP-prijs) anderzijds. De AIP-prijs is gemaximeerd door de Wet

Geneesmiddelenprijzen (WGP)-max prijs, die weer is gebaseerd op referentieprijzen uit enkele omliggende landen.¹ Een groot verschil tussen WGP-maxprijs en netto inkoopprijs (zoals van 50% of meer) geeft de originator de concrete mogelijkheid om dit prijsverschil als hefboom te gebruiken tegenover de ziekenhuizen.

De ACM beveelt het Ministerie van VWS daarom aan om de prijsregulering op dit punt aan te passen om de dreiging van hoge prijzen voor de restpopulatie – en daarmee het risico van uitsluiting van biosimilars – te verkleinen.

Wat gaat de ACM nu doen?

De bevindingen uit dit sectoronderzoek geven de ACM aanleiding om zelf actief bij te dragen aan het creëren van een gelijk speelveld tussen originator- en biosimilar geneesmiddelen. Daarbij zal de ACM met name aandacht geven aan die situaties waarin de originator een sterk concurrentievoordeel heeft ten opzichte van de biosimilars. Switchkosten, het bestaan van een restpopulatie en hieraan gerelateerd de voorkeur van ziekenhuizen om bij vergelijkbare prijzen bij de originator te blijven, spelen hierin een belangrijke rol.

De ACM is van oordeel dat in het bijzonder de praktijk van het bieden van voorwaardelijke kortingen door originators aan ziekenhuizen onder bepaalde omstandigheden mededingingsbeperkend kan zijn. Waar praktijken met een mogelijk uitsluitingseffect worden gesignaleerd onderzoekt de ACM deze signalen en gaat waar nodig tot handhaving over.

¹ Zonder contract met de farmaceutische fabrikant betaalt het ziekenhuis in principe de apothekers inkoopprijs (AIP), ook wel de lijstprijs genoemd. De door de fabrikant gehanteerde lijstprijs wordt begrensd door de WGP-maxprijs (Wet Geneesmiddelenprijzen maximumprijs). Deze WGP-max prijs komt tot stand op basis van de lijstprijzen in enkele omliggende landen.

Het onderzoek

De ACM is dit sectoronderzoek begonnen in de zomer van 2018. Het onderzoek richtte zich op de geneesmiddelengroep TNF-alfaremmers. Hiertoe behoren vijf werkzame stoffen. Daarnaast is in het onderzoek ook aandacht geweest voor andere biologische geneesmiddelen die mogelijk substituten van TNF-alfaremmers zijn voor reumapatiënten, zoals IL (interleukine) -remmers, B&T-celremmers en JAK-remmers. Het onderzoek concentreerde zich op de Nederlandse markt.

Allereerst zijn circa 30 Nederlandse ziekenhuizen (en de inkoopgroepen waartoe zij eventueel behoorden) schriftelijk bevestigd, onder andere over betaalde netto prijzen per middel tussen 2012 en 2018, contractvoorwaarden, afzet per middel, en het inkoopproces. Deze data-uitvraag heeft zich beperkt tot de drie belangrijkste TNF-alfaremmers (influximab, etanercept en adalimumab) en één interleukineremmer (rituximab).

Na de data-uitvraag zijn met zes ziekenhuizen mondelinge interviews gehouden. Vijf zorgverzekeraars zijn telefonisch of in persoon geïnterviewd. De vergoedingsprijzen van de verzekeraars zijn deels bij hen zelf opgevraagd en deels uit Vektis-data onttrokken. De farmaceutische bedrijven van zowel originator als biosimilar TNF-alfaremmers zijn schriftelijk bevestigd.

In de loop van het onderzoek zijn ook gesprekken gevoerd met diverse stakeholders waaronder patiëntenverenigingen, brancheorganisaties van ziekenhuizen, ziekenhuisapothekers en de industrie, de NZa en het ministerie van VWS.

Verantwoording datagebruik

In hoofdstuk 3 presenteert de ACM grafieken van de uitgaven aan de verschillende TNF-alfaremmers. Deze zijn gebaseerd op de netto inkooprijzen van alle ziekenhuizen die zijn bevestigd. Dat wil zeggen: deze grafieken hebben uiteindelijk als basis de totale uitgaven van een ziekenhuis per middel gedeeld door het aantal dagelijkse doseringen van dat middel die zijn verstrekt in het betreffende ziekenhuis, en dit per jaar. Dus ook de volumes zijn meegenomen. Vervolgens zijn de betreffende gegevens verder geaggregeerd door steeds de netto inkooprijzen van alle ziekenhuizen die het middel afnemen samen te nemen tot een gemiddelde. De precieze kortingen per ziekenhuis en per middel zijn dus niet zichtbaar, maar wel de trends.

Omdat de onderliggende data mogelijk vertrouwelijk van aard zijn, heeft de ACM de bovenstaande bewerkingen doorgevoerd waardoor de betreffende gegevens niet meer herleidbaar zijn. Door de publicatie van de grafieken worden daardoor geen marktdeelnemers onevenredig bevoordeeld of benadeeld. Bovendien heeft de ACM in dit geval een zwaarwegend belang bij publicatie. Door de grafieken wordt de lezer van het rapport beter inzicht geboden in de interactie tussen marktdeelnemers, markttrends en toetreding in het verleden, inbegrepen de kennelijke effecten op prijs en marktaandeel. Dat is belangrijk om de resultaten van het sectoronderzoek effectief en transparant te kunnen presenteren.

1. Inleiding

1.1 Doel en Achtergrond

In juni 2018 heeft de ACM een sectoronderzoek aangekondigd naar de markt voor TNF-alfaremmers, een type geneesmiddel dat wordt ingezet bij reuma en een aantal andere veel voorkomende auto-immuunziekten. TNF-alfaremmers zijn dure geneesmiddelen die door grote aantallen patiënten chronisch worden gebruikt. In Nederland bedragen de uitgaven per patiënt ongeveer €1.000 per jaar.² Met zo'n 50 duizend patiënten kwamen de totale uitgaven aan TNF-alfaremmers in 2016 op bijna €50 miljoen uit.

De ACM had bij aanvang van het onderzoek geen concrete aanwijzingen voor mogelijke overtredingen van de mededingingswet met betrekking tot TNF-alfaremmers. Wel waren er algemene aanwijzingen dat de markt in deze sector mogelijk niet optimaal werkt. Twee constatering in het bijzonder gaven aanleiding deze markt nader in kaart te brengen:

- Hoewel er voor patiënten verschillende alternatieven zijn, blijven de prijzen waartegen deze middelen in de Nederlandse markt worden gezet (de lijstprijzen) relatief hoog.
- Waar middelen uit patent zijn gegaan, hebben toetreders niet in alle gevallen een stevige voet aan de grond gekregen.

Doel van het onderzoek is in kaart te brengen of en hoe de concurrentie met betrekking tot TNF-alfaremmers werkt, waar eventuele belemmeringen liggen en hoe deze kunnen worden opgelost. Met het beantwoorden van deze vragen wil de ACM de aanzet geven tot een verbetering van de mededinging op het gebied van TNF-alfaremmers en van de marktstructuur.

Dit is van belang omdat de budget-impact – het aandeel van deze geneesmiddelengroep op de totale uitgaven aan geneesmiddelen – groot is. Het wegnemen van belemmeringen voor concurrentie op deze markt(en) levert potentieel grote besparingen op voor de gezondheidszorg als daarmee uiteindelijk prijsdalingen bewerkstelligd worden. Daarnaast zijn de lessen van dit onderzoek relevant voor concurrentie bij extramurale biologische geneesmiddelen in het algemeen.

1.2 Onderzoeksvragen en leeswijzer

In het sectoronderzoek heeft de ACM zich de volgende vragen gesteld:

- Welke ruimte is er, op basis van medische uitwisselbaarheid, voor concurrentie met betrekking tot TNF-alfaremmers:
 - a. tussen de verschillende werkzame stoffen; en
 - b. tussen originators en biosimilars van dezelfde werkzame stof.Deze vraag komt in hoofdstuk 2 aan de orde.
- Is er sprake van daadwerkelijke (effectieve) concurrentie en welke impact heeft dat op de ontwikkeling van de prijzen van deze geneesmiddelen? Dit is het onderwerp van hoofdstuk 3.
- Hoe kan een eventueel verschil tussen de (theoretische) ruimte voor concurrentie en de daadwerkelijke concurrentie worden verklaard? Wat is daarbij de rol van de verschillende actoren binnen het stelsel: fabrikanten (originators en producenten van biosimilars), ziekenhuizen, specialisten, zorgverzekeraars en de overheid? Dit is het onderwerp van hoofdstuk 4.

² Cijfers van 2016, Bron: NZa 2019: Monitor geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg, p. 15.

Tot besluit bekijkt de ACM in hoofdstuk 5 hoe de concurrentie door de verschillende marktpartijen kan worden versterkt, de rol van de regelgeving in dat verband en hoe de ACM zelf aan effectievere concurrentie kan bijdragen.

1.3 Afbakening van het onderzoek

In dit onderzoek staat de geneesmiddelengroep TNF-alfaremmers centraal. Op dit moment zijn er vijf verschillende werkzame stoffen in de groep TNF-alfaremmers: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab en certolizumab pegol. Het sectoronderzoek concentreert zich op de eerste drie middelen. Deze vertegenwoordigen de grootste omzet. Alle drie deze werkzame stoffen zijn tussen 2015 en 2018 uit patent gegaan. Zij kennen verschillende toedieningsvormen, vooral prikpen (subcutane toediening) of infuus (intraveneus).

Tabel 1.1 TNF-alfaremmers

Werkzame stof	Originator fabrikant (merknaam)	Toediening	Handels vergunning in Nederland	1° biosimilar op markt	Aantal biosimilars in 2018	AIP prijs** 2018 / patiënt/ jaar
Infliximab*	MSD (Remicade)	Intraveneus	1999	2015	4	€245
Etanercept*	Pfizer (Enbrel)	Subcutaan	2001	2016	1	€907
Adalimumab*	Adalimumab (Humira)	Subcutaan	2003	2018	4	€3.231
Certoluzimab Pegol	UCB (Cimzia)	Subcutaan	2009	NVT	NVT	€2.071
Golimumab	Janssen (Simponi)	Subcutaan	2009	NVT	NVT	€2.700

* Voor deze middelen heeft de ACM in dit onderzoek data-analyse gedaan.

** Het gaat om de AIP-prijs van de originator per patiënt per jaar. De prijs is afgerond op gehele euro's. Het bedrag in de tabel is een berekening op basis van de AIP-prijs voor een bepaalde dosering.

Naast de vijf TNF-alfaremmers heeft de ACM ook gekeken naar mogelijke therapeutische alternatieven met een ander werkingsmechanisme. Het gaat daarbij om andere biologische geneesmiddelen zoals B&T-celremmers en IL-remmers, en om andere synthetische geneesmiddelen zoals JAK-remmers. Een aantal van deze geneesmiddelen kunnen ook worden ingezet voor de indicaties waarvoor TNF-alfaremmers worden ingezet. In de onderstaande tabel is te zien dat er momenteel in totaal zeven geneesmiddelen zijn met een ander werkingsmechanisme dan TNF-alfaremmers die kunnen worden ingezet bij reumatoïde artritis. In totaal zijn er acht van deze geneesmiddelen waarbij minstens één indicatie overlapt met een indicatie waarvoor TNF-alfaremmers zijn geregistreerd.

Op vier geneesmiddelen binnen de groep TNF-alfaremmers en de therapeutische alternatieven heeft de ACM naast kwalitatief onderzoek ook data-analyse toegepast. Het betreft de drie grootste TNF-alfaremmers infliximab, etanercept en adalimumab, en de B-celremmer rituximab. Rituximab is qua omzet het grootste middel in de groep met een ander werkingsmechanisme, en het enige middel uit deze groep dat uit patent is.

Tabel 1.2 Potentiële therapeutische alternatieven voor TNF-alfaremmers

Werkings mechanisme	Aantal originators	Toediening	Aantal met registratie voor RA	Minstens 1 overlappende indicatie met TNF alfaremmers	Aantal met biosimilars op de markt
B&T-celremmers	3	Infuus	2	2	2 voor middel rituximab
Interleukine-remmer	5	Subcutaan	2	4	0
JAK-remmers	2	Oraal	2	2	0 ³
Totaal	10		7	8	2 voor rituximab

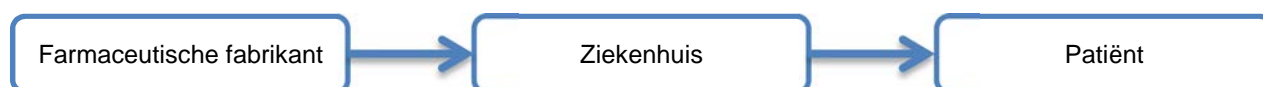
Het onderzoek richt zich op de Nederlandse markt. Gezien de bijzonderheden van het nationale bekostigingssysteem is het waarschijnlijk dat Nederland een afzonderlijke geografische markt is. Hoewel fabrikanten van de betreffende geneesmiddelen buiten Nederland gevestigd zijn en wereldwijd opereren, onderhandelen zij voor de Nederlandse markt met specifieke teams per ziekenhuis of groep van ziekenhuizen.

De ACM geeft in dit rapport haar waarnemingen uit het sectoronderzoek weer zonder daaraan enige mededingingsrechtelijke kwalificatie te verbinden, zoals bijvoorbeeld ten aanzien van de te hanteren marktafbakening, machtsposities of misbruik daarvan.⁴

1.4 Levering, vergoeding en prijsregulering intramurale geneesmiddelen

TNF-alfaremmers en de hierboven genoemde mogelijke therapeutische alternatieven zijn intramurale geneesmiddelen, ofwel geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg.⁵ Dat wil zeggen dat het voorschrijven van deze geneesmiddelen en de financiering hiervan via het ziekenhuis verloopt. De farmaceutische fabrikant levert het middel – al dan niet via tussenkomst van een groothandel of licentiehouders – aan het ziekenhuis. Voorschrijvers in het ziekenhuis schrijven de geneesmiddelen voor aan de patiënt. Toediening kan zowel binnen het ziekenhuis als buiten het ziekenhuis plaatsvinden. Dat is afhankelijk van de vraag of het middel per infuus of met behulp van een prikpen wordt toegediend.

Figuur 1.1 Fysieke levering intramurale geneesmiddelen



³ Aangezien JAK-remmers geen biologische geneesmiddelen zijn is per definitie geen sprake van biosimilars. Er bestaan van deze relatief nieuwe middelen echter ook geen andere generieke versies.

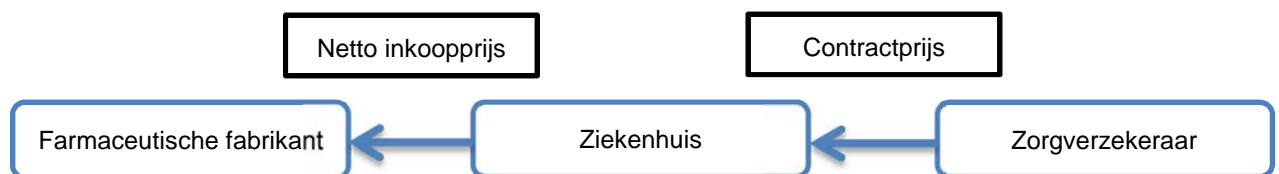
⁴ Dit sluit niet uit dat de ACM de gegevens uit het sectoronderzoek in concrete zaken zal gebruiken waar dergelijke juridische kwalificaties wel worden gedaan.

⁵ Dit is zo sinds 2012. In dat jaar zijn de TNF-alfaremmers overgeheveld van extramuraal naar intramuraal.

De inkoopprijs van het ziekenhuis en de maximumprijs

In de verhouding tussen het ziekenhuis en de fabrikant is uiteindelijk vooral de netto inkoopprijs (NIP) van belang. Dit is de daadwerkelijke transactieprijs die tot stand komt na onderhandelingen of door een aanbesteding en waarin bijvoorbeeld de kortingen zijn verwerkt die op gerealiseerde volumes gebaseerd worden. Als er geen contract is tussen het ziekenhuis en de fabrikant geldt de lijstprijs van de fabrikant, ook wel apotheek inkoop prijs (AIP) genoemd. De AIP is aan de bovenkant begrensd door de maximumprijs die de fabrikant in rekening mag brengen op basis van de Wet Geneesmiddelenprijzen (WGP-max). De WGP-max is gebaseerd op een mandje van referentieprijzen in vier andere Europese landen.⁶

Figuur 1.2 Vergoedingen intramurale geneesmiddelen



Contractprijs van de zorgverzekeraar aan het ziekenhuis

Voor het ziekenhuis is behalve de netto inkoopprijs (NIP) die het aan de uitgavenkant betaalt aan de fabrikant ook de vergoeding die het ziekenhuis aan de inkomstenkant ontvangt van de zorgverzekeraar van belang. De vergoeding voor de inkoop van geneesmiddelen die individueel worden vergoed is onderdeel van de contractonderhandeling tussen zorgverzekeraar en ziekenhuis, en wordt per middel begrensd door het zogeheten NZa-max tarief.⁷ Dit NZa-max tarief is gebaseerd op de eerder genoemde lijstprijs van de fabrikant (maar dan inclusief Btw) en wordt daarmee op zijn beurt begrensd door de WGP-max. Deze begrenzing werkt als volgt: als de WGP-max met verloop van tijd stijgt als de prijzen in de referentielanden stijgen dan stijgt de NZa-max niet mee, maar de NZa-max kan wel mee dalen.

Samenvatting van prijzen

Tabel 1.3 vat de hierboven genoemde prijzen samen. De daadwerkelijk betaalde prijzen zijn de netto inkoopprijs (van ziekenhuis naar fabrikant) en de vergoedingsprijs (van zorgverzekeraar aan ziekenhuis). De door de fabrikant gehanteerde lijstprijs is de apothekers inkoopprijs (AIP). Deze prijs wordt eenzijdig door de fabrikant bepaald. Ziekenhuizen betalen deze lijstprijs wanneer zij geen contract hebben of in het contract geen kortingen hebben bedongen. Deze lijstprijs wordt wettelijk begrensd door de WGP-maxprijs. De vergoedingsprijs wordt begrensd door de NZa-maxprijs.

⁶ De referentielanden in de onderhavige perioden waren België, Duitsland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk. Duitsland wordt binnenkort vervangen door Noorwegen.

⁷ Ziekenhuizen mogen TNF-alfaremmers en veel andere dure geneesmiddelen afzonderlijk van de tarieven voor de behandeling bij de zorgverzekeraars in rekening brengen: dit zijn de zogenaamde *add-on* geneesmiddelen. Alle voor dit onderzoek relevante geneesmiddelen vallen onder de zogenaamde dure geneesmiddelen. Dit zijn geneesmiddelen die gemiddeld meer dan € .000 per patiënt per jaar kosten. Geneesmiddelen die hier niet onder vallen worden volledig via de DBC's vergoed.

Tabel 1.3 Prijzen intramurale geneesmiddelen

Betaalstroom	Transactieprijs	Lijstprij	Wettelijke begrenzing
A. Ziekenhuis > fabrikant	1. Netto inkoopprijs (NIP)	2. Apothekers-inkoopprijs (AIP) ofwel lijstprijs	3. WGP-max
B. Zorgverzekeraar > ziekenhuis	4. Vergoedingsprijs	N.V.T.	5. NZa-max

1.5 Biologische geneesmiddelen

TNF-alfaremmers en de therapeutische alternatieven daarvoor zijn biologische geneesmiddelen.⁸

Biologische geneesmiddelen zijn gemaakt op basis van levende organismen en hebben een veel grotere en complexere moleculaire structuur dan synthetische geneesmiddelen. Andere belangrijke kenmerken van biologische geneesmiddelen zijn:

- *Complex en lang productieproces* – de productietijd van de middelen in dit onderzoek ligt gemiddeld boven de 6 maanden.
- *Bepaalde houdbaarheid* – afhankelijk van het specifieke geneesmiddel, zijn geneesmiddelen die worden behandeld in dit sectoronderzoek tussen de 2 en 5 jaar houdbaar.
- *Toediening* – De toediening van deze middelen vindt meestal plaats via een infuus (intraveneus) of subcutaan (zelftoediening met prikpen). Elk subcutaan merkgeneesmiddel heeft zijn eigen prikpen.

Deze kenmerken van biologische geneesmiddelen hebben implicaties voor de werking van concurrentie. In vergelijking met fabrikanten van synthetische geneesmiddelen hebben producenten van biologische geneesmiddelen bijvoorbeeld hogere productiekosten en lopen zij meer risico op hun voorraden.

1.6 Biosimilars

Na het aflopen van de relevante patenten mogen generieke versies van het geneesmiddel op de markt komen. Bij biologische geneesmiddelen heten deze generieke versies biosimilars. Een biosimilar is grotendeels gelijk aan het biologische geneesmiddel met een patent op de werkzame stof (ook wel het referentiemiddel genoemd), maar niet exact hetzelfde. Dit geldt overigens ook voor de verschillende productierondes – batches – van de originele biologische geneesmiddelen. Een gangbare definitie van een biosimilar is: een geneesmiddel zonder klinisch betekenisvolle verschillen met het referentieproduct.⁹

⁸ JAK-remmers zijn een uitzondering hierop.

⁹ Zie bv. Zelenetz (2016), Biosimilars in Oncology & Hematology Review, 2016;12(1):22–8

2. Medische uitwisselbaarheid

Verschillende geneesmiddelen kunnen alleen concurrentiedruk op elkaar uitoefenen indien deze middelen medisch gezien uitwisselbaar zijn. Deze paragraaf gaat eerst in op de uitwisselbaarheid van verschillende werkzame stoffen, waarbij de ACM onderscheid maakt tussen uitwisselbaarheid binnen de categorie geneesmiddelen TNF-alfaremmers, en uitwisselbaarheid tussen TNF-alfaremmers en biologische geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme. Daarna wordt ingegaan op uitwisselbaarheid van verschillende TNF-alfaremmers met dezelfde werkzame stof (originators en biosimilars). Medische uitwisselbaarheid betekent nog niet dat deze middelen ook daadwerkelijk met elkaar concurreren: de mate waarin concurrentiedruk vanuit de verschillende middelen zich vertaalt in prijsdruk is het onderwerp van hoofdstuk 3.

2.1 Medische uitwisselbaarheid tussen verschillende werkzame stoffen

De mate waarin verschillende geneesmiddelen als medisch uitwisselbaar worden beschouwd staat niet vast maar wordt bepaald in een krachtenveld van een overheid die bepaalt voor welke indicaties middelen worden geregistreerd, medisch-wetenschappelijke verenigingen en andere instanties die aanbevelingen doen met betrekking tot de uitwisselbaarheid van geneesmiddelen, ziekenhuizen en inkoopgroepen die op basis van eigen onderzoeken en literatuurstudies beleid ontwikkelen en de voorkeuren van individuele voorschrijvers en patiënten. Hieronder gaat de ACM in op de kaders die op deze verschillende niveaus worden neergelegd, en de voorwaarden waarbinnen ziekenhuizen ruimte hebben om hun voorkeur voor een geneesmiddel te bepalen op basis van doelmatigheid:

1. Registratie: er zijn meerdere middelen geregistreerd voor de indicatie.
2. Medisch-inhoudelijke aanbeveling: de patiënt is een 'nieuwe patiënt'.
3. Medisch-inhoudelijke afweging van het ziekenhuis of de inkoopgroep: het ziekenhuis vindt de middelen gelijkwaardig.
4. Medisch-inhoudelijke afweging van de voorschrijver en de patiënt: zij hebben geen voorkeur voor een bepaalde toedieningsvorm.

Voorwaarde 1 Er zijn meerder middelen geregistreerd voor de indicatie

Twee verschillende werkzame stoffen zijn zelden geregistreerd voor exact dezelfde aandoeningen. Binnen de geneesmiddelengroep TNF-alfaremmers zijn etanercept en adalimumab de twee werkzame stoffen met de grootste overlap. Zowel voor reumatologische aandoeningen als dermatologische aandoeningen hebben deze twee middelen vergelijkbare registraties. Adalimumab is echter ook geregistreerd voor indicaties gerelateerd aan Maag- Darm- en Leverziekten (hierna: MDL) en oogheelkunde. Voor deze indicaties is er geen overlap tussen adalimumab en etanercept. Bij MDL is er weer grotendeels overlap tussen adalimumab en infliximab.

In deze sectorstudie heeft de ACM naar 15 indicaties gekeken waarvoor een TNF-alfaremmers kan worden gebruikt. Alle vijf de TNF-alfaremmers zijn geregistreerd voor de indicaties reumatoïde artritis en artritis psoriatica. Voor deze indicaties heeft de arts dus bij een nieuwe patiënt de keuze uit meerdere geregistreerde geneesmiddelen. Er zijn echter ook 6 indicaties waarvoor die keuze niet bestaat omdat er slechts één TNF-alfaremmers is met een registratie voor deze indicatie. Een voorbeeld hiervan is de oogziekte uveïtis waarvoor alleen adalimumab kan worden gebruikt. Adalimumab is voor in totaal 3 indicaties de enige geregistreerde TNF-alfaremmers, infliximab voor 2 en etanercept voor 1. Daarnaast zijn er nog 2 indicaties waarbij de keuze uit slechts 2 TNF-alfaremmers bestaat. Verder is er voor gebruik bij specifieke doelgroepen binnen een bepaalde medische indicatie, zoals kinderen en zwangere vrouwen, vaak slechts één middel geregistreerd.

De overlap tussen de indicaties van TNF-alfaremmers en andere werkzame stoffen met een ander werkingsmechanisme is veel minder groot. Van de 15 indicaties waarvoor TNF-alfaremmers zijn geregistreerd, zijn B&T-celremmers, IL-remmers en JAK-remmers alleen potentiële alternatieven voor de (weliswaar relatief grote) indicaties reumatoïde artritis en artritis psoriatica. Op basis van de indicatieregistraties zijn er voor reumatoïde artritis 11 potentiële alternatieven en voor artritis psoriatica 8.

Voorwaarde 2 Nieuwe patiënt

In de richtlijnen van de medisch specialisten die TNF-alfaremmers gebruiken is opgenomen dat patiënten die eenmaal een bepaalde werkzame stof gebruiken niet zonder medische reden op een ander middel kunnen worden gezet. Alle ziekenhuizen die in het kader van dit sectoronderzoek zijn bevraagd bevestigen dat zij ook handelen conform die richtlijn. Medische redenen om wel een patiënt over te zetten zijn (i) beperkte effectiviteit of (ii) relevante bijwerkingen. Dit betekent dus dat in de praktijk ziekenhuizen de keuze tussen verschillende werkzame stoffen alleen hebben op het moment dat een patiënt nieuw is. Dat wil zeggen dat aan deze patiënt nog niet eerder een TNF-alfaremmers is voorgeschreven.

De brede consensus over de praktijk om geen bestaande patiënten over te zetten op andere werkzame stoffen beperkt de potentiële uitwisselbaarheid van de verschillende middelen tot met name de nieuwe patiënten. Belangrijk hierbij is dat patiënten die TNF-alfaremmers gebruiken over het algemeen chronische patiënten zijn. De ACM concludeert op basis van Vektis-declaratiedata dat ongeveer 80% van de patiënten die in een jaar infliximab, etanercept of adalimumab gebruikt, in het voorgaande jaar hetzelfde middel gebruikte. Voor deze groep patiënten geldt dat het ziekenhuis niet de ruimte heeft om een keuze te maken op basis van doelmatigheid.

Voorwaarde 3 Het ziekenhuis vindt de middelen medisch gelijkwaardig

Ziekenhuizen hebben hun eigen medische beleid waarin ze bepalen welke geneesmiddelen voor welke indicaties gebruikt kunnen worden. Op grond van eigen aanvullend literatuuronderzoek kan bijvoorbeeld het ene ziekenhuis tot de conclusie komen dat middelen medisch gelijkwaardig zijn terwijl het andere ziekenhuis een bepaald middel inferieur kan vinden voor een bepaalde aandoening. Richtlijnen van de beroepsgroep – bijvoorbeeld van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁰ – spelen hierin een rol. Deze richtlijnen zijn echter niet doorslaggevend, al is het maar omdat deze richtlijnen bijvoorbeeld slechts één keer in de tien jaar worden aangepast. In de tussentijd komen er nieuwe geneesmiddelen op de markt en wordt het inzicht in bijvoorbeeld de bijwerkingen van een middel steeds beter.

In de NVR richtlijn uit 2009¹¹ staat beschreven dat TNF-alfaremmers eerst ingezet moeten worden en dat B&T-celremmers pas ingezet moeten worden als de TNF-alfaremmers onvoldoende werkt. De EULAR richtlijn uit 2016 zet de verschillende werkingsmechanismen (inclusief de JAK-remmers) op hetzelfde niveau. De ziekenhuizen waarmee de ACM heeft gesproken gaven aan dat geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme in de regel alleen worden ingezet wanneer een TNF-alfaremmers onvoldoende effectief is. Een aantal ziekenhuizen geeft daarbij aan dat ervaringen met de TNF-alfaremmers een belangrijke factor hierbij zijn. Van deze middelen is er volgens deze ziekenhuizen meer bekend, onder meer over de bijwerkingen. Dit is volgens deze ziekenhuizen een belangrijke

¹⁰ Smolen et al. (2017), EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.

¹¹ NVR (2009), Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, Van Zuiden Communications BV.

overweging om de nieuwere TNF-alfaremmers (certolizumab pegol en golimumab) en geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme pas in een later stadium in te zetten.

Voorwaarde 4 Patiënt en voorschrijver hebben geen voorkeur voor een bepaalde toedieningsvorm

Ziekenhuizen geven aan dat patiënten en voorschrijvers veelal een voorkeur hebben voor subcutane toediening boven intraveneuze toediening. Daarom wordt voor nieuwe reumapatiënten infliximab (dat alleen een intraveneuze toediening kent) bijvoorbeeld bijna niet voorgeschreven. (Met uitzondering voor patiënten die niet in staat zijn zelf te prikken of een slechte therapietrouw hebben, waar een intraveneuze toediening juist aangewezen is.) Mogelijk is de toedieningsvorm ook een factor die kan bijdragen aan het gebruik van JAK-remmers, vooral voor reumatoïde artritis en psoriasis. Dit omdat JAK-remmers als tablet (dus via de mond) worden toegediend.

Ruimte voor keuzes op basis van doelmatigheid

Kijkende naar de eerste voorwaarde - de indicaties waarvoor de geneesmiddelen zijn geregistreerd - ontstaat het beeld dat er bij reumatoïde artritis en psoriasis veel ruimte is voor keuzes op basis van doelmatigheid. De brede medisch-inhoudelijke consensus over de praktijk om geen bestaande patiënten op een andere werkzame stof over te zetten beperkt deze ruimte echter sterk. De mate waarin ziekenhuizen de overgebleven ruimte benutten om middelen te substitueren op basis van doelmatigheidsafwegingen hangt af van de mate waarin ziekenhuisapothekers, vakgroepen en individuele voorschrijvers op één lijn zitten over die uitwisselbaarheid. De ACM heeft de ziekenhuizen in de zomer van 2018 gevraagd naar de actuele voorkeursmiddelen voor drie belangrijke indicaties waarvoor een TNF-alfaremmers kan worden ingezet. Naast reumatoïde artritis en psoriasis, heeft de ACM ook gevraagd naar de voorkeursmiddelen voor de ziekte van Crohn. Opvallend is dat voor alle drie de indicaties geldt dat twee werkzame stoffen samen meer dan 90% van de aangegeven voorkeursmiddelen vormen. (In de tabel geeft het percentage de onderlinge verdeling tussen deze twee middelen weer). Te zien is dat voor reumatoïde artritis en artritis psoriatica adalimumab en etanercept de voorkeursmiddelen zijn. Voor beide indicaties zijn adalimumab en etanercept ongeveer even vaak voorkeursmiddel. Voor de ziekte van Crohn zijn de voorkeursmiddelen adalimumab en infliximab, waarbij het aantal ziekenhuizen dat infliximab als voorkeursmiddel gebruikt ongeveer twee keer zo groot is als adalimumab.

Tabel 2.1 Voorkeursmiddelen per indicatie

Indicaties	Voorkeursmiddelen (met verdeling)
Reumatoïde artritis (reumatologie)	adalimumab en etanercept (50-50)
Artritis psoriatica (dermatologie)	adalimumab en etanercept (50-50)
Ziekte van Crohn (MDL)	adalimumab en infliximab (35-65)

* In deze tabel worden (alleen) de twee voorkeursmiddelen per indicatie genoemd, die samen meer dan 90% van de voorkeursmiddelen vormen.

Bovenstaande tabel laat enerzijds zien dat er ruimte is voor keuzes van ziekenhuizen op basis van doelmatigheid, maar laat anderzijds zien dat om gebruik te kunnen maken van deze ruimte, samenwerking tussen verschillende vakgroepen nodig is – zoals tussen reumatologie en MDL, en/of dermatologie. Een ziekenhuis kan immers meer volume verschuiven als voor de verschillende indicaties dezelfde of complementaire keuzes worden gemaakt (zoals voor de drie bovengenoemde

indicaties adalimumab als voorkeursmiddel of juist de combinatie van etanercept en infliximab als voorkeursmiddelen).

2.2 Medische uitwisselbaarheid binnen een werkzame stof

Voor zowel nieuwe als bestaande patiënten

Ziekenhuizen kunnen biosimilars zowel voor nieuwe als bestaande patiënten inzetten. Daar waar een bestaande patiënt niet zonder medische reden op een andere werkzame stof wordt gezet, is een switch naar een biosimilar zonder medische reden wel mogelijk. Daarom hebben ziekenhuizen aanzienlijk meer ruimte om volume te verschuiven wanneer er biosimilars op de markt zijn.

Tot ongeveer 2015 was er nog terughoudendheid bij de verschillende beroepsgroepen om biosimilars voor te schrijven aan patiënten die al een originator gebruiken. Deze terughoudendheid is bijvoorbeeld zichtbaar in de richtlijn voor de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie uit 2014. Hierin werd een switch van bestaande patiënten naar een biosimilar nog gelijkgesteld aan een overstap naar een andere werkzame stof.¹² De richtlijn was dus om *bestaande* patiënten niet te switchen. Wel stelde de richtlijn dat *nieuwe* patiënten zonder meer op een biosimilar kunnen worden gezet.

Inmiddels is er veel veranderd in de wijze waarop reumatologen – en ook andere beroepsgroepen – hiernaar kijken. Uit de gesprekken met ziekenhuizen komt naar voren dat de terughoudendheid van artsen en apothekers om biosimilars voor te schrijven van enkele jaren geleden grotendeels voorbij is. Dit wordt in het onderzoek van de ACM bevestigd door de reacties van zowel biosimilarfabrikanten als ziekenhuizen. Zowel nationale ervaringen (o.a. de switch bij infliximab en etanercept) als internationale ervaringen – waaronder de gezaghebbende Noorse Norswitch studie uit 2016¹³ – hebben hieraan bijgedragen. Deze verschuiving is bijvoorbeeld ook terug te zien in de NVZA (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers) Toolbox Biosimilars uit 2017. Hierin is het uitgangspunt dat switchen in principe mogelijk is en noemt de NVZA specifieke factoren om niet te switchen naar een biosimilar.¹⁴

Een aantal ziekenhuizen geeft aan dat bij een deel van de patiënten nog wel terughoudendheid bestaat. Ook biosimilarproducenten zien terughoudendheid bij de patiënt nog als een drempel bij met name subcutane middelen. Een overstap naar een biosimilar betekent dat de patiënt ook een andere prikken moet gebruiken en patiënten kunnen dit als een drempel ervaren. Tegelijkertijd hebben ziekenhuizen de ervaring dat de meeste patiënten met goede begeleiding de overstap zonder problemen maken. Reuma Nederland geeft daarbij aan dat communicatie en begeleiding cruciaal is. Deze belangenorganisatie voor reumapatiënten is van mening dat er altijd mogelijkheden moeten blijven voor patiënten om niet te over te stappen. Voor sommige patiënten zou de overstap te belastend zijn.

Voor alle indicaties

Biosimilars zijn veelal voor dezelfde indicaties geregistreerd als de originators. Dat komt door het zogenaamde extrapolatieprincipe. Wanneer een biosimilarfabrikant aantoont dat een middel voor één indicatie geen relevante klinische verschillen heeft met de originator, veronderstelt het Europees Medicijn Agentschap (EMA) dat dit voor alle indicaties geldt.

12 NVR (2014), Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, axiale spondyloartritis en artritis psoriatica. 2014 update Nederlandse Vereniging voor reumatologie.

13 Jørgensen et al. (2017), Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial, *Lancet*; 389: 2304-2316

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

Conclusie

Gezien het bovenstaande staat de medische uitwisselbaarheid van originator en biosimilar inmiddels nauwelijks meer ter discussie.

3. De concurrentiedruk op TNF-alfaremmers

In het vorige hoofdstuk is de ACM ingegaan op de substitueerbaarheid op basis van registraties, richtlijnen, eigen beleid en voorkeuren van ziekenhuizen en voorschrijvers. Om te bepalen in hoeverre er daadwerkelijk sprake is (geweest) van concurrentiedruk tussen geneesmiddelen voor reumatoïde artritis – zowel voor als na patentverval - heeft de ACM onderzoek gedaan naar de door de ziekenhuizen betaalde netto inkooprijzen en de volumes die worden afgenomen. De ACM heeft daartoe bij 30 ziekenhuizen (bestaande uit de 20 ziekenhuizen met de hoogste omzet voor TNF-alfaremmers en 10 willekeurige andere ziekenhuizen) de netto inkooprijzen van de drie in omzet grootste TNF-alfaremmers (infiximab, etanercept en adalimumab) en het naar omzet grootste alternatief met een ander werkingsmechanisme (de b-celremmer rituximab) verzameld. Daarnaast heeft de ACM bij hen gegevens opgevraagd over onder andere het voorkeursbeleid en het beleid ten opzichte van biosimilars.

Dit hoofdstuk beschrijft de uitkomsten van deze uitvraag. Hieruit blijkt in de eerste plaats dat de prijzen waartegen de meeste ziekenhuizen TNF-alfaremmers inkochten in de periode vóór de afloop van de patenten op de originele middelen nauwelijks onder de lijstrijzen lagen. In de tweede plaats zijn er na het aflopen van deze patenten wel sterke prijsdalingen te zien in de prijs van de betreffende werkzame stof. Vooral bij de infuusmiddelen (infiximab en rituximab) weten de biosimilars veel marktaandeel te winnen binnen de verkoop van de betreffende werkzame stof.

Bij etanercept en adalimumab - middelen die subcutaan worden toegediend - blijft het marktaandeel van de biosimilars echter achter, al dalen de prijzen fors. De achterblijvende marktaandelen van biosimilars hangen niet alleen samen met kortingen die de originators bieden voor deze middelen, maar ook met feit dat ziekenhuizen er bij een deel van de patiënten niet in slagen ze over te zetten op een biosimilar. Hierdoor houden zij een restpopulatie op de originator. Het overstappen naar een biosimilar kost een ziekenhuis meer geld en tijd bij middelen die subcutaan worden toegediend. Hiermee hebben originators van subcutane middelen een grotere voorsprong ten opzichte van de biosimilars.

De netto inkooprijzen worden in dit hoofdstuk gerapporteerd per *defined daily dosis (DDD)*. Dit is een maat waarmee de kosten van geneesmiddelen met verschillende werkzame stoffen met elkaar kunnen worden vergeleken op basis van kosten per dag.

3.1 Lijstrijzen

Uit het onderzoek van de ACM komt duidelijk naar voren dat fabrikanten niet met elkaar concurreren op de lijstrijzen. Dit is het sterkst te zien bij de lijstrijzen van biosimilarproducenten die in sommige gevallen zelfs hoger liggen dan de lijstprijs van de originator vóór de toetreding van biosimilars. Fabrikanten concurreren door het geven van een korting op de lijstprijs aan het ziekenhuis, maar niet door het verlagen van de lijstprijs zelf.

Fabrikanten hebben een aantal sterke prikkels om de lijstprijs zo hoog mogelijk te houden, zelfs wanneer er concurrerende middelen op de markt zijn:

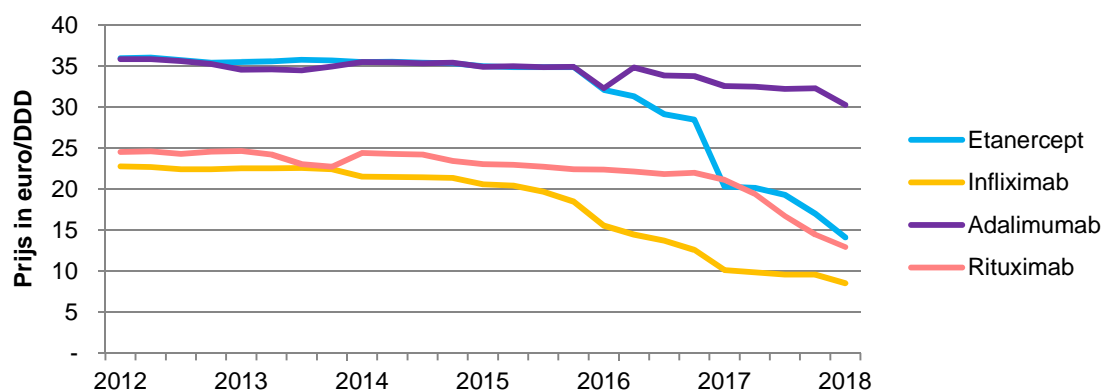
- In de eerste plaats kunnen fabrikanten onderhandelingsmacht ten opzichte van ziekenhuizen ontlenen aan het bieden van kortingen ten opzichte van de lijstprijs. Aan het geven van deze kortingen kunnen immers voorwaarden worden gesteld. Ook geeft een hogere lijstprijs een fabrikant de mogelijkheid om met individuele kortingen aan prijsdiscriminatie tussen verschillende afnemers te doen en/of kortingen voorwaardelijk te maken op de afname (volumes) van het ziekenhuis.
- In de tweede plaats vormt het wijdverbreide gebruik van referentieprijzen – zoals de WGP-maxprijs – in de verschillende EU landen en zelfs daarbuiten een prikkel om lijstprijzen hoog te houden. Een verlaging van de lijstprijs in Nederland werkt namelijk door als een verlaging van de prijzen in de andere landen.

Ook al worden hoge lijstprijzen niet als zodanig afgerekend, er kan wel een negatief effect van uitgaan op de concurrentie en prijsniveaus in de sector. Hierop gaat de ACM in hoofdstuk 4 verder in.

3.2 Concurrentie tussen werkzame stoffen

In het vorige hoofdstuk is beschreven dat de ruimte voor concurrentie tussen verschillende werkzame stoffen door diverse factoren wordt beperkt, waaronder de medische praktijk dat bestaande patiënten in principe niet worden gewisseld van werkzame stof. Het onderzoek van de ACM laat zien dat ziekenhuizen er beperkt in zijn geslaagd de resterende ruimte in te zetten om kortingen te bedingen. In de onderstaande figuur is te zien dat de netto inkooprijzen tot aan toetreding van biosimilars nauwelijks veranderden. Bovendien liggen deze netto inkooprijzen zeer dicht bij de lijstprijzen (niet weergegeven in de onderstaande figuur). De prijsdalingen zetten pas in op het moment dat er in 2015 biosimilars op de markt komen. Dit gebeurt in eerste instantie bij infliximab (2015).

Figuur 3.1 Netto inkooprijzen / werkzame stof



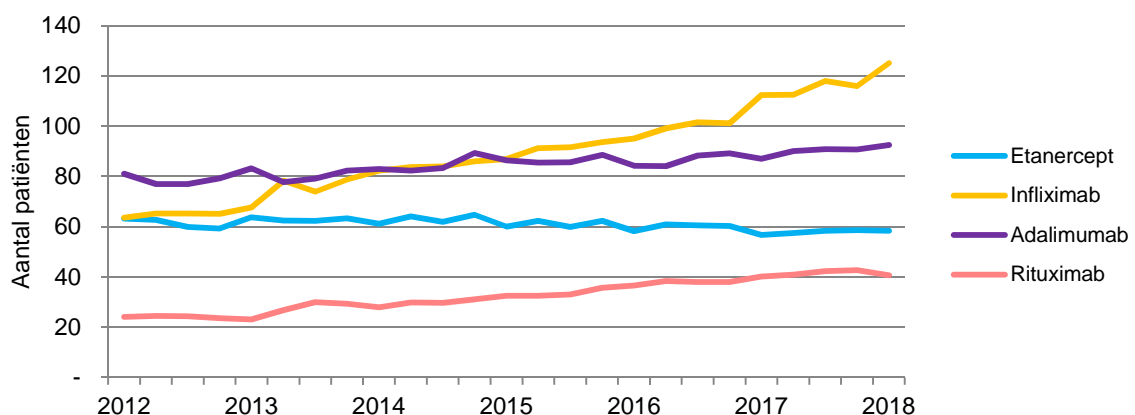
Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen. DDD staat voor defined daily dosis. Dit is een gestandaardiseerde maat waarmee kosten per patiënt per dag tussen verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken zijn.

Het lijkt er op dat de verschillende middelen die rond dezelfde periode op de markt zijn gekomen ook voor ongeveer dezelfde prijs op de markt zijn gekomen. In figuur 3.1 is te zien dat de netto inkooprijzen van adalimumab en etanercept enerzijds en van rituximab en infliximab anderzijds dicht bij elkaar liggen tot de toetreding van biosimilars. De nieuwere generatie middelen – etanercept en adalimumab – is ruim 40% duurder dan infliximab en rituximab (Zie ook tabel 1.1 in hoofdstuk 1. Etanercept en adalimumab zijn 2 respectievelijk 4 jaar na infliximab op de markt gekomen).

Nadat een werkzame stof uit patent is gegaan dalen ook de prijzen van andere werkzame stoffen die nog niet uit patent zijn. Die laatste dalen wel in veel mindere mate dan de prijzen van de werkzame stof die uit patent is gegaan. Deze beweging is bijvoorbeeld te zien op het moment dat etanercept uit patent gaat. Benepali, de biosimilar voor etanercept, wordt vanaf het tweede kwartaal van 2016 in Nederlandse ziekenhuizen gebruikt. Tot het eerste kwartaal van 2018 neemt de prijs van etanercept gemiddeld met 60% af. In diezelfde periode wordt adalimumab – dat dan nog niet uit patent is – al 10% a 15% goedkoper. Met de lagere prijs van het originator middel Humira anticipeert AbbVie in haar prijsstelling mogelijk al op de toetreding van biosimilars voor haar werkzame stof (adalimumab) in 2019. Er zijn ook inderdaad enkele ziekenhuizen die Humira ook na 2016 als preferent middel houden en hiermee enige korting weten te bedingen. Meer ziekenhuizen kiezen vanaf 2016 voor nieuwe patiënten etanercept (lagere prijs door biosimilarconcurrentie) als preferent middel.

De volumes van de verschillende werkzame stoffen lijken zich onafhankelijk van de netto inkooprij van de verschillende werkzame stoffen te ontwikkelen. Juist in de periode dat er door biosimilartoetreding een groot prijsverschil ontstaat tussen etanercept en adalimumab wordt het duurdere adalimumab bijvoorbeeld vaker verkocht. In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op mogelijke verklaringen voor deze ontwikkeling. In onderstaande figuur is de ontwikkeling te zien van de volumes van een fictief ziekenhuis op basis van de gemiddelde volumeontwikkelingen bij de 30 ziekenhuizen die hierover data hebben aangeleverd aan de ACM.

Figuur 3.2 Ontwikkeling aantal patiënten per werkzame stof in een fictief ziekenhuis



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

De ACM heeft geen data uitgevraagd over de TNF-alfaremmers golimumab en certoluzimab. Deze middelen zijn sinds 2009 op de Nederlandse markt. Zowel het omzetaandeel als het patiëntenaandeel van deze twee middelen samen (als aandeel van alle 5 TNF-alfaremmers gezamenlijk) lagen in 2015 en 2016 ruim onder de 10%.

3.3 Biosimilar concurrentie

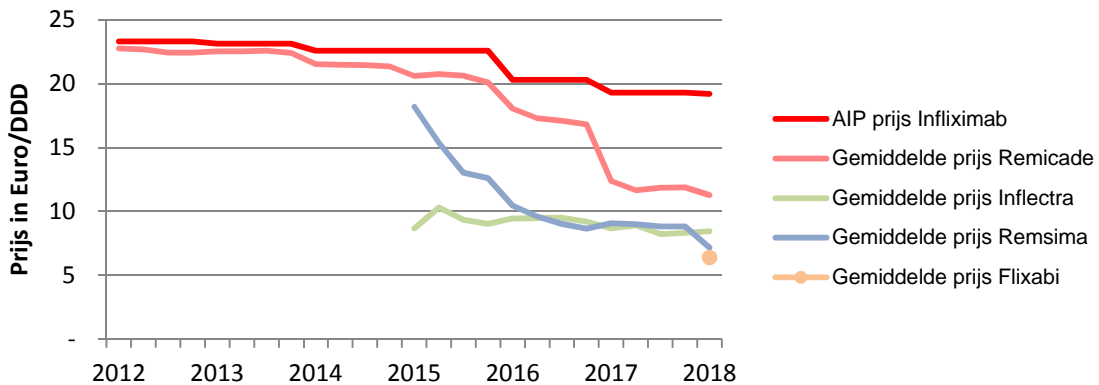
Hieronder wordt in chronologische volgorde ingegaan op de ontwikkelingen ten aanzien van biosimilarconcurrentie voor de werkzame stoffen waarvoor biosimilars op de markt zijn gekomen.¹⁵

Infliximab

¹⁵ De ACM heeft data opgevraagd tot en met het eerste kwartaal van 2018. De werkzame stof adalimumab was op dat moment nog niet uit patent.

De werkzame stof infliximab (originator Remicade) is de eerste TNF-alfaremmers waarvoor biosimilars op de markt zijn gekomen. Dat gebeurde in de eerste helft van 2015. In de onderstaande figuur is te zien hoe de netto inkooprijzen van infliximab zich hebben ontwikkeld. De AIP-prijs is voor alle varianten van infliximab gelijk.

Figuur 3.3 **Ontwikkeling netto inkooprijzen infliximab**

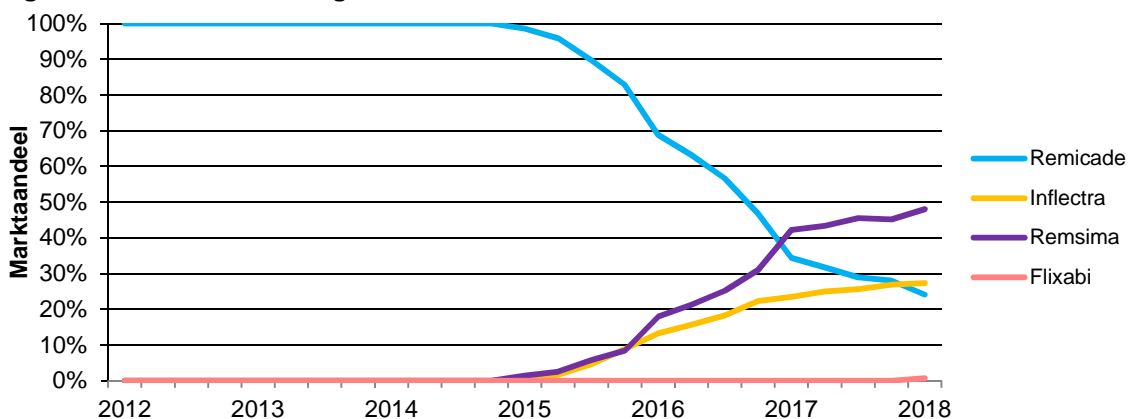


Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

De eerste biosimilar die op de markt komt is Inflectra van Pfizer. (Deze fabrikant is overigens ook de originator van de andere werkzame stof etanercept.) Inflectra is in 2015 de markt op gekomen met een korting van ongeveer 60% ten opzichte van de lijstprijs van infliximab. De tweede biosimilar, Remsima (van fabrikant Mundipharma), geeft initieel een kleinere korting, maar de kortingspercentages liggen sinds 2016 dicht bij elkaar. Flixabi (fabrikant Biogen) is begin 2018 op de markt gekomen met een nog lagere prijs (-70% t.o.v. de prijs van Remicade in het eerste kwartaal van 2012). De prijs van Remicade daalt ondertussen ook, maar ruim later dan de biosimilars. In het eerste kwartaal van 2018 ligt de prijs van Remicade nog altijd ruim 30% hoger dan van de duurste biosimilar voor infliximab.

Zoals te zien in de onderstaande figuur verliest Remicade door de komst van biosimilars een aanzienlijk deel van de markt. Zowel Remsima (Mundipharma) als Inflectra (Pfizer) hebben in het eerste kwartaal van 2018 een hoger marktaandeel dan Remicade (MSD).

Figuur 3.4 **Ontwikkeling marktaandelen binnen de werkzame stof infliximab**



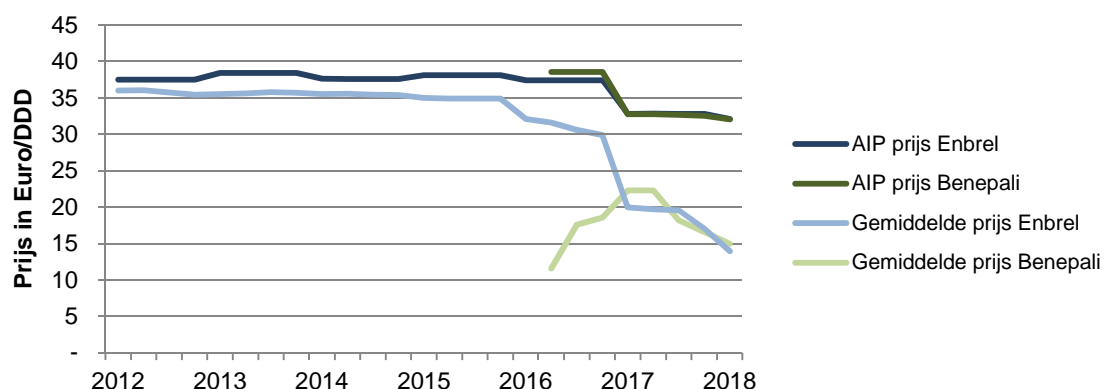
Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Alle ziekenhuizen die door de ACM zijn bevraagd nemen een biosimilar voor infliximab af. Meer dan de helft van deze ziekenhuizen is volledig overgestapt op een biosimilar. Deze ziekenhuizen hebben in een periode van gemiddeld 6 maanden alle patiënten op de biosimilar kunnen zetten. Voor deze ziekenhuizen is er dus geen restpopulatie. Ziekenhuizen geven aan dat het switchen van patiënten relatief eenvoudig is bij dit middel omdat het om een infuus gaat dat het ziekenhuis zelf klaarmaakt. Wel geeft een aantal ziekenhuizen aan voor dit middel bij een switch patiënten extra te hebben gemonitord omdat het voor veel ziekenhuizen de eerste switch naar een biosimilar was.

Etanercept

De tweede werkzame stof waarvoor minstens één biosimilar op de markt is gekomen is etanercept. Pfizer – de fabrikant van de originator Enbrel – geeft ziekenhuizen een beperkte korting bij het op de markt komen van biosimilar Benepali (Biogen) in 2016. De korting op Benepali is initieel bijna 70% ten opzichte van de prijs van Enbrel. Vanaf 2017 liggen de prijzen van Enbrel en Benepali dichterbij elkaar. De prijs van Enbrel daalt sterk in het 3^e kwartaal van 2016, terwijl de prijs van Benepali juist omhoog gaat om vanaf 2017 weer te dalen. In vergelijking met Remicade bij infliximab reageert Enbrel sneller op de lagere prijs van de biosimilar. Naast Biogen heeft inmiddels ook Sandoz met Erelzi een biosimilar op de Nederlandse markt geregistreerd. Erelzi heeft tot nu toe echter beperkt marktaandeel weten te winnen.

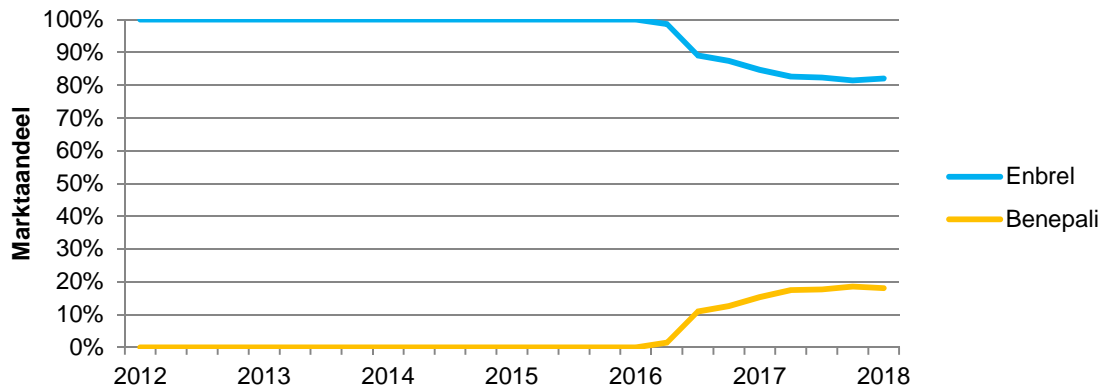
Figuur 3.5 Ontwikkeling netto inkooprijzen etanercept



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

De gemiddelde prijs van etanercept is bijna 60% gedaald door de komst van biosimilars op de markt. De gemiddelde prijs per patiënt ligt echter nog altijd twee keer zo hoog als de gemiddelde prijs van infliximab. De tot nu toe gerealiseerde prijsdalingen zijn slechts in beperkte mate samengegaan met het winnen van marktaandeel door de biosimilars. Enbrel heeft – zoals hieronder te zien - een marktaandeel van boven de 80% weten te behouden.

Figuur 3.6 Ontwikkeling marktaandelen binnen de werkzame stof etanercept



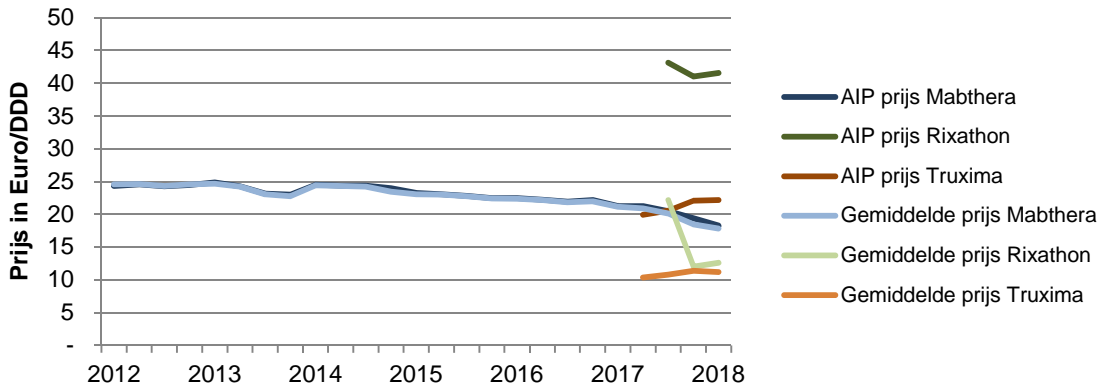
Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Acht van de door de ACM bevraagde ziekenhuizen hebben de overstap gemaakt van Enbrel naar de biosimilar Benepali. Zij hebben allen minimaal 50% van de patiënten overgezet op Benepali. Zes ziekenhuizen hebben een overstappercentage van 80%, waarvan één ziekenhuis zelfs meer dan 90% van haar patiënten heeft overgezet van Enbrel op Benepali. Er zijn ook nog twee ziekenhuizen die ongeveer 5% van hun patiënten hebben overgezet op Benepali. Het lijkt erop dat deze ziekenhuizen alleen nieuwe patiënten op de biosimilar zetten. Alle ziekenhuizen hebben bij de switch te maken gehad met een restpopulatie van patiënten die niet overgezet konden worden naar de biosimilar. Ziekenhuizen geven aan dat een belangrijke factor hierbij is dat patiënten etanercept zelf toedienen met een prikpen. Hoewel de meeste patiënten met de juiste begeleiding deze switch kunnen maken, is er een kleine groep patiënten die hier niet in mee kan en/of wil gaan.

Rituximab

Rituximab is het derde van de door ons onderzochte middelen waarvoor biosimilars op de markt zijn gekomen. Hoewel de werkzame stof al sinds februari 2013 uit patent is binnen de Europese Unie, komen de biosimilars pas in 2017 op de markt. De biosimilarfabrikanten geven aan dat ze niet eerder konden toetreden door secundaire patenten. In de onderstaande figuur is te zien dat ziekenhuizen bij de toetreding van biosimilars nauwelijks korting krijgen op Mabthera (van fabrikant Roche). De biosimilar Truxima (van fabrikant Munipharma) komt in 2017 op de markt met een korting van ruim 50% ten opzichte van de lijstprijs van Mabthera. Rixathon (van Sandoz) volgt later in 2017 met een prijs die al snel daalt naar het prijsniveau van Truxima. Hierbij behalen de biosimilars een aanzienlijk marktaandeel.

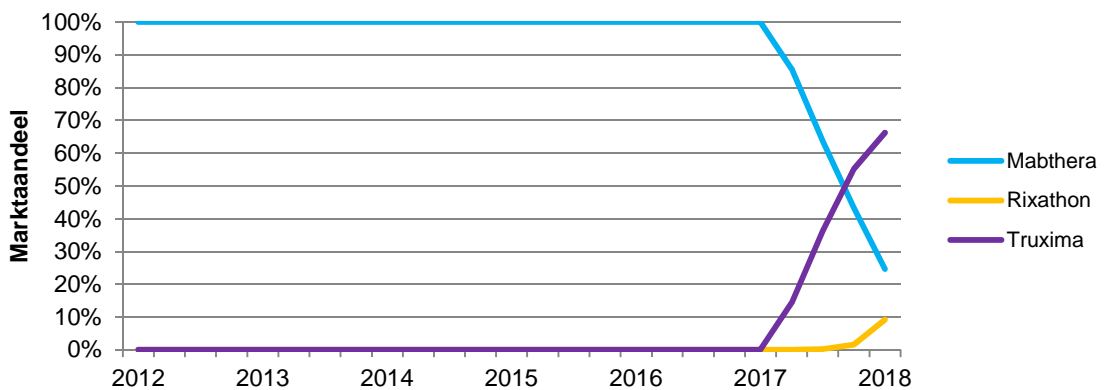
Figuur 3.7 **Ontwikkeling netto inkooprijzen rituximab**



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

In onderstaande grafiek is te zien dat Truxima in korte tijd tegen de 70% van de markt heeft veroverd. Het marktaandeel van Mabthera is gedaald tot 25% in het eerste kwartaal van 2018. Het marktaandeel van de biosimilar Rixathon is begin 2018 nog beperkt. Opvallend in de bovenstaande grafiek is de hoge lijstprijs van Rixathon (Sandoz). Veruit de meeste ziekenhuizen die een biosimilar gebruiken switchen in korte tijd 100% van de patiënten naar de biosimilar. Net als bij infliximab is de snelle en veelal complete switch te verklaren vanuit de toedieningswijze (infuus). Dat neemt niet weg dat enkele ziekenhuizen minder dan 50% van de patiënten naar de biosimilar hebben gewisseld.

Figuur 3.8 **Ontwikkeling marktaandelen binnen de werkzame stof rituximab**

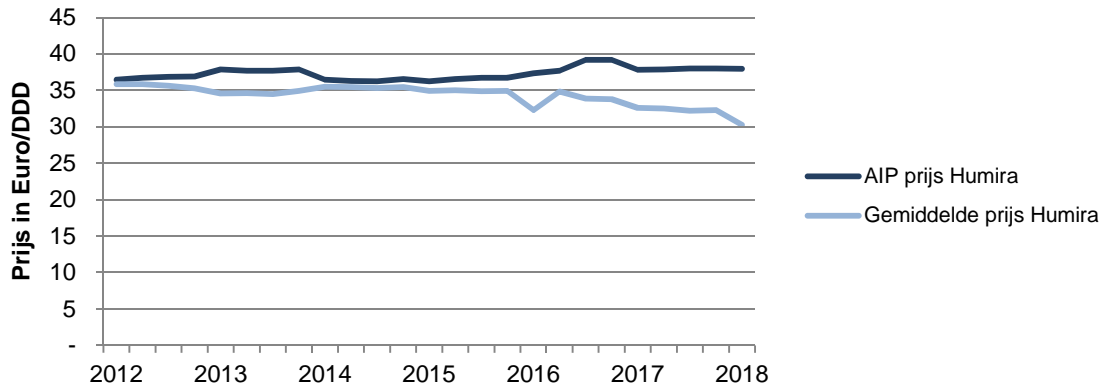


Analyse ACM op basis van data-uitvraag bij 30 Nederlandse ziekenhuizen.

Adalimumab

Adalimumab is in november 2018 uit patent gegaan. Aangezien de door ons verzamelde data lopen tot en met het eerste kwartaal van 2018 is het effect hiervan niet te zien in figuur 3.9. Wel is te zien dat AbbVie vanaf 2015 gemiddeld een korting van 5 a 10% geeft.

Figuur 3.9 Ontwikkeling netto inkooprijzen adalimumab



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

Vier biosimilarproducenten hebben zich voor de Nederlandse markt geregistreerd. Dan zijn Sandoz, Amgen, Mylan en Biogen. Drie biosimilarproducenten hebben voor het jaar 2019 marktaandeel weten te winnen. Naar schatting gaat het om ongeveer 20% van de markt voor de drie gezamenlijk. De ACM heeft binnen het sectoronderzoek geen data verzameld over de prijsdalingen van de inkooprijzen sinds het uit patent gaan van Humira. Ziekenhuizen die in het kader van het sectoronderzoek zijn geïnterviewd hebben aangegeven dat de netto inkooprijzen van adalimumab zijn scherp zijn gedaald ten opzichte van de lijstprijs. Dit ligt in lijn met kortingspercentages die genoemd zijn in de openbare berichtgeving.

Conclusies biosimilarconcurrentie

Uit onderzoek van de ACM blijkt dat het betreden van de markt door biosimilars tot sterke prijsdalingen leidt bij alle werkzame stoffen (oplopend tot kortingen van meer dan 70%). Bij de infuusmiddelen infliximab en rituximab is te zien dat meerdere biosimilarfabrikanten de Nederlandse markt betreden. Het gezamenlijk marktaandeel van de biosimilarproducenten ligt bij deze middelen begin 2018 al boven de 70%. Bij de middelen die subcutaan worden toegediend is het beeld anders. In het geval van etanercept is er op dit moment één biosimilarfabrikant die een marktaandeel heeft van tegen de 20%. Het marktaandeel van de tweede biosimilar ligt vermoedelijk onder de 5%. Bij het uit patent gaan van adalimumab hebben vier middelen zich op de Nederlandse markt begeven waarvan er drie daadwerkelijk zijn toegetreden, en zijn de prijzen aanzienlijk gedaald. Diverse marktpartijen die in het kader van het sectoronderzoek zijn bevraagd hebben aangegeven dat onder andere de toedieningsvorm (infuus of subcutaan) en het aantal concurrenten dat de markt betrad mede bepaalden hoe snel en hoe sterk de prijzen daalden.

4. Verklaringen van de marktuitskomsten

Dit hoofdstuk gaat in op de verklaringen die de ACM heeft geïdentificeerd voor de in het vorige hoofdstuk besproken uitkomsten in de markt: de beperkte prijsconcurrentie tussen verschillende werkzame stoffen; de sterke prijsdalingen van TNF-alfaremmers als gevolg van biosimilarconcurrentie; en de relatief beperkte toename van marktaandeel van biosimilars die subcutaan worden toegediend. Daarbij gaat dit hoofdstuk achtereenvolgens in op: (i) samenwerking binnen het ziekenhuis tussen voorschrijver en apotheker; (ii) kenmerken van therapeutische concurrentie tussen verschillende werkzame stoffen, (iii) kenmerken van biosimilarconcurrentie; en (iv) op gedragingen van inkopers en aanbieders.

4.1 Samenwerking binnen het ziekenhuis

Uit het onderzoek komt naar voren dat samenwerking tussen de ziekenhuisapotheker en de voorschrijvers voor ziekenhuizen een noodzakelijke voorwaarde is om effectief in te kunnen kopen. Daarmee vormt die samenwerking ook een belangrijke bouwsteen voor het benutten van de ruimte voor concurrentie tussen werkzame stoffen én voor biosimilarconcurrentie. Een ziekenhuis heeft immers alleen onderhandelingsmacht als het in staat is om op basis van aanbiedingen van geneesmiddelenfabrikanten méér of juist minder van een geneesmiddel in te kopen. Voor die onderhandelingsmacht is het cruciaal dat de inkopende apotheker en de voorschrijvers op één lijn zitten voor wat betreft het medische beleid. Alle ziekenhuizen die zijn bevraagd in dit sectoronderzoek geven aan inmiddels een werkgroep dure geneesmiddelen te hebben, waarin zowel de ziekenhuisapotheker als voorschrijvers zitten, en waarbinnen het voorkeursbeleid van het ziekenhuis wordt ontwikkeld op basis van zowel medische als doelmatigheidsoverwegingen. Toch ziet de ACM verschillen tussen ziekenhuizen: sommige ziekenhuizen sturen sterker op het daadwerkelijke voorschrijfgedrag van specialisten dan andere. Voor veel ziekenhuizen is deze intensieve samenwerking een relatief nieuwe ontwikkeling. Deze ziekenhuizen stellen dat de inkoop van geneesmiddelen de laatste jaren in algemene zin verder is geprofessionaliseerd. Zij noemen hierbij de toenemende sturing door de zorgverzekeraar op kosten voor geneesmiddelen voor hun organisatie als reden. Deze recente professionaliseringslag en het eerder geringere belang van de kosten werd door een aantal ziekenhuizen aangeduid als verklaring van het feit dat de medische uitwisselbaarheid in het verleden maar beperkt tot prijsdruk heeft geleid. Zij noemen ook enkele voorbeelden van geneesmiddelen waar het ziekenhuis nu in staat is kortingen te bedingen op basis van concurrentie tussen werkzame stoffen.

4.2 Kenmerken therapeutische concurrentie

Therapeutische concurrentie is concurrentie *tussen* verschillende werkzame stoffen. Deze komt slechts moeizaam van de grond. Hieronder wordt ingegaan op de meest relevante factoren met betrekking tot de aard van de therapeutische concurrentie en de beperkte mate van concurrentie op dit vlak.

Chronische patiënten

Voordat toetreding door biosimilars plaatsvond en er mogelijkheden tot wisselen *binnen* dezelfde werkzame stof ontstonden, blijken ziekenhuizen ondanks de theoretische mogelijkheden tot concurrentie maar zeer beperkt in staat te zijn geweest om kortingen te bedingen. De eerder beperkte prijsdruk door therapeutische concurrentie – ondanks medische uitwisselbaarheid – kan voor een belangrijk deel worden verklaard door het langdurig gebruik van deze middelen. Zonder medische reden krijgt een patiënt namelijk geen geneesmiddel voorgeschreven met een andere werkzame stof. Dit betekent dan ook dat voor het merendeel van de patiënten al vast staat welk geneesmiddel zij krijgen. Bij TNF-alfaremmers geldt dat ongeveer 80% van de patiënten gedurende het voorgaande jaar al hetzelfde geneesmiddel gebruikten. De overige 20% bestaat vooral uit patiënten die in dat jaar voor het eerst een TNF-alfaremmers gebruiken.

Effect van voorschrijfpatronen uit het verleden

Vanwege het veelal chronische gebruik van TNF-alfaremmers zijn de voorschrijfpatronen uit het verleden een belangrijke factor in het huidige gebruik van de geneesmiddelen. Zo geeft een aantal ziekenhuizen aan op dit moment etanercept als voorkeursmiddel te gebruiken, maar desondanks relatief veel adalimumab te gebruiken omdat dit middel vanuit de historie vaak werd voorgeschreven. Volgens één zorgverzekeraar wordt in Nederland daarnaast relatief veel gebruik gemaakt van etanercept en adalimumab omdat deze middelen in het verleden ook extramuraal konden worden voorgeschreven.

Prijsdruk oudere en nieuwere werkzame stoffen

Wanneer een geneesmiddel eenmaal door een groot aantal patiënten gebruikt wordt zal de prijsdruk van een nieuwe werkzame stof op dat geneesmiddel beperkt zijn omdat het aandeel nieuwe patiënten beperkt is, zodat inkopers maar voor een deel van de patiënten een andere keuze kunnen maken. Dit werkt in het voordeel van oudere geneesmiddelen. Voor nieuwere geneesmiddelen is het aandeel bestaande patiënten immers kleiner ten opzichte van het aandeel nieuwe patiënten, waardoor inkopers juist deze middelen gemakkelijker kunnen inwisselen voor alternatieven. Dit is een mogelijke verklaring voor het feit dat bij de recentere TNF-alfaremmers certoluzimab en golimumab (die de ACM niet in detail heeft onderzocht) zowel de volumes als de omzet sterk achterblijven ten opzichte van de andere TNF-alfaremmers.

Afwijken van voorkeursmiddel

Bij een voorkeursbeleid voor een bepaald middel hebben ziekenhuizen over het algemeen afwijkcriteria. Belangrijk hierbij is dat reumatologen en andere specialisten over het algemeen alle middelen tot hun beschikking willen hebben. Voor specifieke patiënten kan de keuze voor een ander middel dan het voorkeursmiddel immers wenselijk zijn. Afwijkcriteria die ziekenhuizen in dit verband noemen zijn (i) specifieke indicaties, (ii) co-morbiditeit, en (iii) specifieke groepen zoals zwangeren/vrouwen met een kindwens. Daarnaast is het ook altijd nog mogelijk dat een middel bij een specifieke patiënt niet goed aanslaat. Ook in die gevallen wil de reumatoloog zo veel mogelijk verschillende opties hebben om naar een ander middel over te stappen. Een ziekenhuis heeft dus niet de ruimte om één of meer werkzame stoffen helemaal niet in te kopen: dat is een beperking om heel scherpe concurrentie om de markt te organiseren

Effect van het uit patent gaan van andere werkzame stoffen

Toetreding van biosimilars leidt niet alleen tot concurrentie tussen de fabrikanten van dezelfde werkzame stof, maar verandert ook de dynamiek van concurrentie tussen werkzame stoffen onderling. De ACM ziet dit bijvoorbeeld bij de toetreding van biosimilars voor Enbrel (etanercept). Meerdere ziekenhuizen hebben als reactie op de prijsdaling bij etanercept dit middel gekozen als voorkeursmiddel boven adalimumab. Een enkel ziekenhuis heeft toen echter juist gekozen voor adalimumab als voorkeursmiddel. Met deze strategie heeft het betreffende ziekenhuis zowel meer korting kunnen krijgen op adalimumab als kunnen profiteren van de in het algemeen lagere netto inkooprijzen bij etanercept.

Prikkel vanuit contractafspraken met zorgverzekeraar

Een belangrijke component bij de concurrentie tussen geneesmiddelen is de financiële prikkel voor het ziekenhuis die volgt uit de contracten met de zorgverzekeraar. TNF-alfaremmers zijn dure geneesmiddelen en worden door de verzekeraar apart vergoed als *add-on*¹⁶. Zorgverzekeraars vergoeden de geneesmiddelen op basis van referentieprijzen. Hiermee zet de zorgverzekeraar een zekere druk op het ziekenhuis om goedkoper in te kopen zonder het gehele voordeel van goedkopere inkoop bij het ziekenhuis weg te halen. Zorgverzekeraars geven aan met de referentieprijs enerzijds de netto inkooprijzen te willen benaderen en anderzijds een deel van het inkoopvoordeel aan het ziekenhuis te gunnen om prikkels voor doelmatige inkoop door het ziekenhuis te behouden.

Marges en referentieprijzen

De ACM constateert dat er grote verschillen zitten in de marges tussen de door de zorgverzekeraar vergoede prijs en de door het ziekenhuis betaalde netto inkooprijzen van verschillende geneesmiddelen. Hier kan bij het ziekenhuis de prikkel vanuit gaan om veel volume om te zetten. Het verbeteren van de informatiepositie van zorgverzekeraars kan helpen om ongewenste prikkels weg te nemen.

Daarnaast ziet de ACM dat de individuele zorgverzekeraars referentieprijzen op verschillende manieren bepalen. Die verschillen hebben effect op de margeverschillen tussen geneesmiddelen en daarmee op de financiële prikkels die ziekenhuizen ondervinden.

- Er zijn zorgverzekeraars die de referentieprijzen bepalen *per werkzame stof*. Nadeel hiervan is dat zorgaanbieders hiermee geen sterke prikkel hebben om te kiezen voor een kosteneffectieve werkzame stof: de prikkel kan zelfs zijn om een duurder middel in te kopen als het ziekenhuis hierop een grotere marge kan behalen.¹⁷
- Andere zorgverzekeraars geven aan de referentieprijs *per cluster geneesmiddelen* te bepalen. In dergelijke clusters zitten bijvoorbeeld de TNF-alfaremmers samen met een aantal therapeutische alternatieven. Dergelijke vergoedingstarieven geven ziekenhuizen de prikkel om binnen de cluster het meest kosteneffectieve middel te kiezen.

¹⁶ De vergoeding van het geneesmiddel is dan geen onderdeel van de DBC.

¹⁷ Groter verschil tussen netto inkooprijzen en vergoedingsprijs.

Sommige zorgverzekeraars noemen praktische bezwaren tegen deze tweede methode: er zou dan in feite een prijs moeten zijn per indicatie. Dit betekent dat er heel veel prijzen moeten worden bepaald met toenemende complexiteit.

Nacalculatie vs. plafondaafspraken

Zorgverzekeraars geven aan dat steeds meer afspraken met ziekenhuizen worden gemaakt op basis van nacalculatie. Dat wil zeggen dat er geen volumeplafond meer zit op de vergoeding van deze geneesmiddelen. Tussen 2017 en 2019 is bij alle zorgverzekeraars een sterke groei te zien van dergelijke afspraken. Zorgverzekeraars geven aan dat deze trend het risico met zich meebrengt dat gepast gebruik en dosisoptimalisatie onvoldoende wordt gestimuleerd. Tegelijkertijd geven dergelijke afspraken de zorgverzekeraar de mogelijkheid om strakker te sturen op de inkoopprijs van de geneesmiddelen. Dit is zo omdat zorgverzekeraars over het algemeen voorwaarden verbinden aan het hanteren van nacalculatieafspraken – zoals het leveren van prijsinformatie en het verdelen van inkoopkortingen volgens het *shared savings* principe (verdeelsleutel).

4.3 Kenmerken biosimilarconcurrentie

Biosimilarconcurrentie is concurrentie tussen verschillende (originele en generieke) varianten van dezelfde werkzame stof. Deze kan pas op gang komen nadat het patent op de werkzame stof is verstreken maar kent daarna in beginsel minder barrières.

Complexiteit biologisch geneesmiddel

Het aantal farmaceutische bedrijven dat een biosimilar kan maken is aanzienlijk kleiner dan het aantal farmaceutische fabrikanten dat een generiek middel kan maken. Het eerste is technisch gezien veel moeilijker en ook de registratie-eisen liggen hoger voor generieke varianten van biologische geneesmiddelen. Dit verklaart grotendeels waarom er weinig biosimilarfabrikanten bestaan, en enkelen van hen zelf ook originators zijn.¹⁸ Een aspect is dat een biosimilar nooit een exacte kopie kan zijn van de originator omdat sprake is van levende organismen. Een biosimilarfabrikant moet dan ook eigen equivalentiestudies en veiligheidsstudies uitvoeren. Dat betekent dat het registreren van een biosimilar aanzienlijk meer tijd en geld kost dan het registreren van een generiek chemisch geneesmiddel.¹⁹

Secundaire patenten

Daarnaast is het zo dat wanneer de werkzame stof uit patent gaat, op het originele middel nog steeds patenten kunnen rusten, bijvoorbeeld op hulpstoffen, op het productieproces of op de toedieningsvorm. De praktijk is hierdoor dat biosimilarfabrikanten in veel gevallen op basis van een licentie van de originator produceren. De betreffende licentiekosten komen bovenop de andere kosten die de betreffende biosimilarfabrikant moet dragen. Derhalve zijn de benodigde investeringen om met een biosimilar op de markt te komen als gevolg van de hierboven genoemde factoren aanzienlijk

¹⁸ In de literatuur worden in het bijzonder voor biosimilar monoclonale antilichamen zoals TNF-alfaremmers de volgende toetredingsbarrières genoemd: productie, regulering, intellectuele eigendomsrechten, een gebrek aan prikkels, beperkte substitueerbaarheid en gebrek aan slagkracht van de toetreders. Zie Moorkens e.a. 'Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European Union: the case of monoclonal antibodies', *Frontiers in pharmacology*, 8 juni 2017 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00314>. Zie ook Blackstone en Joseph, 'The economics of biosimilars', *American Health & Drug Benefits* 2013, 469-478; Shepherd, 'Biologic drugs, biosimilars and barriers to entry', *Health Matrix Cleveland* 2015; doi: 10.2139/ssrn.2403068.

¹⁹ Het is wel echter voldoende om deze studies slechts uit te voeren bij één indicatie. Als de equivalentie voor één indicatie wordt aangetoond, dan wordt de equivalentie voor andere indicaties verondersteld.

hoger dan voor een gewoon generiek middel. Hierdoor wordt de ruimte voor prijsdalingen ten opzichte van de originator verder begrensd.

Grootste deel patiënten betwistbaar

Anders dan bij het overstappen naar een andere werkzame stof, kunnen ook bestaande patiënten worden overgezet naar een biosimilar. Alle ziekenhuizen geven inmiddels aan dat zowel nieuwe als bestaande patiënten kunnen worden overgezet op een biosimilar. Uit de gesprekken met ziekenhuizen komt naar voren dat de terughoudendheid van artsen en apothekers om biosimilars voor te schrijven van enkele jaren geleden grotendeels voorbij is. Zowel wetenschappelijke studies – waaronder de Norswitch studie²⁰ uit 2017 – als eigen ervaringen van de ziekenhuizen hebben hieraan bijgedragen. De betwistbaarheid van de meeste (nieuwe en bestaande) patiënten leidt ertoe dat de prijzen doorgaans aanzienlijk dalen bij toetreding van biosimilars.

Switchkosten geven originators een voordeel boven de biosimilars

Met het switchen van patiënten naar biosimilars gaan wel kosten gepaard voor het ziekenhuis. Het overstappende ziekenhuis zal tijdelijk moeten investeren in het instrueren van de betreffende patiënten. Daarnaast kunnen de benodigde administratieve handelingen aanzienlijk zijn. Een aantal ziekenhuizen geeft aan dat de biosimilars derhalve minimaal een bepaald percentage – bijvoorbeeld 5% – goedkoper moeten zijn dan de originator om de switchkosten goed te maken. Hiermee zijn de originatorfabrikanten in het voordeel. Dit voordeel wordt versterkt doordat ziekenhuizen aangeven dat het aan patiënten niet is uit te leggen dat ze op een ander middel worden gezet als dit slechts te doen is om een relatief beperkte kostenbesparing. Patiënten zijn volgens ziekenhuizen wel gevoelig voor de mogelijkheid om een aanzienlijke besparing te realiseren, ook al voelen zij de kosten niet direct.

Restpopulatie

Hoewel het grootste deel van de patiënten overgezet kan worden naar een biosimilar geldt dat niet voor alle patiënten. Ziekenhuizen houden er rekening mee dat ze bij de prikpenmiddelen adalimumab en etanercept 5% à 20% van de patiënten (de restpopulatie) niet over kunnen zetten naar een biosimilar. Een enkel ziekenhuis geeft aan wellicht nog wel onder de 5% uit te komen als daar vol op wordt ingezet door het ziekenhuis. Ziekenhuizen geven in het algemeen aan dat voorbereiding en begeleiding van patiënten cruciaal is voor acceptatie. Daarbij geven zij ook aan dat de acceptatie bij patiënten van een switch naar een biosimilar makkelijker gaat bij die middelen die per infuus worden toegediend in het ziekenhuis. De patiënt ervaart dan het nieuwe infuus namelijk veel minder als een ander geneesmiddel. Dit is ook duidelijk terug te zien in de grootte van de restpopulaties van de in dit onderzoek onderzochte middelen. Zoals hieronder wordt besproken is de omvang van de (verwachte) restpopulatie cruciaal voor de economische voorwaarden waaronder geswitcht wordt naar een biosimilar. Het risico bestaat namelijk dat voor deze restpopulatie vervolgens voor het oude middel een hogere prijs moet worden betaald dan voorheen, wat het voordeel van een lagere inkoopprijs op de biosimilar voor de andere patiënten teniet kan doen.

²⁰ Zie in het bijzonder de Nor-switch studie naar de toepassing van de biosimilar van een TNF-alfaremmers in Noorwegen: Jørgensen e.a., 'Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial', *The Lancet*. 10 June 2017, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5).

4.4 Het effect van de gedragingen op marktuitskomsten

Zowel het gedrag van de originators om hun voorsprong te behouden, als de wijze waarop de ziekenhuizen hun aanbestedingen organiseren bepalen de effectiviteit van de concurrentie op de markten voor TNF-alfaremmers. Daarnaast zijn de voorwaarden in de contracten tussen farmaceutische bedrijven en ziekenhuizen, en (indirect) de onderzoeksfinanciering van ziekenhuizen relevant.

Reactie van de originator op mogelijke toetreding biosimilars

Nog los van enig strategisch gedrag in de betreffende markten dragen zowel switchkosten als het bestaan van een restpopulatie bij aan de voorsprong die een originator als oorspronkelijke leverancier van het ziekenhuis heeft ten opzichte van een biosimilar. Originators maken gebruik van deze voorsprong om hun marktpositie te bestendigen.

Het marktaandeel dat de originator weet te behouden na toetreding lijkt voor een belangrijk deel bepaald te worden door de wijze waarop de originator anticipeert respectievelijk reageert op de toetreding van biosimilars, in het bijzonder in hoeverre de originator de prijzen snel laat dalen door kortingen te geven om marktaandeel te behouden. Opvallend is dat bij de originatormiddelen Remicade en Mabthera de prijzen pas naar beneden zijn gegaan toen het marktaandeel van deze middelen al flink was gedaald. De prijs van Enbrel daarentegen ging snel na toetreding van de biosimilars naar beneden waardoor Pfizer een groot marktaandeel heeft weten te behouden. De sterke prijsdaling van Humira maakt het ook waarschijnlijker dat Humira een hoog marktaandeel zal behouden.

Voorwaardelijke kortingen en laagste-prijsgaranties

De ACM constateert dat meerdere farmaceutische fabrikanten voor reumageneesmiddelen gebruik maken van voorwaardelijke kortingsstructuren. Dergelijke kortingen kunnen bijvoorbeeld afhankelijk zijn van:

- Een minimaal afnamevolume
- Een minimaal percentage van het volume dat bij de fabrikant wordt afgenomen
- Ranking in het preferentiebeleid van het ziekenhuis
- Duur van het contract

Voor de vier in dit onderzoek onderzochte originators geldt dat begin 2018 in twintig tot vijftig procent van de afgesloten contracten een voorwaardelijke korting was opgenomen.

De kortingstructuren worden met name gebruikt door fabrikanten van originatorgeneesmiddelen bij toetreding van biosimilarproducenten. Dergelijke kortingsstructuren kunnen concurrenten op een achterstand zetten. Dit effect is sterker naarmate de groep patiënten die niet omgezet kan worden op een biosimilar groter is. Deze restpopulatie zal het geneesmiddel van de originator blijven gebruiken. Bij de twee infuusmiddelen ziet de ACM dat er niet of nauwelijks een restpopulatie is. Bij de injectiemiddelen etenercept en adalimumab is wel een restpopulatie. Voor deze restpopulatie kan de originator de (veel hogere) lijstprijs rekenen. Naarmate er een groter verschil is tussen de lijstprijs en de netto inkoopprijs is het voordeel dat hieruit volgt voor de originator groter.

Daarnaast ziet de ACM dat in enkele gevallen de geboden kortingen gelinkt zijn aan de duur van het contract. Dit gebeurt vooruitlopend op het toetreden van biosimilars. Door korting te geven vlak voor het uit patent gaan van het middel, kan de originator de concurrentie ook na het aflopen van het patent nog een periode vóór blijven. Het hanteren van vergaande voorwaardelijke kortingen kan in strijd zijn met het mededingingsrecht. Wanneer biosimilarproducenten alleen nog met een prijs onder de kostprijs een concurrerend bod zouden kunnen doen is er –gesteld dat de originator een economische machtspositie heeft- sprake van anticompetitieve uitsluiting.

In de contracten ziet de ACM daarnaast clausules die bepalen dat kortingen van concurrenten worden gematcht of dat contracten worden heronderhandeld bij lagere prijzen van concurrenten (laagsteprijsgaranties). Dergelijke clausules lijken op het eerste gezicht voordelig voor het ziekenhuis. Zij kunnen echter bij alle aanbieders de prikkels wegnemen om nog kortingen aan te bieden (die toch door de zittende partij zullen worden gematcht) en daarmee niet alleen de toetreding ondermijnen maar ook de prijsconcurrentie belemmeren. Dit onderstreept ook hoe belangrijk het is dat ziekenhuizen een inkoopproces met duidelijke spelregels hanteren waarin de verschillende fabrikanten een eerlijke kans maken.

Aanbestedingen door de ziekenhuizen

De wijze waarop inkopende ziekenhuizen hun aanbestedingen (tenders) organiseren kan de voorsprong van de originator nog verder versterken. Daardoor kan op termijn het aanbod versralen doordat biosimilars zich terugtrekken uit de markt zodat de keuzemogelijkheden voor de ziekenhuizen afnemen.

De risico's van intransparante procedures

Uit de uitvraag onder biosimilarfabrikanten blijkt dat meerdere aanbieders de tenders en de keuzes die de ziekenhuizen/inkoopgroepen maken niet transparant vinden. In sommige gevallen geven de biosimilarfabrikanten expliciet aan geen eerlijke kans te hebben gehad in de tenders. Daarbij wijzen zij erop dat dit voor meerdere jaren consequenties heeft aangezien de ziekenhuizen veelal contracten sluiten voor meerdere jaren.

Nabiedingen door originators

De ACM heeft verschillende signalen gekregen dat er soms sprake is van al dan niet selectieve nabiedingen (extra biedrondes die vooraf vaak niet bekend waren), hetzij op initiatief of verzoek van de originator die buiten de boot dreigde te vallen en alsnog een lager bod wilde doen, hetzij op initiatief van het inkopende ziekenhuis die een sterke voorkeur voor de originator had. Dit kan voor de korte termijn wellicht financieel voordelig zijn voor het ziekenhuis of de inkoopgroep, maar is op lange termijn onwenselijk. Ten eerste neemt het de prikkels weg om al in eerste instantie een scherp bod te doen. Ten tweede verkleint het de prikkels en de mogelijkheden voor biosimilarproducenten om in de toekomst nog biedingen te doen als de originator zijn bod kan afwachten om dit vervolgens te overtreffen zonder meteen bij aanvang zelf een scherp bod te moeten doen. Dit geldt zowel voor de specifieke werkzame stof als meer in het algemeen voor de concurrentie biologische geneesmiddelen na de patentfase. De ACM heeft echter ook gezien dat er ziekenhuizen/inkoopgroepen zijn die niet zijn ingegaan op (een verzoek om) dergelijke nabiedingen van de kant van de originator.

Onderzoeksfinanciering

Ziekenhuizen ontvangen onderzoeksfinanciering van meerdere fabrikanten van de in dit onderzoek meegenomen geneesmiddelen, bijvoorbeeld om de effecten van het gebruik van deze geneesmiddelen in een eerder stadium van de aandoening in kaart te brengen. Financiering van op zichzelf legitiem en waardevol onderzoek kan echter ook uitwerken als een belangrijke vorm van indirecte beïnvloeding van het voorschrijfgedrag van artsen. Een aantal ziekenhuizen geeft aan dat (veelal in het verleden) onderzoeksgeld van farmaceutische producenten effectieve inkoop soms in de weg heeft gestaan.

Door ook binnen het ziekenhuis effectieve prikkels in te bouwen – bijvoorbeeld door *shared savings* waaruit voorschrijvers zelf hun onderzoek kunnen bekostigen – zeggen deze ziekenhuizen dit probleem niet meer te ervaren. Het betreffende onderzoek wordt in sommige gevallen ook direct door het ziekenhuis zelf gefinancierd. Bovendien geeft een aantal ziekenhuizen aan dat de voorschrijvers zelf op ethische gronden inmiddels contact mijden met farmaceutische producenten.

5. Versterken van concurrentie

De ACM concludeert dat voor TNF-alfaremmers in de periode tot en met 2015 de concurrentie tussen werkzame stoffen beperkt is geweest. In die periode was er ook minder sprake van voorkeursbeleid bij de ziekenhuizen op basis van doelmatigheidsoverwegingen. Meer recentelijk neemt het aantal ziekenhuizen dat een dergelijk voorkeursbeleid hanteert toe. In hoeverre dat ook daadwerkelijk leidt tot een sterkere onderhandelingspositie – en daarmee lagere prijzen – moet de tijd uitwijzen. De concurrentie na het aflopen van patenten heeft bij drie TNF-alfaremmers en ook bij de onderzochte B-celremmer wel tot aanzienlijk lagere prijzen geleid. Een belangrijk verschil is dat behalve om medische redenen er in beginsel geen patiënten van de ene werkzame stof worden overgezet op de andere, terwijl er tussen verschillende varianten van dezelfde werkzame stof ruimte is om ook zonder medische redenen patiënten naar een ander middel over te zetten. Toch zijn relatief weinig ziekenhuizen daadwerkelijk naar subcutaan toegediende biosimilars overgestapt, terwijl zij wel profiteren van de prijsdalingen die als gevolg van de introductie van biosimilars zijn ingezet. De ACM ziet in de beperkte daadwerkelijke toetreding van biosimilars risico's voor de marktstructuur en het concurrentieproces op langere termijn als biosimilars daardoor afhaken of niet meer ontwikkeld worden.

De ACM ziet voor alle partijen in de markt, inclusief zichzelf als markttoezichthouder, een rol om de concurrentie tussen biologische intramurale geneesmiddelen te versterken. Daarnaast kunnen ook vernieuwingen in het reguleringskader hieraan bijdragen. Hieronder gaat de ACM in op achtereenvolgens I. de rol van de inkopende marktpartijen (ziekenhuizen en zorgverzekeraars) II. het reguleringskader en III. de rol van de ACM.

5.1 Ziekenhuizen

De inkopende ziekenhuizen spelen – al dan niet via een inkoopverenigingsverband – een cruciale rol bij het creëren van een gelijk spelveld op de markten voor biologische geneesmiddelen. Tijdens het onderzoek heeft de ACM verschillende good practices gesignaleerd die hieraan bijdragen en navolging verdienen. Deze good practices zijn:

- I. **Inkoop op basis van gelijke kansen:** Het creëren van een tenderproces met eerlijke kansen voor alle aanbieders. Hierbij behoort in ieder geval:
 - a. Een helder tenderproces met duidelijke regels
 - b. Het geloofwaardig handhaven en zelf naleven van deze regels
 - c. Concurrerende partijen mogen niet op de hoogte zijn van elkaars biedingen
 - d. De originator en biosimilarfabrikanten doen een bod voor dezelfde periode, wat betekent dat de originator geen kortingen met terugwerkende kracht kan inzetten over al geleverde geneesmiddelen.
- II. **Gedragen voorkeursbeleid:** Gedragen voorkeursbeleid wordt ingezet om bij medische gelijkwaardigheid van verschillende werkzame stoffen te profiteren van de ruimte voor concurrentie. Een grote meerderheid van de ziekenhuizen is hier al in meer of mindere mate mee bezig.
- III. **Oog voor de effecten op langere termijn:** De verdere ontwikkeling van voorkeursbeleid in de ziekenhuizen met oog voor de effecten op langere termijn is een positieve ontwikkeling. Ziekenhuizen kiezen soms bewust een biosimilar op andere gronden dan het op korte termijn financieel meest voordelige bod. Daarnaast gaf een ziekenhuisinkoopgroep tijdens het onderzoek bijvoorbeeld aan dat ze in de contracten willen opnemen dat kortingen blijven gelden

voor bestaande patiënten, ook wanneer het ziekenhuis zou overstappen naar een ander voorkeursmiddel.

De ACM moedigt het hanteren van dergelijke uitgangspunten aan om de effectieve concurrentie tussen en binnen werkzame stoffen te versterken.

5.2 Zorgverzekeraars

De contracten tussen zorgverzekeraar en ziekenhuis zijn cruciaal voor de financiële prikkels die ziekenhuizen ervaren bij hun inkoopbeleid. De ACM constateert dat zorgverzekeraars verschillende opvattingen hebben over hun rol, met name waar het gaat om het bijdragen aan concurrentie op de markt tussen originators en biosimilars. Zo maakt een aantal zorgverzekeraars in specifieke gevallen een onderscheid tussen de vergoeding van biosimilars en originators. Andere zorgverzekeraars zien hierin tot nu toe geen rol voor zichzelf.

De ACM ziet dat een actieve rol van zorgverzekeraars bijdraagt aan een gezonde marktstructuur met lange termijn concurrentie door biosimilars. Zorgverzekeraars kunnen deze rol invullen door:

Compensatie, in ieder geval tijdelijk, van het *first mover advantage* van de originator. Dit kan bijvoorbeeld in de vorm van een (tijdelijk) hogere vergoeding voor de biosimilar. Zo kunnen ziekenhuizen de extra kosten die gepaard kunnen gaan met een overstap – waaronder mogelijk het moeten betalen van de lijstprijs voor de restpopulatie – financieren. De ACM verwacht hiervan een positief effect op de marktstructuur en de concurrentie op langere termijn. Om invloed te kunnen hebben op de resultaten van de tender is het bovendien belangrijk dat de zorgverzekeraar een dergelijk beleid eenduidig toezegt vóórdat de besluitvorming over de tenders plaatsvindt.

Verdere verbetering van prikkels voor doelmatige inkoop en gebruik van geneesmiddelen

De ACM ziet dat zorgverzekeraars actief nadenken over de prikkels die uitgaan van hun vergoedingen voor effectieve inkoop. Zij moedigt zorgverzekeraars aan hier mee door te gaan. De marges tussen verschillende werkzame stoffen kunnen sterk verschillen, waarbij opvalt dat er bij de in dit sectoronderzoek door de ACM bekeken middelen voor ziekenhuizen veelal een financiële prikkel lijkt te bestaan om juist het duurdere middel te gebruiken. Daarnaast constateert de ACM dat de financiële prikkels voor gepast gebruik (mede gebaseerd op dosisoptimalisatie) van geneesmiddelen beperkt zijn. De stijging van de volumes lijkt dit beeld te bevestigen. Contracten waarbij ziekenhuizen een deel van hun besparingen door gepast gebruik van geneesmiddelen mogen houden om in te zetten voor onderzoek (*shared savings*) kunnen mogelijk zorgen voor positieve prikkels.

5.3 Reguleringskader

Originators kunnen dreigen dat indien een ziekenhuis overstapt naar een ander middel, voor de restpopulatie de lijstprijs (AIP-prijs) moet worden betaald. Dit is potentieel een sterk machtsmiddel dat originators de mogelijkheid geeft om met voorwaardelijke kortingen concurrenten uit te sluiten. Deze mogelijkheid is sterker naarmate er een groter verschil is tussen de feitelijke netto inkoopprijs enerzijds en de AIP-prijs anderzijds. De AIP-prijs is gemaximeerd door de WGP-max prijs, die weer is gebaseerd op referentieprijzen uit enkele omliggende landen.

Tot nu toe was de achterliggende veronderstelling dat inkopende ziekenhuizen na toetreding van biosimilars in staat zijn om een lagere prijs te bedingen en dat verdere prijsregulering hiervoor niet nodig is. Een groot verschil tussen WGP-maxprijs en netto inkoopprijs (zoals van 50% of meer) geeft de originator echter de concrete mogelijkheid om dit prijsverschil als hefboom te gebruiken tegenover de ziekenhuizen.

De ACM beveelt VWS daarom aan om de prijsregulering op dit punt aan te passen door de dreiging van hoge prijzen voor de restpopulatie – en daarmee het risico van uitsluiting van biosimilars – te verkleinen. Dat zou mogelijk zijn door de WGP-max prijs meer in lijn te brengen met de onderhandelde prijzen door de WGP-max prijs per middel op de gemiddelde netto inkoopprijs te baseren. Het aanpassen van de WGP-maxprijs kan alleen door middel van een wetswijziging.

Een alternatieve en snellere route zou zijn om de NZa-max tarieven voor dure geneesmiddelen, de maximum prijs die de zorgverzekeraars aan ziekenhuizen mogen vergoeden, op de netto inkoopprijs van ziekenhuizen te baseren. Nadeel van deze route is echter dat de farmaceutische fabrikanten op geen enkele manier gebonden zijn aan het NZa-max tarief. Overigens zou een neerwaartse aanpassing van de WGP-max prijs ook direct invloed hebben op het NZa-max tarief aangezien de NZa-maxprijs een verlaging van de WGP-prijs volgt.

5.4 Toezicht ACM

De bevindingen uit dit sectoronderzoek geven de ACM aanleiding om zelf bij te dragen aan het creëren van een gelijk spelveld tussen originator- en biosimilargeneesmiddelen. Daarbij zal de ACM met name aandacht hebben voor die situaties waarin de originator een sterk concurrentievoordeel heeft ten opzichte van de biosimilars. Switchkosten, het bestaan van een restpopulatie en hieraan gerelateerd de voorkeur van ziekenhuizen om bij vergelijkbare prijzen bij de originator te blijven, spelen hierin een belangrijke rol.

De ACM is van oordeel dat in het bijzonder de praktijk van het bieden van voorwaardelijke kortingen door originators aan ziekenhuizen onder bepaalde omstandigheden mededingingsbeperkend kan zijn. Waar praktijken met een mogelijk uitsluitingseffect worden gesignaleerd onderzoekt de ACM deze signalen en gaat waar nodig tot handhaving over.

Daarnaast beziet de ACM momenteel, in het kader van evaluatie van haar 'Leidraad gezamenlijke inkoop geneesmiddelen voor de medisch specialistische zorg'²¹, mogelijke belemmeringen voor ziekenhuizen en zorgverzekeraars om gezamenlijk in te kopen en daarmee hun onderhandelingsmacht te vergroten. Op basis van de bevindingen zal de ACM nagaan of aanpassingen van de Leidraad verder kunnen bijdragen aan een goede balans tussen de inkoopkracht van zorgverzekeraars en ziekenhuizen en het aanbod van originator- en biosimilargeneesmiddelen, en daarmee aan effectieve marktwerking.

5.5 Tot besluit

De ACM heeft een sectorstudie gedaan naar de geneesmiddelengroep TNF-alfaremmers omdat het gaat om een groep met een hoge omzet, hoge aantallen patiënten en persistent hoge prijzen terwijl er relatief veel therapeutische alternatieven voorhanden zijn. Door de werking van de markt in deze sector in kaart te brengen wilde de ACM tegelijkertijd lessen trekken voor vergelijkbare markten van farmaceutische producten.

De ACM constateert dat er niet één alomvattende oplossing is voor de versterking van de werking van deze markten. Effectieve marktwerking en mededinging op basis van een gezondere marktstructuur moeten worden bereikt in het samenspel tussen ziekenhuizen, zorgverzekeraars en regulering. Door verspreiding van de best practices van ziekenhuizen en zorgverzekeraars; en door een

²¹ https://www.acm.nl/sites/default/files/old_publication/publicaties/15959_leidraad-gezamenlijke-inkoop-geneesmiddelen-voor-medisch-specialistische-zorg-2016-06-22.pdf.

reguleringskader dat bijdraagt aan de verkleining van het gat tussen lijstprijzen van fabrikanten en netto inkooprijzen. De ACM zal zelf bijdragen aan effectieve marktwerking door signalen van mededingingsbeperkende gedragingen, zoals voorwaardelijke kortingen, te onderzoeken en daarop te handhaven. De ACM nodigt inkopers en andere partijen in de markt nadrukkelijk uit om deze signalen met haar te delen.