

Analyse van het gebruik van biosimilars bij CM-leden in 2019

Kris Van haecht en Caroline Lebbe – Departement Beleid ZIV-AMI

Rose-Marie Ntahonganyira – Studiedienst

Samenvatting

Als het patent van biologische geneesmiddelen (dat zijn geneesmiddelen geproduceerd door of geëxtraheerd uit een biologische bron) vervalt, kunnen generieke varianten of biosimilars op de markt komen. Hierdoor kunnen aanzienlijke besparingen bekomen worden, maar in vergelijking met andere landen hinkt België erg achterop wat betreft hun gebruik. Wij onderzochten in onze data van 2019 of we potentieel verklarende factoren hiervoor konden vinden op basis van verschillen naargelang bepaalde kenmerken.

We stelden vast dat er grote verschillen zijn naargelang de indicatie (diagnose) en naargelang het ziekenhuis van aflevering. Daarom bevelen we aan om, naast enkele algemene structurele maatregelen, specifieke strategieën uit te werken in overleg met de betrokken stakeholders.

Sleutelwoorden: Biologische geneesmiddelen, biosimilaire geneesmiddelen, biosimilars

1. Inleiding

Men kan de geneesmiddelen opdelen in chemische en biologische. Chemische geneesmiddelen zijn doorgaans eenvoudige moleculen die geproduceerd kunnen worden door chemische synthese uit elementen of andere chemische verbindingen. Biologische geneesmiddelen worden geproduceerd door of geëxtraheerd uit een biologische bron. Dat kunnen bacteriën of schimmels zijn, maar ook dierlijke of menselijke cellen. Biologische geneesmiddelen onderscheiden zich van chemische door een complexere moleculaire structuur.

Eigenlijk worden al lang biologische geneesmiddelen gebruikt zoals insuline, groeihormoon en erythropoëetine. De innovatieve geneesmiddelen die de laatste jaren uitgevonden werden, zijn vaak van biologische aard. Meestal gaat het om antilichamen, herkenbaar aan hun stofnaam die eindigt op “mab” (van “monoclonal antibody”).

De uiterst dure immuuncheckpoint-inhibitoren die tegenwoordig gebruikt worden in de behandeling van kanker (atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab en pembrolizumab) zijn eveneens monoklonale antilichamen.

Ze worden in toenemende mate gebruikt in uiteenlopende indicaties in de reumatologie, de gastro-enterologie en de dermatologie (adalimumab, infliximab, etanercept). Ook in de oncologie vinden ze hun weg (trastuzumab, rituximab, bevacizumab).

Net zoals chemische geneesmiddelen vervalt na een aantal jaren het octrooi op biologische geneesmiddelen. De generische varianten van biologische geneesmiddelen worden biosimilaire geneesmiddelen of kortweg biosimilars genoemd. Een belangrijk verschil tussen biosimilars en de generieken van chemische geneesmiddelen, is dat biosimilars gezien de complexiteit van de moleculen niet 100% identiek zijn aan de originelen. Van belang is dat het actief gedeelte van de molecule identiek is, zodat de werkzaamheid gelijk is aan die van het origineel. Men kan het vergelijken met sleutels die een verschillend handvat hebben maar allemaal in hetzelfde slot passen. Overigens zijn verschillende loten van eenzelfde origineel product vaak ook niet meer volledig identiek.

Hierdoor kunnen dus aanzienlijke besparingen worden gedaan (zie kader 1 voor het mechanisme van de besparing door de introductie van biosimilars) maar in België kennen ze weinig succes.

Zoals bevestigd werd in het rapport van de RIZIV-studie, uitbesteed aan de KU Leuven en de ULB, ten behoeve van de door de ministerraad besliste taskforce, en dat op 13/7/2020 ter kennisname werd overgemaakt aan het Verzekeringscomité (Vandenplas et al., 2020), is er in loop van de voorbije jaren geen sprake van een dynamische Belgische markt van af-patent biologische geneesmiddelen. De marktaandelen van de biosimilars in België zijn zeer laag, zeker in vergelijking met de ons omringende landen (zie figuur 1).

Om een diepere analyse te maken van de lage penetratiegraad in België, stelden wij ons de vraag of we aan de hand van gegevens uit onze databestanden (terugbetalingsaanvragen en facturatie) patronen konden vinden in het al dan niet gebruik van biosimilars.

2. Methodologie

We maakten voor deze studie een selectie van de relevantste biologische geneesmiddelen waarvan een biosimilar bestaat op de Belgische markt op basis van de belangrijkheid van hun aandeel in de uitgaven. Zo weerhielden we uit de TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2018 (RIZIV, 2019) volgende geneesmiddelen: adalimumab (nr.1), etanercept (nr.6) en insuline glargine (nr.11). Voor wat betreft geneesmiddelen afgeleverd door de ziekenhuisapotheker selecteerden we op basis van onze eigen (niet gepubliceerde) gegevens trastuzumab, infliximab en rituximab. Er zijn nog enkele andere biosimilars op de Belgische markt die echter slechts kleine volumes vertegenwoordigen, gerelateerd aan eerder zeldzame indicaties.

Van deze biologische geneesmiddelen werd, telkens voor het jaar 2019, berekend voor hoeveel van onze leden minstens 1 verpakking van een biologisch geneesmiddel werd terugbetaald en voor hoeveel van deze leden minstens 1 verpakking van de biosimilar (=n1) dan wel 1 verpakking van het

Kader 1: Prijsdynamiek door introductie van biosimilars in België

De wettelijke bepalingen inzake prijzen van geneesmiddelen en in het bijzonder biologische geneesmiddelen, werden in de voorbije jaren enkel malen bijgesteld. Sinds 1/7/2020 is volgende regeling van toepassing¹. Wanneer een biologisch geneesmiddel meer dan 12 jaar vergoedbaar is wordt een prijsdaling toegepast. De prijsdaling is de som van de daling “oude geneesmiddelen” (dalingspercentage is afhankelijk van de omzet) en de daling “biologische geneesmiddelen” (20%). Het totale dalingspercentage is dus ook afhankelijk van de omzet van het geneesmiddel en kan oplopen tot 43,54%.

Indien vóór die 12 jaar vergoedbaarheid een biosimilar op de markt komt en ten minste 2 maand beschikbaar is, ondergaan de geneesmiddelen met hetzelfde biologisch actief bestanddeel (dus het biologische origineel en de biosimilar) de prijsdaling van 20% (daling “biologische geneesmiddelen”) en de prijsdaling “oude” geneesmiddelen vroeger. Bij het op de markt komen van een biosimilar mogen de geneesmiddelen met dit actief bestanddeel, afgeleverd door de ziekenhuisapotheker, slechts aan 85% van de officiële terugbetalingsbasis gefactureerd worden.

De komst van een biosimilar op de markt versnelt dus de prijsdalingen van geneesmiddelen. Op deze manier verlagen de kosten voor de ziekteverzekering en wordt er financiële ruimte gecreëerd voor andere/nieuwe therapieën. De biosimilars zullen echter pas op de Belgische markt worden aangeboden als ze ook effectief voorgeschreven en toegediend worden. Als er geen markt/verbruik is, zullen de bedrijven die biosimilars verkopen, België links laten liggen en missen we de vervroegde kostendalingen.

1. <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/Paginas/prijsdalingsmaatregel-oude-geneesmiddelen.aspx>

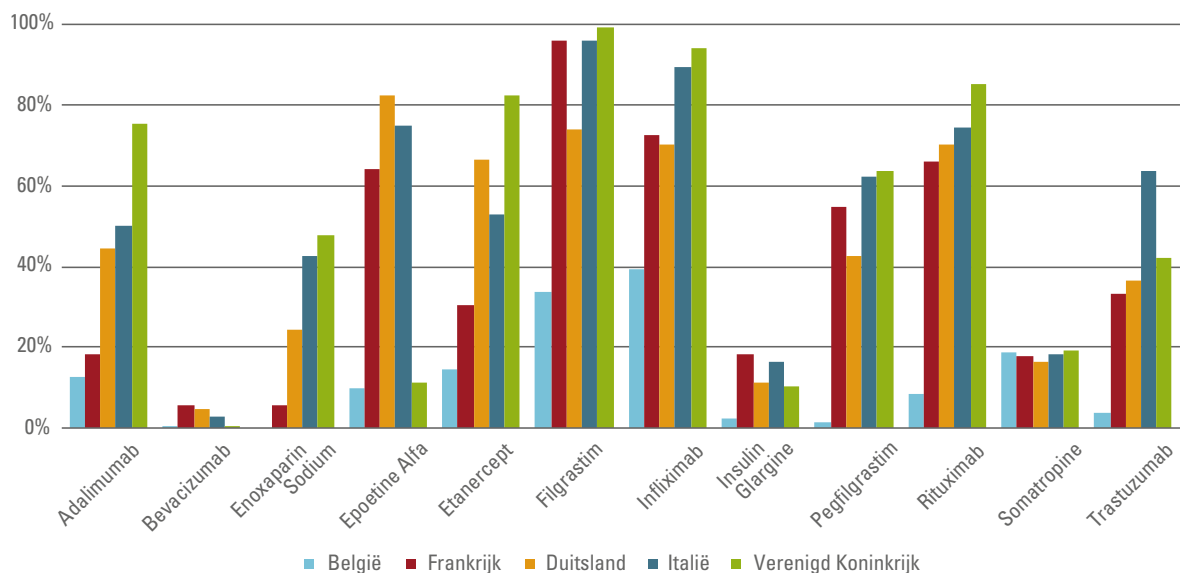
origineel biologisch geneesmiddel (=n2) werd terugbetaald. Dan werd het percentage berekend van het aantal leden waarvoor minstens 1 biosimilar terugbetaald werd ten opzichte van de som van het aantal leden waarvoor minstens 1 biosimilar en van het aantal leden waarvoor minstens 1 origineel biologisch geneesmiddel werd terugbetaald (dit noemden we de prevalentie) [= $n1 / (n1+n2)$].

Voor de incidentie hebben we gekeken naar alle CM-leden die in 2019 voor ten minste één verpakking van een biologisch geneesmiddel een terugbetaling kregen en voor wie van 2015 tot en met 2018 geen enkel vergoedbaar biologisch geneesmiddel is gefactureerd (= de starters). Vervolgens berekenden we, net als voor prevalentie, het percentage van het aantal leden met ten minste één verpakking van een biosimilar vergoed in 2019 ten opzichte van de som van het aantal leden met ten minste één verpakking van een biosimilar vergoed in 2019 en het aantal leden met ten minste één verpakking van een origineel biologisch geneesmiddel vergoed in 2019.

Er werd ook een analyse gemaakt van patiënten die switchten tussen origineel en biosimilar. Patiënten die switchen van biosimilar naar origineel en van origineel naar biosimilar maar dan terugkeerden naar origineel, werden uitgesloten bij de berekening van de incidentie.

In deze datasets werd gezocht naar verschillen naargelang demografische en medische gegevens waarover wij beschikken. Voor de diagnostische gegevens baseerden wij ons op onze databank van akkoorden van onze adviserend artsen voor de terugbetaling van geneesmiddelen overeenkomstig "hoofdstuk 4".² Voor de specialiteiten die voor verschillende diagnoses in aanmerking komen, bestaan er immers aparte paragrafen in het "hoofdstuk 4". Afhankelijk van de aard van de aanvraagprocedure op papier, via eHealth of specifiek voor reumatoïde artritis via TARDIS³, is het in een aantal gevallen mogelijk de onderliggende diagnose te traceren.

Figuur 1: Marktaandeel van de biosimilars in België versus Frankrijk, Duitsland, Italië en Verenigd Koninkrijk (bron: Medaxes, IQVIA-data van het derde kwartaal van 2020).



2. Hoofdstuk IV van de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten, bijlage bij KB 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, BS 15 maart 2018.
3. Tool Administrative Reimbursement Drug Information Sharing. <https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/hoofdstukken/Paginas/tardis-online-vergoeding.aspx>

3. Resultaten

3.1. Globale cijfers

Tabel 1 toont de globale cijfers. In 2019 kregen 58.518 van onze leden minstens 1 terugbetaling van een biologisch geneesmiddel dat deel uitmaakte van onze selectie. Slechts 9,22% van deze leden genoten van een terugbetaling voor een biosimilar. Er zijn wel belangrijke verschillen in het % patiënten aan wie minstens één biosimilar werd afgeleverd naargelang de molecule: het ging van 4,67% voor insuline glargine tot 51,57% voor infliximab. Als we enkel kijken naar de 10.133 patiënten die in 2019 startten met een biologisch geneesmiddel (wat we de incidentiecijfers noemen) dan ligt het percentage leden dat een terugbetaling genoot voor minstens één verpakking van een biosimilar globaal wel hoger, namelijk op 15,42%. Voor adalimumab, etanercept en infliximab gaat de incidentie al naar 1/3 à 2/3.

Bij de nieuwe patiënten die in 2019 startten met een biological, waren er 205 switchers (zie tabel 2). Hiervan switchten de helft van een origineel naar een biosimilar maar dus ook een helft van een biosimilar naar een origineel.

3.2. Demografische verschillen

Er is weinig verschil naargelang het geslacht van de patiënt: prevalentie en incidentie van biosimilars zijn ongeveer 1% hoger bij vrouwen. In figuur 2 tonen we de stratificatie naargelang leeftijd en sociaal statuut per molecule. Bij de opdeling naargelang leeftijd zien we dat de uptake van biosimilars hoger is in de actieve bevolking. Globaal is de prevalentie bij 19 tot 65-jarigen 11% tegen 7% bij de ouderen. Ook de incidentie is globaal bij de 19 tot 65-jarigen merkkelijk hoger (18%) dan bij de ouderen (12%). Voor wat betreft insuline glargine is de uptake bij de ouderen merkwaardig genoeg wel

Tabel 1: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM- leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019

Molecule	Prevalentie		Incidentie	
	Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	% gebruikers van een biosimilar	Aantal starters	% starters van een biosimilar
Adalimumab	6.529	10,48%	977	37,97%
Etanercept	3.462	15,02%	333	58,86%
Infliximab	3.956	51,57%	416	61,54%
Insuline glargine	40.218	4,67%	6.430	9,86%
Rituximab	2.784	6,72%	1.331	6,99%
Trastuzumab	1.899	5,37%	713	4,21%
Globale cijfers in 2019	58.518	9,22%	10.133	15,42%

Tabel 2: Aantal CM-leden die in 2019 switchten tussen origineel en biosimilar en aantal dat daarna niet opnieuw switchten

Switch	Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen (1)	%	Aantal gebruikers die niet opnieuw veranderd zijn (2)	% (2)/(1)
Van biosimilar naar origineel	103	50,24 %	84	81,55 %
Van het origineel naar het biosimilar	102	49,76 %	79	77,45 %
Totaal	205	100,00 %	163	79,51 %

Figuur 2: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM- leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019 naargelang leeftijd en sociaal statuut



ongeveer 3% hoger dan bij de 19 tot 65-jarigen. Op de globale data vinden we een hogere uptake bij leden zonder recht op verhoogde tegemoetkoming (VT): prevalentie 10% versus 8% en incidentie 16% versus 13%. Maar ook hier zijn er moleculen waar de verhouding omgekeerd ligt: insuline glargine en vooral rituximab.

Weerom is er een omgekeerde verhouding (hogere uptake in Wallonië) voor wat betreft insuline glargine (incidentie 16% versus 7%) en vooral rituximab (31% versus 1%) en trastuzumab (11% versus 2%).

3.3. Regionale verschillen

Voor de geselecteerde biologische geneesmiddelen, tonen onze data dat in Vlaanderen ongeveer 3,5 keer meer personen een terugbetaling kregen voor deze geneesmiddelen dan in Wallonië, wat uiteraard het aantal aangesloten leden in elke landsgedeelte weerspiegelt (zie tabel 3). De globale prevalentie van biosimilars is iets hoger in Vlaanderen (10% versus 8%), maar Wallonië begint bij te benen door een 3% hogere incidentie (18% versus 15%).

3.4. Verschillen naargelang voorschrijver (huisarts of

De globale prevalentie en incidentie van voorschriften van biosimilars zijn hoger bij specialisten (10% en 16%) dan bij huisartsen (3% en 6%). Deze cijfers moeten echter genuanceerd worden naargelang de voorgeschreven moleculen (zie tabel 4). Als we alleen naar insuline glargine kijken, dat in vergelijkbare mate wordt voorgeschreven door huisartsen en specialisten, dan zien we eenzelfde prevalenties (3%) maar een iets hogere incidentie bij specialisten (7% versus 6%).

Tabel 3: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM- leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019 naargelang regio

ATC5	Molecule	Regio	Prevalentie		Incidentie	
			Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	% gebruikers van een biosimilar	Aantal starters in 2019	% starters van een biosimilar
A10AE04	Insuline glargine	BRUSSEL	1.462	8,21%	301	11,30%
		WAALS GEWEST	8.897	6,69%	1.852	15,60%
		VLAAMS GEWEST	29.633	3,89%	4.163	7,23%
L01XC02	Rituximab	BRUSSEL	66	12,12%	29	10,34%
		WAALS GEWEST	533	26,64%	249	30,52%
		VLAAMS GEWEST	2.169	1,61%	1.042	1,15%
L01XC03	Trastuzumab	BRUSSEL	60	0,00%	25	0,00%
		WAALS GEWEST	435	13,33%	147	10,88%
		VLAAMS GEWEST	1.390	2,95%	534	2,06%
L04AB01	Etanercept	BRUSSEL	66	4,55%	3	33,33%
		WAALS GEWEST	563	6,22%	46	32,61%
		VLAAMS GEWEST	2.823	17,00%	282	63,48%
L04AB02	Infliximab	BRUSSEL	95	15,79%	15	6,67%
		WAALS GEWEST	715	17,34%	62	14,52%
		VLAAMS GEWEST	3.129	60,50%	334	73,35%
L04AB04	Adalimumab	BRUSSEL	143	4,20%	29	17,24%
		WAALS GEWEST	1.305	6,28%	175	24,00%
		VLAAMS GEWEST	5.062	11,77%	772	41,97%
Totaal		BRUSSEL	1.881	8,08%	400	11,00%
		WAALS GEWEST	12.375	8,36%	2.514	17,70%
		VLAAMS GEWEST	43.964	9,51%	7.080	14,93%

Voor TNF (Tumor Necrosis Factor)-remmers en monoklonale antilichamen werd het voorschrift slechts voor een zeer beperkt aantal patiënten (125) opgesteld door een huisarts. Eigenlijk is dat doorgaans niet aangewezen of reglementair zelfs niet toegelaten, zowel voor opstarten als voor vervolgvorschriften (overigens ontbreekt dat verbod wel in de terugbetalingsvoorwaarden van een aantal indicaties van infliximab en bij rituximab).

3.5. Verschillen naargelang de plaats van aflevering (ziekenhuisapotheek versus open officina)

De globale prevalentie en incidentie van voorschriften voor biosimilars zijn hoger voor de afleveringen uit de ziekenhuisapotheek (18% en 15%) dan uit de open officina (5% en 14%), zoals te vinden in tabel 5. Het belangrijkste resultaat hierbij is dat dit geldt voor insuline glargine (10% en 15% versus 3% en 7%). Rituximab, trastuzumab en infliximab mogen niet afgeleverd worden in de open officina. Etanercept en adalimumab worden slechts in zeer beperkte mate afgeleverd door de ziekenhuisapotheek, waardoor de betreffende cijfers minder relevant zijn, ook al zien we dat er 56% uptake is van de biosimilar van adalimumab maar nauwelijks van etanercept.

3.6. Analyse naargelang het ziekenhuis

Initieel selecteerden we alle ziekenhuizen waar minstens één biologisch geneesmiddel werd afgeleverd (n=172). Voor de verdere analyse werden echter de psychiatrische ziekenhuizen (waar nauwelijks biosimilars worden opgestart of toegediend) uit de dataset gehaald. Zo bleven er nog 112 ziekenhuizen (met RIZIV-erkenningsnummer beginnend met 710) over waar dus minstens 1 biologisch geneesmiddel (origineel of biosimilar) werd afgeleverd.

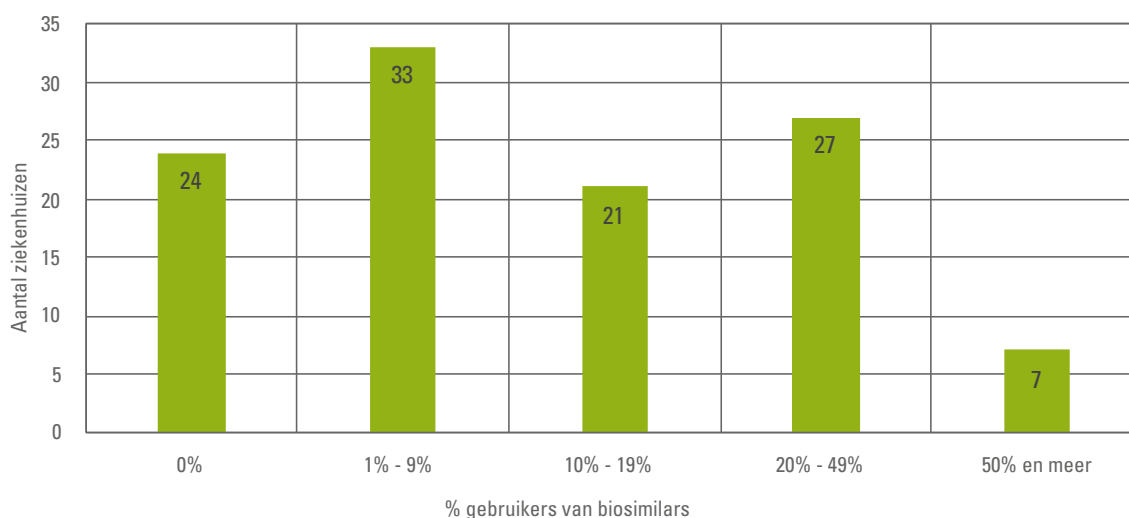
Van deze 112 ziekenhuizen waren er 24 (21%) waar geen enkele biosimilar werd voorgeschreven. De helft van de ziekenhuizen slagen er niet in voor minstens 10% van de CM-leden aan wie minstens 1 biologisch geneesmiddel werd voorgeschreven de biosimilar te kiezen (figuur 3).

Als we een vergelijking maken tussen de universitaire en de niet-universitaire ziekenhuizen, valt op dat de niet-universitaire ziekenhuizen globaal een 6 à 7% hogere uptake vertonen (tabel 6). Rekening houdend met de aantallen stellen we dit vooral vast voor infliximab en insuline glargine, terwijl het eerder andersom is voor rituximab. Voor trastuzumab zijn de verschillen kleiner.

Tabel 4: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM-leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019 naargelang kwalificatie van de voorschrijver

Voorschrijver	Molecule	Prevalentie		Incidentie	
		Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	% gebruikers van een biosimilar	Aantal starters in 2019	% starters van een biosimilar
Huisarts	Adalimumab	37	10,81%	4	50,00%
	Etanercept	17	5,88%	1	0,00%
	Infliximab	7	28,57%		
	Insuline glargine	24.611	3,18%	2.764	5,97%
	Rituximab	23	0,00%	9	0,00%
	Trastuzumab	41	9,76%	15	13,33%
Specialist	Adalimumab	6.522	10,49%	991	36,53%
	Etanercept	3.459	15,03%	333	58,56%
	Infliximab	3.933	51,54%	406	61,58%
	Insuline glargine	28.312	3,36%	4.105	7,19%
	Rituximab	2.391	5,98%	1.111	6,48%
	Trastuzumab	1.878	5,27%	709	4,09%
Huisarts	Totaal	24.736	3,21%	2.793	6,05%
Specialist		46.217	9,53%	7.611	15,71%

Figuur 3: Aantal ziekenhuizen naargelang het % van het aantal CM-leden dat een biosimilar terugbetaald kreeg als het minstens één biologisch geneesmiddel voorgeschreven kreeg in 2019



Tabel 5: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM- leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019 naargelang plaats van aflevering

ATC5	Molecule	Ziekenhuis				Publieke officina			
		Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	Prevalentie	Aantal starters in 2019	Incidentie	Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	Prevalentie	Aantal starters in 2019	Incidentie
A10AE04	Insuline glargine	9.883	10,10%	3.125	15,20%	38.074	3,31%	5.193	6,51%
L01XC02	Rituximab	2.784	6,71%	1.317	7,06%				
L01XC03	Trastuzumab	1.900	5,37%	711	4,22%				
L04AB01	Etanercept	54	1,85%	1	0,00%	3.458	15,04%	322	59,01%
L04AB02	Infliximab	3.956	51,58%	405	61,48%				
L04AB04	Adalimumab	128	55,91%	18	55,56%	6.453	9,59%	947	37,06%
Totaal		18.641	18,24%	5.577	15,37%	47.839	5,01%	6.462	13,60%

Tabel 6: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM-leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019 naargelang aard van het ziekenhuis (universitair of niet)

Type ziekenhuis	Molecule	Prevalentie		Incidentie	
		Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	% gebruikers van een biosimilar	Aantal starters in 2019	% starters van een biosimilar
Niet-universitair ziekenhuis	Adalimumab	98	65,31%	11	45,45%
	Etanercept	37	2,70%	0	/
	Infliximab	3.072	55,24%	326	63,80%
	Insuline glargine	7.872	11,61%	2.551	17,52%
	Rituximab	1.986	5,59%	959	5,53%
	Trastuzumab	1.501	5,53%	558	3,94%
Universitair ziekenhuis	Adalimumab	15	53,33%	5	100,00%
	Etanercept	11	0,00%	1	0,00%
	Infliximab	903	39,09%	91	52,75%
	Insuline glargine	2.052	3,75%	596	4,53%
	Rituximab	766	9,92%	375	10,67%
	Trastuzumab	409	4,65%	157	5,10%
Niet-universitair ziekenhuis		14.517	19,77%	4.386	16,76%
Universitair ziekenhuis		4.142	12,87%	1.219	10,50%

3.7. Bevindingen naargelang diagnostiek

Tabel 7 bevat onze bevindingen op basis van de diagnoses waarover we beschikken.

Voor rituximab en infliximab kunnen we op basis van de aanvraagprocedure een opdeling maken tussen deze voorgeschreven omwille van reumatoïde artritis, afgekort RA (aanvraag via TARDIS) en de verzameling van de andere diagnoses die we niet kunnen onderscheiden omdat ze enkel in het ziekenhuis afgeleverd mogen worden en wel zonder voorafgaandelijke aanvraag of registratie. Voor etanercept maken we het onderscheid tussen de indicatie RA (via TARDIS) en de andere paragrafen van hoofdstuk IV die allemaal van reumatologische aard zijn. Voor adalimumab kunnen we het onderscheid maken tussen RA (via Tardis), de gegroepeerde andere reumatologische indicaties, de gastro-intestinale indicaties (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), de dermatologische indicaties (vormen van psoriasis en hidradenitis) en de oftalmologische indicaties (uveïtis).

Opvallend is dat voor de geneesmiddelen die onder meer gebruikt worden in de behandeling van RA, de incidentie van biosimilars merkbaar hoger ligt voor deze indicatie (RA), met uitzondering van rituximab. Voor etanercept, infliximab en adalimumab zagen we reeds dat de incidentie gevoelig hoger ligt dan de prevalentie. Nu zien we dat deze stijging het meest uitgesproken is voor de indicatie RA.

3.8. Evolutie van trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®) wordt vooral gebruikt in geval van borstkanker, maar ook bij maagkanker. Vermits de terugbetalingsprocedure verloopt via een formulier voor de ziekenhuisapotheker dat niet geregistreerd moet worden, kunnen we hier geen diagnostisch onderscheid maken.

De prevalentie van de biosimilar Herzuma® is eerder laag (5,37%) en incidentie toont geen groei (4,21%). We zien wel in figuur 4 dat de subcutane vorm (Herceptin 600mg®) in de loop der jaren meer wordt gebruikt, wat zou kunnen wijzen op een onderliggende strategie van de firma om de vorm waarvan (nog) geen biosimilar bestaat te promoten.

3.9. Evolutie van insuline glargine

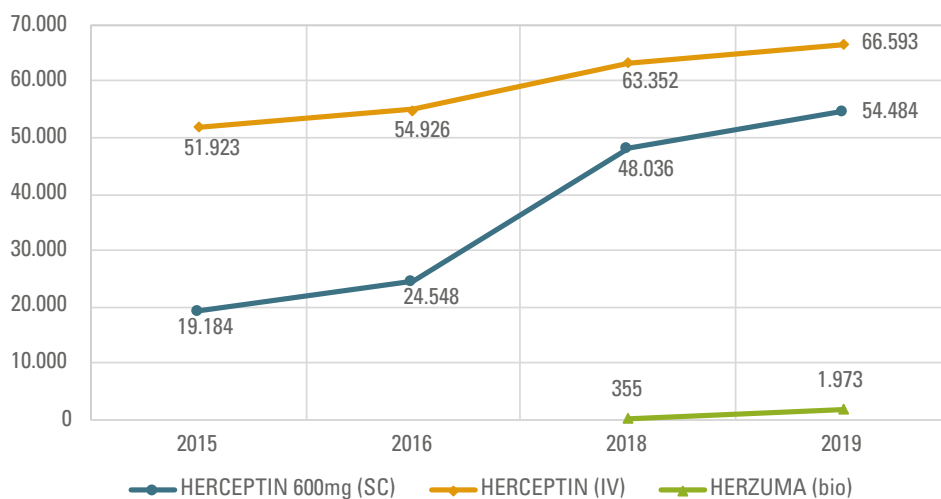
De huidige beschikbare insulinepreparaten voor de behandeling van diabetes worden biosynthetisch geproduceerd. De langwerkende insuline-analogen zijn insuline glargine en insuline detemir. Van insuline glargine is reeds sinds 2016 een biosimilar op de Belgische markt.

De prevalentie van de uptake van de biosimilar is eerder laag (4,67%) en incidentie toont een matige groei (9,86%). Er is iets minder uptake bij jongeren, leden zonder recht op verhoogde tegemoetkoming, in Vlaanderen en in de open officina.

Tabel 7: Prevalentie en incidentie van gebruikers van een biosimilar onder de CM-leden met minstens 1 terugbetaald voorschrift van een biologisch geneesmiddel in 2019 naargelang de diagnose

ATC5	Molecule	Diagnosegroep	Prevalentie		Incidentie	
			Aantal gebruikers van biologische geneesmiddelen	% gebruikers van een biosimilar	Aantal starters in 2019	% starters van een biosimilar
L01XC02	Rituximab	Andere	2.283	7,49%	1.215	7,24%
		RA	350	2,00%	41	4,88%
L04AB01	Etanercept	Andere RA	1.742	11,77%	145	46,90%
		RA	1.504	17,09%	156	71,15%
L04AB02	Infliximab	Andere	3.746	52,59%	406	61,33%
		RA	210	33,33%	10	70,00%
L04AB04	Adalimumab	Andere RA	2.155	12,71%	313	44,73%
		Dermatologisch	699	4,58%	73	24,66%
		Gastro-intestinaal	2.276	8,83%	323	29,10%
		Oftalmologisch	167	0,00%	56	0,00%
		RA	1.103	14,60%	167	58,68%
Totaal			16.235	11,03%	2.905	30,12%

Figuur 4: Evolutie van het volume terugbetaalde trastuzumab (subcutaan [SC], intraveneus [IV], biosimilar [bio]) in DDD van 2015 tot 2019



Mogelijk verdringt de promotie van “nieuwe” insulines (het “hoger geconcentreerd” insuline glargine 300 E/ml Toujeo® en het langer werkend insuline degludec Tresiba®) de vervanging van Lantus® door zijn biosimilar Abasaglar®). Deze “nieuwe” insulines hebben echter geen of maar een zeer beperkte meerwaarde en worden bijvoorbeeld in de richtlijn diabetes mellitus type 2 van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) niet aanbevolen.⁴

4. Bespreking

Biosimilars zijn even werkzaam en veilig als de originele biologische geneesmiddelen, daarvoor staat het Europees geneesmiddelenagentschap EMA dat de markttoelating regelt, garant (Europese Commissie, 2017). In een recent afgeronde grote systematische review kwam men ook tot het besluit dat niets erop wijst dat switchen van een origineel biologisch geneesmiddel naar een biosimilar geassocieerd is met problemen inzake werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van welke aard dan ook (Barbier et al., 2020).

Ondanks het convenant afgesloten door de vorige minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid met alle belanghebbende partijen, waaronder de verenigingen van ziekenhuizen, artsenspecialisten, ziekenhuisapothekers en farmaceutische industrie, getekend op 7 januari 2016 en kaderend binnen het Toekomstpact voor de patiënt met de farmaceutische industrie (2015) en ondanks de (tijdelijke) financiële premie als incentive voor het voorschrijven van de biosimilars van etanercept en adalimumab⁵ is de penetratie van biosimilars op de Belgische markt pover te noemen. Belemmerende factoren zijn onzekerheden die blijven bestaan in hoofde van artsen en patiënten, maar evenzeer de voor België specifieke problematiek van de ziekenhuisfinanciering en de zichzelf beschermende opstelling van de innovatieve farmaceutische industrie. Een andere hindernis is dat het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten afraadt biologische geneesmiddelen op stofnaam voor te schrijven (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, 2020).

Uit onze studie blijkt dat er toch een tendens is tot hogere uptake vermits de incidentiecijfers hoger zijn dan de prevalentiecijfers. Er zijn wel verschillen te noteren tussen de moleculen en binnen de moleculen. In bepaalde indicaties stellen we een hogere penetratie vast. Dat is bijvoorbeeld

het geval voor de reumatologische indicaties. Mogelijk speelt daar de invloed bepaalde sleutelfiguren van de beroepsvereniging (Koninklijke Belgische Vereniging voor Reumatologie KBVR), die tevens betrokken waren bij het ontwerpen van het specifiek instrument voor registratie en terugbetalingsaanvragen TARDIS. De evolutie van de uptake van biosimilars hangt in belangrijke mate af van de perceptie door de voorschrijvende specialisten, zoals reeds aangetoond werd in een Belgische studie bij reumatologen en hun patiënten (van Overbeeke et al., 2017).

Wat betreft de demografische factoren zagen we eerder beperkte verschillen, b.v. een 3% hogere uptake in de actieve bevolking. Er was op dit vlak echter ook een verschil tussen de moleculen, waarbij opviel dat de biosimilar van insuline glargine enkele procenten minder uptake kende bij jongere, actieve Vlamingen. Mogelijk schakelen die sneller over naar de “nieuwe” insulines, wat een aandachtspunt kan zijn voor een gerichte aanpak om biosimilars te stimuleren.

Een belangrijke bevinding is dat er grote verschillen bestaan tussen ziekenhuizen onderling. Ook zijn er opmerkelijke verschillen tussen universitaire en niet-universitaire ziekenhuizen. Financiële afspraken in het kader van de openbare aanbestedingen tussen ziekenhuizen en farmaceutische firma's zijn hieraan niet vreemd. Transparante en efficiëntere organisatie van aanbestedingen (b.v. op niveau van ziekenhuisnetwerken) met toezicht en controle op de correcte toepassing zijn vereist om te komen tot een meer competitieve marktwerking (Moorkens et al., 2020).

In onze studie merkten wij het effect op van het feit dat bepaalde firma's van originele biologische geneesmiddelen op het moment dat de biosimilar beschikbaar is, nieuwe “originelen” op de markt brengen die een eerder beperkt voordeel bieden maar ondertussen wel de uptake van de biosimilar belemmeren. Voorschrijvende artsen, bewust of onbewust beïnvloed door reclameboodschappen, zouden hier oog voor moeten hebben en medisch niet noodzakelijke shifts naar nieuwe en dure innovatieve middelen (bijvoorbeeld ook de JAK (Janus Kinase)-inhibitoren in de reumatologie) vermijden.

4. NHG-richtlijn diabetes mellitus type 2 versie 5.2 [Online]. Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2> (geraadpleegd op 1 december 2020)

5. <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/geneesmiddel-voorschrijven/Paginas/biosimilaire-geneesmiddelen-buiten-ziekenhuis.aspx> (geraadpleegd op 22 december 2020)

5. Besluit en aanbevelingen

Onze studie toont aan dat er een maar zeer beperkte tendens is tot uptake van de biosimilars op de Belgische markt. Daarbij stelden we belangrijke verschillen vast naargelang de moleculen en ook naargelang een aantal karakteristieken van patiënt en voorschrijver.

Om het voorschrijven van biosimilars te stimuleren sluiten wij ons aan bij de aanbevelingen uit het rapport van de programmamanager voor de taskforce van het RIZIV (Vandenplas et al. 2020). Haast vanzelfsprekend wordt daar aanbevolen verder in te zetten op communicatieprogramma's en het promoten van 'switchen' om niet medische redenen. Ook het instellen van quota voor voorschrijvers wordt voorgesteld. Andere belangrijke aanbevelingen zijn het optimaliseren van het aanbestedingsproces, het ontwikkelen en implementeren van 'gain sharing' mechanismen en 'level playing field'⁶ waarborgen.

Een aanbeveling die wij vanuit onze studie ten volle kunnen ondersteunen is het ontwikkelen van specifieke initiatieven per therapeutische groep en zelfs per biosimilar in samenspraak met de relevante stakeholders. Dit geldt zowel voor de reeds bestaande categorieën biosimilars als voor deze die nog in de pipeline zitten.

Men zou een specifieke strategie kunnen uitwerken in het kader van een convenant met de betrokken stakeholders voor bijvoorbeeld trastuzumab en insuline glargine, met bepaling van quota (bv 50% zodat nog 50% beschikbaar is voor de originator). Ook bevacizumab waarvoor recent biosimilars op de markt gekomen zijn, is een goede kandidaat hiervoor.

Vervolgens is een horizonscanning noodzakelijk van de biosimilars die op komst zijn zoals voor insuline lispro en insuline aspart alsook voor een aantal monoclonale antistoffen (ranibizumab, omalizumab, tocilizumab, ipilimumab, enz.). Zo kunnen we ons er op voorbereiden, ook pro-actief door een convenant met de betrokken voorschrijvers.

Daarnaast blijft het noodzakelijk te streven naar een ziekenhuisfinanciering die minder afhankelijk is van het aankoopbeleid inzake geneesmiddelen. De aanbestedingen moeten transparanter en efficiënter gemaakt kunnen worden. Belangrijk is ook de rol van de ziekenhuisapotheker in het opstellen van het ziekenhuisformularium met indien mogelijk een substitutiestrategie in overleg met de voorschrijver en de patiënt.

Bibliografie

- Barbier, L., Ebbers, H.C., Declerck, P., Simoens, S., Vulto, A.G., Huys, I. (2020) *The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review*, *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 108(4), 734-755. doi: 10.1002/cpt.1836.
- Europese Commissie (2016) *Wat ik moet weten over biosimilars: informatie voor patiënten*. Beschikbaar op <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643> (geraadpleegd: 22 december 2020)
- Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (2020) Voorschrijven op stofnaam (VOS) Operationele regels voor het voorschrijven op stofnaam in de medische en farmaceutische praktijk en in het elektronisch medisch dossier. Beschikbaar op https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota_vos_versie_8.pdf
- Moorkens E., Vulto A.G., en Huys I. (2020) *Biosimilars in Belgium: a proposal for a more competitive market*, *Acta Clinica Belgica*, DOI: 10.1080/17843286.2020.1761690.
- RIZIV (2019) De TOP 25 van de werkzame bestanddelen van de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2018. Beschikbaar op https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot_top25_geneesmiddelen_2018.pdf
- Toekomstpact voor de patiënt met de farmaceutische industrie (2015) Beschikbaar op <https://docplayer.nl/10813912-Toekomstpact-voor-de-patient-met-de-farmaceutische-industrie.html>
- Vandenplas Y., Huys I., Van Wilder Ph., Vulto A.G., en Simoens S. (2020) *Probleemstelling en voorstellen tot maatregelen voor af-patent biologische en biosimilaire geneesmiddelen in België*. RIZIV, Nota CGV 2020/178.
- Van Overbeeke, E., De Beleyr, B., de Hoon, J., Westhovens, R., en Huys, I. (2017) Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists, *BioDrugs*, 31(5), 447-459. doi: 10.1007/s40259-017-0244-3. PMID: 28929342.

6. "gain sharing" mechanismen ("winstdeling" in deze context tussen ziekenhuis en ziekteverzekering) en "level playing field" (speelveld met gelijke kansen in deze context voor firma van origineel biologisch geneesmiddel en firma's van biosimilars)