

# Aanhoudend stijgende uitgaven voor geneesmiddelen

**Evolutie van de uitgaven voor terugbetaalde specialiteiten verstrekt door ziekenhuisapotheken aan ambulante patiënten**

Rose-Marie Ntahonganyira — Studiedienst  
Caroline Lebbe — Dienst Politiek en Beleid ZIV

## Samenvatting

Uit een analyse van de bruto-uitgaven van het Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering (RIZIV) voor geneesmiddelen geproduceerd door farmaceutische bedrijven (farmaceutische specialiteiten) blijkt dat deze jaar na jaar blijven stijgen. Over de periode 2020-2021 stegen ze met 7% (RIZIV, 2022).

Net als in voorgaande jaren heeft deze toename voornamelijk betrekking op geneesmiddelen die door ziekenhuisapotheken worden verstrekt aan ambulante ziekenhuispatiënten, dus patiënten die niet in het ziekenhuis overnachten. In 2022 werd de som van de terugbetalingen ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor de behandeling van ambulante ziekenhuispatiënten met geneesmiddelen op 2.991 miljoen euro geschat (extrapolatie op basis van CM-cijfers).

Het doel van dit artikel is om een diepgaander analyse te maken van de uitgaven in dit domein van de gezondheidszorg. De studie is gebaseerd op de facturatiegegevens van de Christelijke Mutualiteit (CM). Hieruit blijkt dat de helft van deze uitgaven werd besteed aan antitumorale geneesmiddelen (L01), ook bekend als kankergeneesmiddelen. In 2022 was 88% van de CM-leden, die als ambulante ziekenhuispatiënt minstens één terugbetaling ontvingen voor een geneesmiddel uit deze klasse, 51 jaar of ouder.

Een andere vaststelling is dat de uitgaven geconcentreerd zijn op een klein aantal geneesmiddelen. De tien moleculen met de hoogste uitgaven vertegenwoordigden in 2022 43% van de totale uitgaven. Het is ook opmerkelijk dat zes van deze tien moleculen nieuw zijn. De meest recente, *tafamidis*, de nieuwe molecule voor de behandeling van amyloïdose, kostte de verplichte ziekteverzekering (ZIV) 86 miljoen euro in 2022.

Het marktaandeel van de biosimilars, hoewel nog steeds laag in België in vergelijking met andere Europese landen, kende een toename in 2022. Dit heeft geleid tot een daling van de kosten voor bepaalde biologische moleculen met biosimilars, zoals *infliximab*, *trastuzumab* en *rituximab*. Het aandeel van de uitgaven voor biologische geneesmiddelen evolueerde trouwens van 55% in 2020 naar 51% in 2022.

Deze daling van de uitgaven als gevolg van de toename in het voorschrijven van biosimilars, compenseert echter niet de stijgende uitgaven in de verplichte ziekteverzekering als gevolg van de recente introductie van nieuwe, duurdere moleculen in de terugbetaling, zoals *tafamidis*, *ivacaftor*, *emicizumab* en *acalabrutinib*, enz.

Sleutelwoorden: Geneesmiddelen, nieuwe geneesmiddelen, ambulante aflevering in het ziekenhuis, antitumorale geneesmiddelen, biologische geneesmiddelen, generische geneesmiddelen, biosimilars, kwantitatieve studie

## 1. Inleiding

Volgens het *MORSE-rapport (Monitoring of Reimbursement Significant Expenses)* blijven de totale **bruto-uitgaven** voor de terugbetaalde farmaceutische specialiteiten ten laste van de verplichte ziekteverzekering de afgelopen jaren stijgen (RIZIV, 2022). In dit rapport wordt de term 'bruto-uitgaven' gebruikt omdat er geen rekening wordt gehouden met de inkomsten uit de overeenkomsten 'artikel 111 en volgende' (zie kader). In 2021 zijn deze totale uitgaven met 7% gestegen ten opzichte van 2020, dat is een toename van 400 miljoen euro.

Belangrijk om te onthouden is dat de totale uitgaven voor farmaceutische specialiteiten zijn onderverdeeld in twee sectoren: de uitgaven voor specialiteiten verstrekt door openbare apotheken (officina) en de uitgaven voor specialiteiten verstrekt door ziekenhuisapotheken. Binnen deze laatste sector wordt verder een onderscheid gemaakt tussen twee categorieën van uitgaven: uitgaven voor ge-

neesmiddelen afgeleverd aan ambulante patiënten, dus patiënten die in het ziekenhuis worden behandeld maar er niet overnachten, en uitgaven voor geneesmiddelen afgeleverd aan gehospitaliseerde patiënten, dus patiënten die ten minste één nacht in het ziekenhuis verblijven.

Sinds 2020 hangt de stijging van de totale uitgaven samen met zowel de stijging van de uitgaven in de sector van de openbare officina (een groei van 4,3% in 2021), als met de stijging van de uitgaven in de sector van de ziekenhuisapotheken (een groei van 9,5% in 2021). Merk op dat de uitgaven van openbare officina tot 2019 stabiel waren en niet zichtbaar bijdroegen aan de opwaartse trend in de uitgaven voor farmaceutische specialiteiten ten laste van de verplichte ziekteverzekering.

Volgens datzelfde *MORSE-rapport* bedraagt het aandeel van de bruto-uitgaven voor farmaceutische specialiteiten in de ziekenhuizen sinds 2020 meer dan 50% van de totale uitgaven voor beide sectoren. In 2021 ging het om 52%, wat overeenstemt met 3,1 miljard euro, tegenover 2,8 miljard euro voor de sector van de openbare officina.



### Wat is een overeenkomst 'artikel III en volgende' van het Koninklijk Besluit van 1 februari 2018, soms ook 'artikel 81'-contracten genoemd?

Voor sommige geneesmiddelen bestaat er onzekerheid over de verhouding tussen de kost van het geneesmiddel en de toegevoegde waarde ervan voor de patiënten. In dergelijke gevallen is een definitieve opname in de terugbetaling vanuit de verplichte ziekteverzekering eigenlijk voorbarig. Om de patiënten toch toegang te kunnen geven tot deze geneesmiddelen en tegelijkertijd meer gegevens te verzamelen over de waarde van dit geneesmiddel, is er in de regelgeving een mogelijkheid ingebouwd voor een tijdelijke vergoeding. Dit gebeurt via een overeenkomst tussen het farmaceutisch bedrijf en de bevoegde minister. Deze overeenkomst bevat meestal de onzekerheden die tijdens de periode van de overeenkomst moeten uitgeklaard worden en een vertrouwelijk budgettaire compensatiemechanisme. Budgettaire compensatie verwijst naar teruggaven aan het RIZIV ('restituties') door de farmaceutische bedrijven. Deze terugbetalingen zijn geheim.

Deze mogelijkheid bestaat sinds 2010, maar de regelgeving hierover is sindsdien verschillende keren gewijzigd. Momenteel kan het farmaceutisch bedrijf aan de minister vragen een procedure tot overeenkomst op te starten (1) als de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) niet tot een definitief advies over terugbetaling aan de minister komt met een twee derde meerderheid (art 111), (2) op advies van de CTG (art 112) of (3) in bepaalde gevallen na een negatief advies van de CTG (art 113). De minister kan dan al dan niet ingaan op de vraag van de firma.

Soms wordt ook gesproken over 'artikel 81-overeenkomsten', omdat vóór het in voege treden van het huidige KB van 1 februari 2018, de procedure voor de overeenkomsten werd beschreven in artikel 81 en volgende van het KB van 11 december 2001.

Bij de analyse van de opsplitsing van de uitgaven van de verplichte ziekteverzekering in de ziekenhuissector in twee categorieën (uitgaven voor verstrekkingen aan ambulante patiënten en uitgaven voor verstrekkingen aan gehospitaliseerde patiënten), zien we dat het in feite vooral de uitgaven van de eerste categorie zijn die deze stijging sterk beïnvloeden (zie Figuur 1). In 2021 bedroegen de uitgaven voor verstrekkingen aan ambulante patiënten 86,7% van de **bruto-uitgaven** ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor farmaceutische specialiteiten in ziekenhuizen, met een jaarlijkse groei van 9,5% in de periode 2020-2021 (RIZIV, 2022).

Deze groei neemt jaar na jaar toe en wordt over een lange periode zeer hoog. In de periode 2014-2021 stegen de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor geneesmiddelen voor ambulante patiënten van 1.039 miljoen euro tot 2.671 miljoen euro, wat neerkomt op een groei van 157%, vergeleken met een groei van 1,2% voor geneesmiddelen voor gehospitaliseerde patiënten (van 406 miljoen euro in 2014 tot 411 miljoen in 2021).

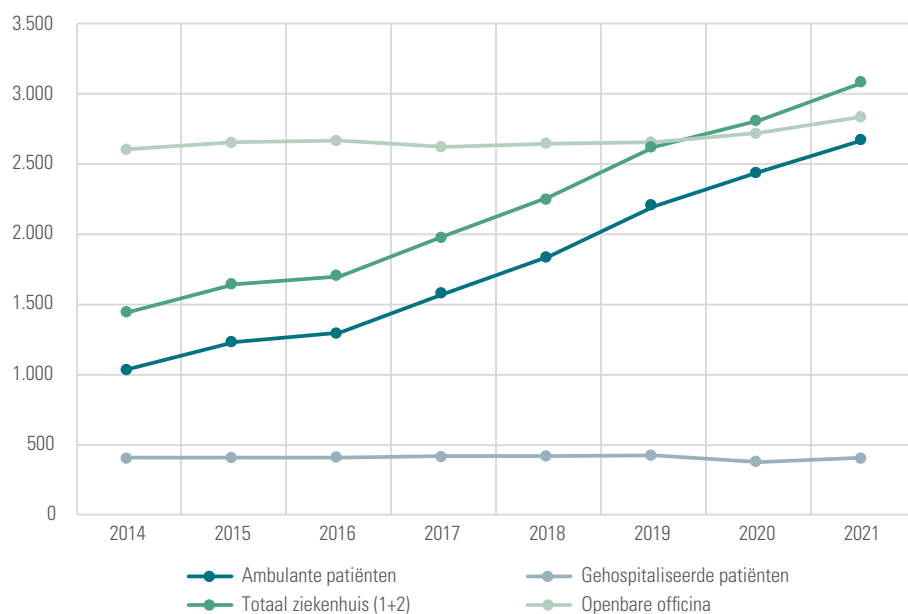
Onze analyse van de CM-facturatiegegevens voor de periode 2010-2019 bracht dezelfde vaststelling aan het licht voor de geneesmiddelen verstrekt aan ambulante ziekenhuispatiënten (Lebbe & Ntahonganyira, 2021). Het doel van

deze studie was om de (klassen van) geneesmiddelen te identificeren die verantwoordelijk zijn voor deze sterke stijging van de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering. De conclusie was dat deze aanzienlijke stijging van de ZIV-uitgaven vooral te verklaren was door de uitgaven voor antitumorale geneesmiddelen.

In dit onderzoek buigen we ons opnieuw over deze sector van farmaceutische specialiteiten verstrekt aan ambulante patiënten in ziekenhuizen en proberen we antwoorden te vinden op de volgende vragen.

- Blijven de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering stijgen in 2022?
- Zo ja, zijn de geneesmiddelen die aan de basis liggen van de stijging van de ZIV-uitgaven in 2022 dezelfde als die welke aan de basis lagen van de stijging in 2019? Indien niet, kunnen andere factoren deze uitgavenstijging ten laste van de verplichte ziekteverzekering tussen 2019 en 2022 verklaren?
- Wat is het aandeel van de generische en biosimilaire geneesmiddelen in het budget van de verplichte ziekteverzekering?

**Figuur 1: Evolutie van de bruto-uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor terugbetaalde geneesmiddelen van 2014-2021, in miljoen euro (Bron: RIZIV, 2022)**



## 2. Methode

Voor deze studie hebben we gebruik gemaakt van de facturatiegegevens van de leden van de Christelijke Mutualiteit (CM) voor terugbetaalde farmaceutische specialiteiten die tussen 2010 en 2022 door ziekenhuisapotheken werden verstrekt aan patiënten die **ambulant** werden behandeld in het ziekenhuis (dus zonder gefactureerde overnachting). Van deze specialiteiten hebben we de volgende zaken uitgesloten: de analgetica waarvoor chronische patiënten een tegemoetkoming van de verplichte ziekteverzekering kunnen krijgen, de onvruchtbaarheidsbehandelingen, medische hulpmiddelen (bijvoorbeeld *duodopal*, *septopal*, enz.) en anticonceptiva. Hierdoor zijn de resultaten in absolute aantallen niet vergelijkbaar met andere gegevens voor de jaren 2010 tot 2019 uit eerdere onderzoeken, waaronder de vorige CM-studie (Lebbe & Ntahonganyira, 2021).

We hebben alleen rekening gehouden met geneesmiddelen waarvoor ten minste een vergoeding van 0,01 euro per patiënt, per verstrekking en per CNK-code (Nationale code van het geneesmiddel) is betaald. Gezien de vertraging in de facturatie bij de ziekenhuizen, zijn de gegevens van 2022 slechts voor ongeveer 95% volledig.

De CM-leden vertegenwoordigen vandaag ongeveer 40% van de Belgische bevolking. De demografische verdeling van de CM-leden is echter niet 100% identiek aan die van de Belgische bevolking. Daarom kan een extrapolatie van onze cijfers naar de Belgische bevolking licht afwijken van de realiteit en vormt zij dus slechts een schatting.

De uitgaven die in aanmerking worden genomen zijn **bruto-uitgaven**, aangezien in deze analyse geen rekening wordt gehouden met de restituties aan het RIZIV door de farmaceutische bedrijven in het kader van contracten overeenkomstig artikel 111 en volgende van het Koninklijk Besluit van 1 februari 2018. Gezien de vertrouwelijkheid en complexiteit van het systeem, zijn de bedragen van deze restituties niet beschikbaar voor onderzoekers of het brede publiek. Er is reeds een wetgevend initiatief gestart in een poging om dit systeem aan te passen, maar dat heeft nog niet geleid tot de gewenste transparantie voor onafhankelijke onderzoekers en het brede publiek (Neyt, et al., 2021). De ondoorzichtigheid van de kosten die gepaard gaat met deze vertrouwelijkheid maakt het dan ook moeilijk om het geneesmiddelenbeleid in termen van overheidsuitgaven te

beoordelen. Geneesmiddelen die momenteel onder contract staan, zijn in de tekst blauw gekleurd.

## 3. Resultaten

Onze resultaten worden in vijf delen voorgesteld. We beginnen met de algemene cijfers over de evolutie van de bruto-uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor geneesmiddelen die door farmaceutische bedrijven worden geproduceerd en in ziekenhuizen worden verstrekt aan ambulante patiënten. Vervolgens analyseren we de tien therapeutische groepen met de hoogste uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering in 2022. We gaan dan verder met de tien moleculen met de hoogste ZIV-uitgaven (de duurste moleculen voor de verplichte ziekteverzekering), en daarna met de tien duurste moleculen voor de patiënt. Tot slot analyseren we het aandeel van de generische geneesmiddelen en de biosimilars in de ziekenhuissector en dit voor ambulante patiënten.

### 3.1. Evolutie van de totale uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering

In de periode 2010-2022 zijn de **bruto-uitgaven** ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor CM-leden voor de geanalyseerde farmaceutische specialiteiten gestegen van 369,9 tot 1.335,5 miljoen euro, een stijging van 266%, terwijl het aantal behandelde patiënten (gebruikers) in dezelfde periode met slechts 33% is gestegen (zie Tabel 1). Het persoonlijk aandeel van de patiënt in de kosten is met 40% gestegen. We merken echter op dat dit hetzelfde groeipercentage is dat over de periode 2010-2019 is vastgesteld in een eerdere studie (Lebbe & Ntahonganyira, 2021). De totale massa van deze persoonlijke aandelen vertegenwoordigde 2,2% van de totale kosten in 2010, en bedraagt 0,9% in 2022.

Als we alleen naar de periode 2019-2022 kijken, zien we dat de bruto-uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering met ongeveer 39% zijn toegenomen en dat de eigen bijdrage (remgeld en supplementen) met 0,8% is gedaald. Deze daling kan worden verklaard door het feit dat een groot deel van de nieuwe (dure) geneesmiddelen in onze studie, geneesmiddelen zijn die worden terugbetaald onder categorie A<sup>1</sup>. Dit zijn

<sup>1</sup> De terugbetaling voor geneesmiddelen varieert naargelang hun nut. Categorie A: specialiteiten van vitaal belang. Bijvoorbeeld geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes of kanker. Deze categorie wordt voor 100% vergoed, dus de patiënt hoeft geen remgeld te betalen.

Tabel I: Evolutie van de bruto-uitgaven voor farmaceutische specialiteiten voor ambulante patiënten in ziekenhuizen (Bron: CM-gegevens)

Jaar	Aantal unieke gebruikers	Bruto ZIV-uitgaven, in euro	Bedrag ten laste van de patiënt (remgeld + supplementen), in euro	Groei van de bruto ZIV-uitgaven per jaar	Gemiddelde jaarlijkse bruto ZIV-uitgaven per patiënt, in euro
2010	827.831	369.869.471	8.282.304		447
2011	862.844	393.198.341	8.655.803	6,3%	456
2012	889.319	414.150.275	9.169.487	5,3%	466
2013	911.256	434.008.570	9.301.601	4,8%	476
2014	943.201	463.099.062	9.536.362	6,7%	491
2015	964.668	545.718.549	9.924.107	17,8%	566
2016	986.831	573.913.156	10.347.054	5,2%	582
2017	994.868	701.279.348	10.744.184	22,2%	705
2018	1.017.020	831.065.486	11.162.188	18,5%	817
2019	1.051.748	977.926.394	11.715.414	17,7%	930
2020	935.150	1.087.478.078	10.966.348	11,2%	1.163
2021	1.056.102	1.210.260.931	11.795.474	11,3%	1.146
2022	1.105.002	1.355.488.605	11.624.816	12,0%	1.227
<b>Groei (%) 2010-2022</b>	33,48%	266,48%	40,36%		
<b>Groei (%) 2019-2022</b>	5,06%	38,61%	-0,77%		

geneesmiddelen die voor 100% worden terugbetaald door de verplichte ziekteverzekering (RIZIV, b). Uit een analyse van de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering per terugbetalingscategorie blijkt dat het aandeel van de uitgaven voor geneesmiddelen terugbetaald in categorie A in 2022 84% bedraagt, tegenover 77% in 2019. In de periode 2019-2022 zijn deze uitgaven met 51% gestegen.

Niet alle recent terugbetaalde farmaceutische specialiteiten worden voor 100% gedekt door de verplichte ziekteverzekering. Wanneer een eigen bijdrage (remgeld) wordt gevraagd, is deze geplafonneerd en dus beperkt tot een maximumbedrag (RIZIV, b). Dit plafond wordt vaak bereikt wanneer nieuwe geneesmiddelen worden verstrekt. Dit zet eveneens een rem op de stijging van de eigen bijdrage van de patiënten.

We merken ook op dat het aantal patiënten in 2020 met 11% is gedaald ten opzichte van 2019 (een daling van 116.598 personen). De daling van het aantal patiënten in 2020 kan worden toegeschreven aan de impact van de COVID-19-pandemie. Deze daling wordt echter niet weerspiegeld in de uitgaven, die met 11% zijn gestegen. In 2019

en 2021 hebben we bijna hetzelfde aantal patiënten, maar de uitgaven zijn met 24% gestegen (hetzij een verschil van 232 miljoen euro).

Deze uitgavenstijging kan enerzijds worden verklaard door de komst op de markt van nieuwe dure geneesmiddelen zoals *tafamidis* voor de behandeling van transthyretine amyloïdose met cardiomyopathie (dit is een eiwitafwijking in het lichaam), *ivacaftor* voor de behandeling van mucoviscidose, *emicizumab* als eerste keuze voor de behandeling van patiënten met ernstige aangeboren hemofilie A; anderzijds door de toename van het aantal gebruikers van bepaalde kankerbehandelingen (bijvoorbeeld *pembrolizumab*) of de behandeling van leeftijdsgebonden netvlies-aandoeningen (*aflibercept*).

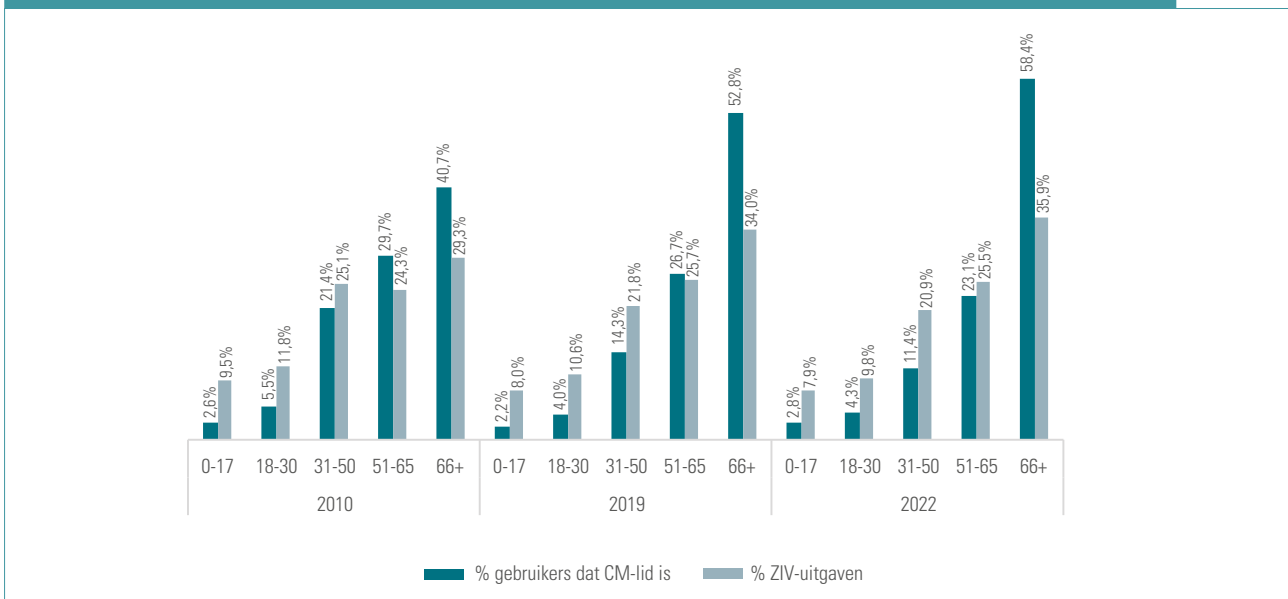
Een andere factor die de uitgavenstijging in de geanalyseerde sector zou kunnen verklaren, is de leeftijd van de bevolking. In 2022 is het aandeel patiënten ouder dan 50 jaar (ongeveer 43% van de CM-leden) goed voor 61% van de CM-leden die minstens één terugbetaling hebben ontvangen voor een geneesmiddel dat door de ziekenhuisapotheek ambulant wordt verstrekt en voor ongeveer 81,5%

van de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering (zie Figuur 2).

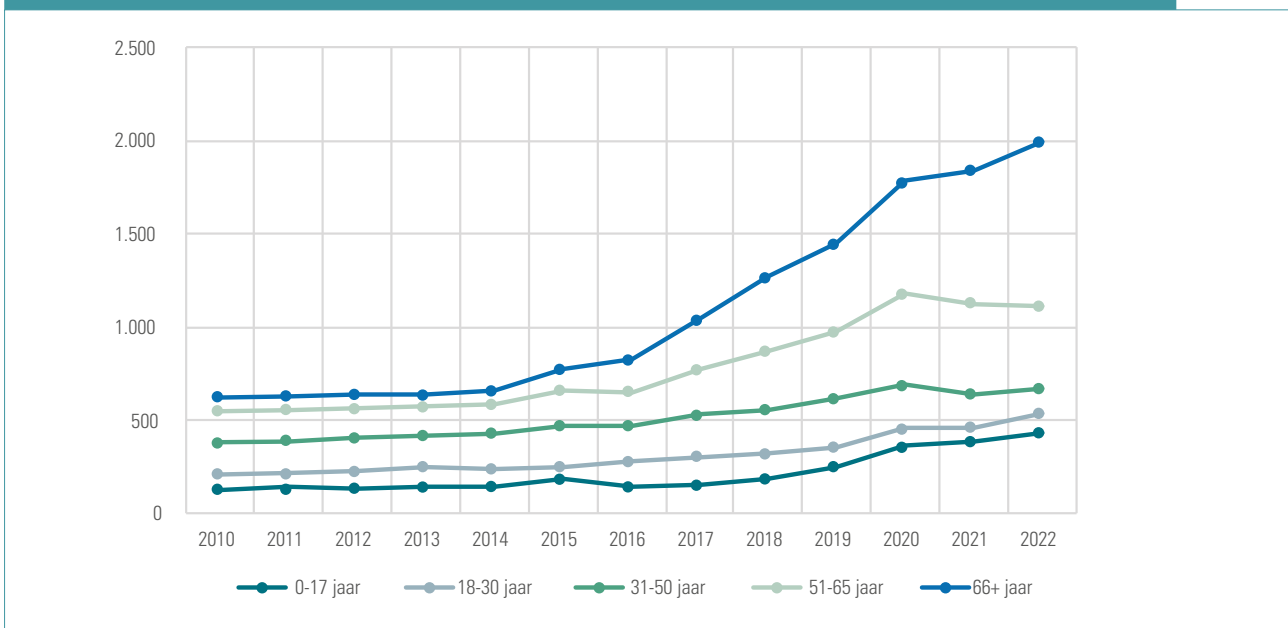
De analyse van de gemiddelde jaarlijkse kosten voor de verplichte ziekteverzekering per patiënt en per leeftijdscategorie toont dat behandelingen voor personen van 50 jaar en ouder het duurst zijn per individu (meer dan 1.500 euro per patiënt in 2022) in vergelijking met de andere leeftijdscategorieën.

Als we kijken naar de evolutie van deze gemiddelde jaarlijkse ZIV-kosten per patiënt en per leeftijdscategorie, zien we dat het vanaf 2015 is dat de stijging van deze kosten vooral patiënten ouder dan 50 jaar betreft (zie Figuur 3). De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt van 51 jaar en ouder zijn gestegen van 587 euro in 2010 tot 1.627 euro in 2022. De stijging is nog meer uitgesproken voor patiënten vanaf 66 jaar. Dit kan worden verklaard door het feit dat de duurste moleculen ten laste van de verplichte ziekteverze-

**Figuur 2: Aandeel van de ZIV-uitgaven en het aantal patiënten per leeftijdscategorie in 2010, 2019 en 2022 (Bron: CM-gegevens)**



**Figuur 3: Evolutie van de gemiddelde ZIV-kost per patiënt van 2010 tot 2022 per leeftijdsgroep (Bron: CM-gegevens)**



kering, zoals *pembrolizumab*, *tafamidis*, *daratumumab* en *aflibercept*, veel vaker worden voorgeschreven voor personen van 66 jaar en ouder, en dat het aantal gebruikers elk jaar aanzienlijk toeneemt (zie punt 3.3).

Als we de evolutie van het aantal patiënten per leeftijdsgroep analyseren, zien we dat het aantal patiënten vooral sterk toeneemt in de leeftijdsgroepen van 51 jaar en ouder. Over de periode 2010-2022 zien we een groei van 64% voor de leeftijdsgroep van 66 jaar en ouder en van 40% voor de leeftijdsgroep 51-65 jaar. Voor de andere leeftijdsgroepen varieert die groei tussen 10% (18-30) en 12% (0-17). In de periode 2019-2022 maakte het aantal patiënten van 66 jaar en ouder een aanzienlijke sprong voorwaarts, met ongeveer 40.050 patiënten meer dan in 2019, wat neerkomt op een groei van 11% en dit ondanks de COVID-19-periode. Voor de leeftijdsgroep 51-65 jaar is de groei 4%, en voor de rest tussen 3% (0-17 jaar) en -3% (18-30 jaar).

De toename van het aantal patiënten en de zeer hoge kosten voor geneesmiddelen bij ouderen kunnen worden verklaard door de aanwezigheid van ernstige en vaak chronische ziekten, die vaker voorkomen naarmate men ouder

wordt. Naarmate we ouder worden, is het risico immers groot dat we ziekten zoals kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, artrose en netvliesaanandoeningen, die op lange termijn allemaal een duurdere behandeling vereisen, cumuleren (RTBF, 2022).

### 3.2. Evolutie van de ZIV-uitgaven volgens therapeutische klasse

De *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC<sup>2</sup>)*-classificatie op het tweede niveau (ATC2) maakt een onderscheid tussen verschillende groepen geneesmiddelen op basis van hun therapeutische eigenschappen.

De resultaten van onze analyse volgens therapeutische klasse tonen dat de top 10 therapeutische groepen met de hoogste ZIV-uitgaven goed is voor 90,6% van de totale ZIV-uitgaven van alle geanalyseerde groepen, in 2022 was dit 1.227,6 miljoen euro (zie Tabel 2). Vergeleken met de top 10 therapeutische groepen in 2019 (Lebbe & Ntahonganyira, 2021) zijn er drie nieuwe therapeutische groepen in de top 10 binnengekomen: **overige middelen werkzaam op**

**Tabel 2: Top 10 therapeutische groepen (ATC2-niveau) volgens ZIV-uitgaven in 2022 (Bron: CM-gegevens)**

Therapeutische groep	% van de totale bruto ZIV-uitgaven	Aantal gebruikers	ZIV-uitgaven, in euro	Bedrag ten laste van de patiënt, in euro	% van de totale uitgaven in de top 10 therapeutische groepen
Antineoplastische middelen (L01)	50,3%	34.952	681.846.996	102.825	55,5%
Immunosuppressiva (L04)	12,4%	12.045	167.665.333	1.631.327	13,7%
Overige middelen werkzaam op het centraal zenuwstelsel (N07)	6,6%	1.224	89.469.435	22.184	7,3%
Endocriene therapie (L02)	5,2%	4.607	70.221.932	1.212	5,7%
Middelen voor oogheelkundig gebruik (S01)	3,9%	71.958	52.395.522	1.067.342	4,3%
Overige middelen voor het ademhalingsstelsel (R07)	3,6%	420	48.601.410	0	4,0%
Sera en immunoglobulinen (J06)	3,4%	6.032	46.127.403	30.072	3,8%
Overige preparaten i.v.m. met maagdarmkanaal en stofwisseling (A16)	2,0%	145	26.923.971	255	2,2%
Middelen bij anemie (B03)	1,8%	24.163	24.134.642	581.396	2,0%
Antihemorragica (B02)	1,5%	16.191	20.232.425	24.665	1,6%
<b>Totaal</b>	<b>90,6%</b>		<b>1.227.619.069</b>		<b>100,0%</b>

2 ATC klasseert de geneesmiddelen op vijf niveaus: het eerste niveau of ATC1 klasseert de geneesmiddelen volgens het orgaan waarop ze inwerken, het tweede niveau of ATC2 klasseert de geneesmiddelen volgens de voornaamste therapeutische eigenschappen, het derde en vierde niveau of ATC3 en ATC4, stemmen overeen met chemische, farmacologische of therapeutische subgroepen en op het vijfde en laatste niveau of ATC5 worden de geneesmiddelen geklasseerd volgens een specifiek chemisch bestanddeel.



**het centraal zenuwstelsel (N07), overige middelen voor het ademhalingsstelsel (R07) en antihemorrhagica (B02).** De drie klassen die in 2019 in de top 10 stonden en in 2022 niet meer in de top 10 staan, zijn: **antivirale middelen voor systemisch gebruik (J05), immunostimulantia (L03) en overige middelen voor aandoeningen van het spier- en skeletstelsel.**

### 3.2.1. De zwaargewichten: antitumorale geneesmiddelen en immunosuppressiva

In de top 10 van de therapeutische groepen met de hoogste ZIV-uitgaven, blijven twee therapeutische groepen er bovenuit steken: antineoplastische middelen, ook bekend als antitumorale middelen (L01) (681,8 miljoen euro) en de immunosuppressiva (L04) (167,6 miljoen euro). Samen vertegenwoordigen deze twee geneesmiddelenklassen ongeveer 62,4% (849,5 miljoen euro) van de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor CM-patiënten die ambulant in het ziekenhuis worden behandeld.

In 2022 ging de helft van de ZIV-uitgaven (50,3%) naar geneesmiddelen die gebruikt worden in de oncologie, **antitumorale geneesmiddelen (L01)**. In 2010 bedroeg hun relatieve aandeel slechts 35%. Het aantal patiënten is gestegen van 24.442 in 2010 tot 34.952 in 2022, een toename met 71% in dertien jaar.

In 2022 is 88% van deze gebruikers van antitumorale geneesmiddelen 51 jaar of ouder, en vertegenwoordigen hun voorschriften 92% van de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering. In 2010 was hun aandeel (84%) evenredig met het aandeel in de ZIV-uitgaven (84%). Dit verschil tussen 2010 en 2022 wordt verklaard door de kosten van nieuwe moleculen die sinds kort worden terugbetaald en die erg duur zijn. Zo kost alleen al *pembrolizumab*, dat onder de naam Keytruda® op de markt wordt gebracht en sinds 2016 wordt terugbetaald, in 2022 aan de verplichte ziekteverzekering 154 miljoen euro.

Bij de antitumorale geneesmiddelen (L01) wegen vijf belangrijke moleculen stevig door in de ZIV-uitgaven in deze klasse in 2022. Dit zijn *pembrolizumab* (23%), *daratumumab* (10%), *nivolumab* (7%), *ibrutinib* (6%) en *palbociclib* (5%). *Nivolumab* en *pembrolizumab* zijn geneesmiddelen die behoren tot de immunotherapie en worden gebruikt voor de behandeling van verschillende soorten kanker. *Palbociclib* wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van borstkanker, *daratumumab* voor de behandeling van multipel myeloom (een vorm van beenmergkanker) en *ibrutinib* voor bepaalde vormen van bloedkanker. Deze

moleculen worden pas sinds kort terugbetaald in België: *ibrutinib* (in 2015), *pembrolizumab* (in 2016), *nivolumab* (in 2016), *palbociclib* (in 2017) en *daratumumab* (in 2017).

Gezien het feit dat deze antitumorale geneesmiddelen worden gebruikt bij de behandeling van kankers en dat het risico op kanker toeneemt met de leeftijd, verklaart dit grotendeels de stijging in de ZIV-kosten voor patiënten ouder dan 50 jaar sinds 2015 die we eerder vaststelden (zie Figuur 3). Zo was 93% van de ZIV-uitgaven voor *pembrolizumab* bestemd voor de behandeling van personen ouder dan 50 jaar.

**De immunosuppressiva (L04)** komen met 12,4% van de uitgaven in 2022 op de tweede plaats wat betreft de hoogte van de ZIV-uitgaven (zie Tabel 2). Immunosuppressiva (L04) zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis, psoriasis, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, maar ook voor de behandeling van hematologische ziekten.

De uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor deze groep zijn in de periode 2010-2022 gestegen van 62,4 miljoen euro naar 167,6 miljoen euro (+169%). In dezelfde periode is het aantal behandelde patiënten meer dan verdrievoudigd (van 4.614 in 2010 tot 12.045 in 2022 (+ 161%)).

In deze klasse waren *lenalidomide* (23%), *infliximab* (15%), *vedolizumab* (14%) en *ocrelizumab* (10%) de moleculen met de hoogste uitgaven in 2022. Van deze vier moleculen zijn *vedolizumab* en *ocrelizumab* het meest recent opgenomen in de terugbetaling (respectievelijk in 2015 en in 2019). Sinds 2022 zijn goedkopere generische geneesmiddelen voor *lenalidomide* beschikbaar op de Belgische markt. Het aandeel van de immunosuppressiva in de totale uitgaven is daardoor gedaald van 16% in 2019 naar 12% in 2022.

### 3.2.2. Andere geneesmiddelenklassen in de top 10 van therapeutische klassen

In 2022 wordt de derde plaats voor het eerst ingenomen door de groep '**overige middelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel' (N07)** (zie Figuur 4). ATC2 klasse N07 omvat geneesmiddelen die gebruikt worden voor een breed scala van aandoeningen van het zenuwstelsel, zoals duizeligheid, verslavingsstoornissen, amyloïdose, enz. De uitgaven voor deze klasse zijn gestegen van 0,2 miljoen euro in 2010 naar 89,5 miljoen euro in 2022. Deze sterke stijging houdt verband met de terugbetaling van een nieuwe molecule in 2021, *tafamidis* (86,4 miljoen euro in 2022 voor

705 patiënten), die wordt gebruikt voor de behandeling van transthyretine amyloïdose met cardiomyopathie, een potentieel dodelijke ziekte.

De geneesmiddelen voor **endocriene therapie (L02)** vormen een andere uitgavenpost die blijft stijgen. Deze klasse omvat bijvoorbeeld geneesmiddelen voor groeistoornissen en geneesmiddelen voor bepaalde vormen van kanker. In 2022 waren deze geneesmiddelen goed voor 70,2 miljoen euro aan uitgaven en kregen 4.607 CM-leden ten minste één keer een terugbetaald geneesmiddel uit deze groep toegediend. De stijging van de ZIV-uitgaven in deze klasse is voornamelijk te wijten aan de kosten van drie moleculen: *enzalutamide* (35%), *apalutamide* (29%) en *abiraterone* (32%). Het zijn alle drie geneesmiddelen voor prostaatkanker en twee ervan worden terugbetaald op basis van een overeenkomst tussen de minister en de betrokken bedrijven. *Apalutamide* wordt terugbetaald sinds 2021.

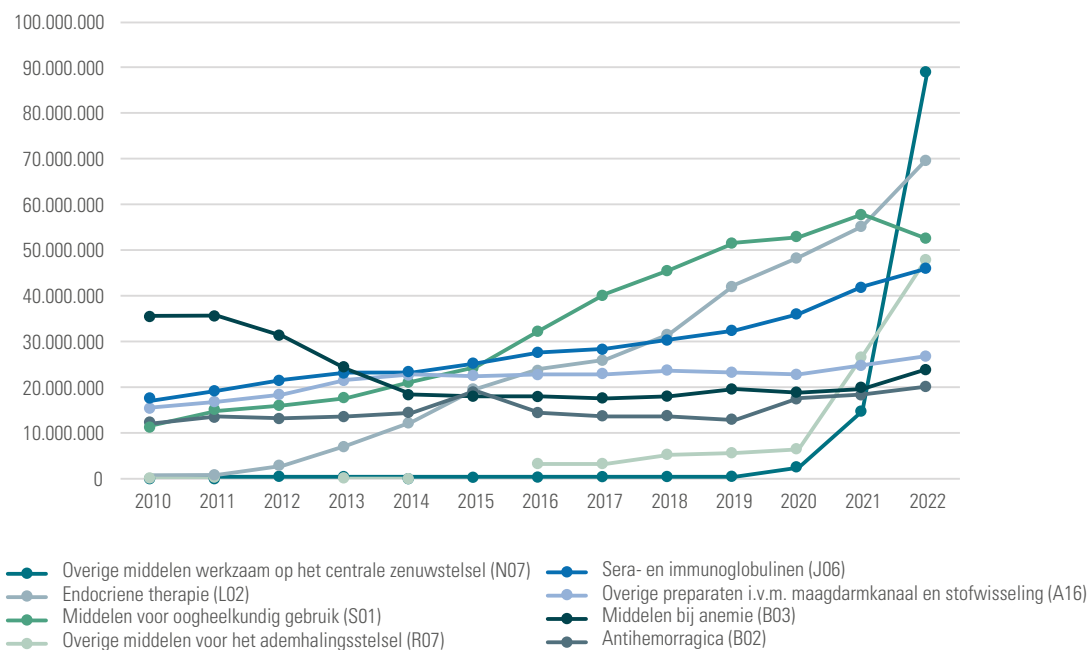
Op de vijfde plaats staat de klasse van de **middelen voor oogheelkundig gebruik (S01)**. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van maculadegeneratie, een oogafwijking die leidt tot progressief gezichtsverlies. De resultaten van onze analyse tonen dat de ZIV-uit-

gaven voor deze klasse in dertien jaar tijd meer dan verviervoudigd zijn, van 12 miljoen euro in 2010 tot 52,3 miljoen euro in 2022. Het aantal behandelde patiënten daarentegen is in dezelfde periode van dertien jaar met slechts 51% gestegen.

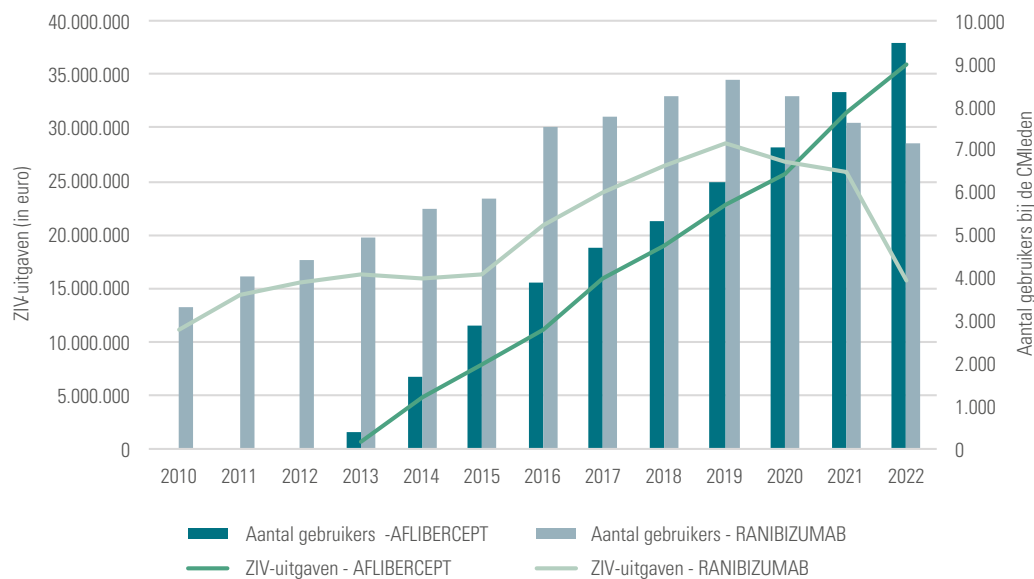
In 2022 heeft 99% van de 52,3 miljoen euro aan uitgaven voor deze therapeutische klasse betrekking op slechts twee moleculen: *ranibizumab* (30%) (terugbetaald sinds 2007) en *aflibercept* (69%) (terugbetaald sinds 2013), beide remmers van de vasculaire endotheel groeifactor (*Vascular endothelial growth factor, VEGF*) (CBIP) (CBIP, 2023). In 2022 hebben in totaal 71.958 CM-leden ten minste één keer een geneesmiddel uit deze klasse gebruikt.

Wanneer we de ontwikkelingscurve voor deze klasse analyseren, krijgen we de indruk dat de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering zich sinds 2019 lijken te stabiliseren. In werkelijkheid daalde het aantal gebruikers van *ranibizumab* tussen 2019 en 2022 met 17% en de uitgaven met 45%, terwijl het aantal patiënten en de uitgaven voor *aflibercept* met respectievelijk 52% en 58% stegen (zie Figuur 5).

**Figuur 4: Evolutie van de andere klassen in de top 10 therapeutische groepen volgens de ZIV-uitgaven in 2022 (Bron: CM-gegevens)**



**Figuur 5: Groei van het aantal gebruikers en de ZIV-uitgaven voor ranibizumab en aflibercept van 2010 tot 2022 (Bron: CM-gegevens)**



De daling voor *ranibizumab* wordt verklaard door het feit dat Lucentis® (de merknaam voor *ranibizumab*), waarvoor sinds 2014 een vertrouwelijke overeenkomst gold, in 2021 geen verlenging van de vertrouwelijke overeenkomst heeft gekregen. Als gevolg daarvan is de prijs gedaald. De marketing van het bedrijf heeft zich vervolgens gericht op hun nieuwe geneesmiddel *brolocizumab*, dat net als *ranibizumab* en *aflibercept* ook een VEGF-remmer (vaatgroei-remmer) is. De daling van het aantal Lucentis®-gebruikers zou te maken hebben met het feit dat de nieuwe cohorte op *aflibercept* zou zijn overgestapt, dat onder de naam Eylea® op de markt wordt gebracht en nog onder contract staat. *Brolocizumab* is sinds januari 2021 op de Europese markt, maar wordt in België (nog) niet terugbetaald.

De uitgaven voor **sera en immunoglobulinen (J06)** stijgen ook, van 17 miljoen euro in 2010 tot 46 miljoen in 2022. Dit zijn speciale geneesmiddelen. Het zijn concentraten van antilichamen die worden gewonnen uit bloedplasma afkomstig uit bloeddonaties en worden gebruikt om vaak zeldzame en soms zeer ernstige aandoeningen te behandelen. De productie ervan is afhankelijk van en beperkt door wat er bij donoren kan worden ingezameld. Het toenemende gebruik van deze geneesmiddelen leidt tot een tekort op de markt, wat dan op zijn beurt weer de prijs ervan opdrijft.

Er werd ook een sterke stijging waargenomen van de uitgaven (van 3,07 miljoen euro voor 15 gebruikers in 2016 tot 48,6 miljoen euro in 2022) voor de groep 'overige middelen

**voor het ademhalingsstelsel' (R07)**, met name na de komst in 2016, 2021 en 2022 van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van mucoviscidose (48,6 miljoen, euro, dit is bijna alle uitgaven voor deze klasse): *ivacaftor* (39%) en gecombineerde producten in tweevoudige therapie *ivacaftor/tezacaftor* (38%), *ivacaftor/lumacaftor* (13%) of drievoudige therapie, *ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor* (9%). Het gaat om dure geneesmiddelen, met gemiddelde jaarlijkse kosten voor de verplichte ziekteverzekering tussen 13.000 en 177.000 euro per patiënt. In 2022 ontvingen 420 CM-leden ten minste één terugbetaling voor een geneesmiddel uit deze klasse.

Op de tiende plaats staat de klasse van de **antihemorragica (B02)**, een nieuwkomer in de top 10 van de therapeutische groepen met de hoogste uitgaven. De uitgaven voor deze klasse zijn gestegen van 12,9 miljoen euro in 2019 naar 20,2 miljoen in 2022, een stijging van 57%. Deze stijging van de uitgaven voor deze klasse kan verklaard worden door de komst van twee nieuwe geneesmiddelen (*emicizumab*, 42% en *avatrombopag*, 2%), die sinds kort worden terugbetaald en goed zijn voor 44% van de uitgaven in deze klasse. *Emicizumab* (8 miljoen euro in 2022) wordt terugbetaald sinds 2020 en *avatrombopag* (0,356 miljoen euro) sinds 2021. *Emicizumab* is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat wordt gebruikt om factor VIII-deficiëntie bij hemofilie A te compenseren. Het bootst de activiteit na van factor VIII (CBIP, 2023). Factor VIII is een eiwit dat nodig is voor een normale bloedstolling.

Samengevat, sinds 2020 wordt meer dan de helft van de uitgaven van de verplichte ziekteverzekering besteed aan antitumorale middelen (L01). De uitgaven voor deze geneesmiddelen nemen elk jaar toe (een groei van 427% in 13 jaar). Deze jaarlijkse stijging kan te wijten zijn aan verschillende factoren, zoals:

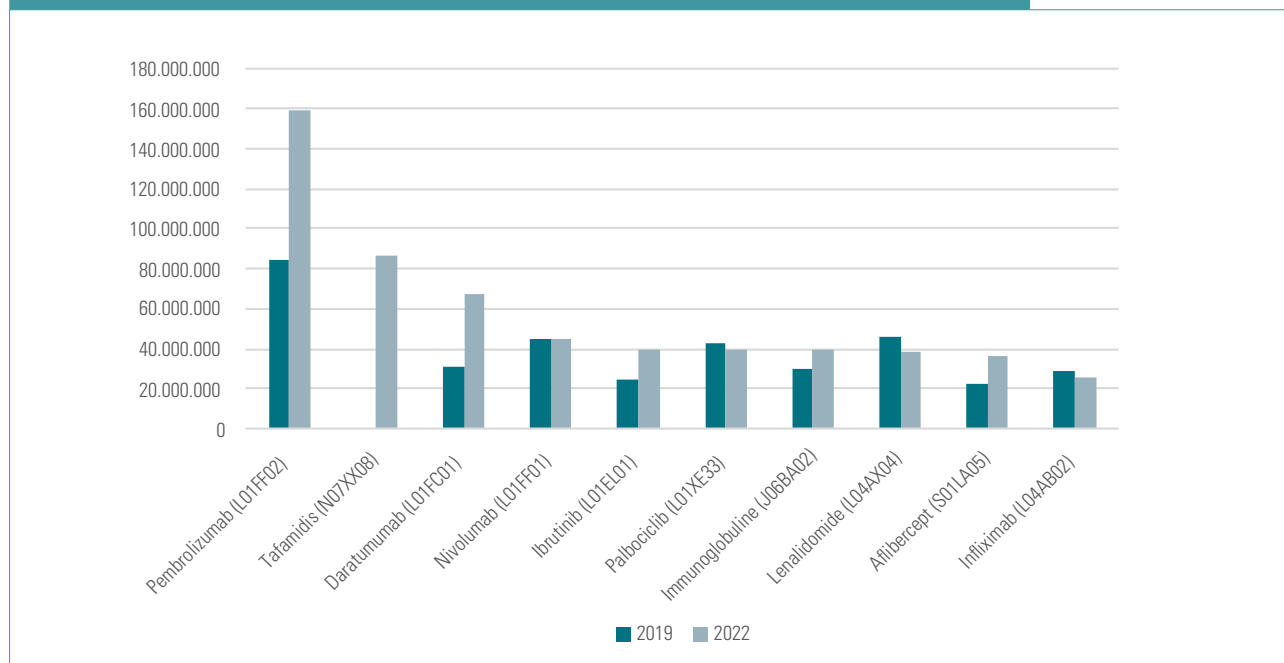
- nieuwe geneesmiddelen die vaak tegen hoge kosten op de markt worden gebracht en terugbetaald worden via een vertrouwelijke overeenkomst tussen de minister en het farmaceutische bedrijf;
- de uitbreiding van indicaties voor geneesmiddelen. Soms worden de goedgekeurde indicaties voor geneesmiddelen (antitumorale middelen) geleidelijk uitgebreid met nieuwe soorten ziekten of kanker, of stadia van de ziekte die voorheen niet werden gedekt. Dit is bijvoorbeeld het geval voor Keytruda® dat eerst terugbetaald werd voor de behandeling van huidkanker. Vervolgens zijn verschillende indicaties toegevoegd, zoals de behandeling van borstkanker, baarmoederhalskanker, blaaskanker, slokdarmkanker, enz.

We moeten ook wijzen op de komst op de markt van nieuwe, zeer dure geneesmiddelen (*tafamidis, ivacaftor, emicizumab*) die recent werden goedgekeurd voor terugbetaling en die de therapeutische klassen waartoe ze behoren naar de top 10 hebben gestuurd van de therapeutische groepen met de hoogste ZIV-uitgaven.

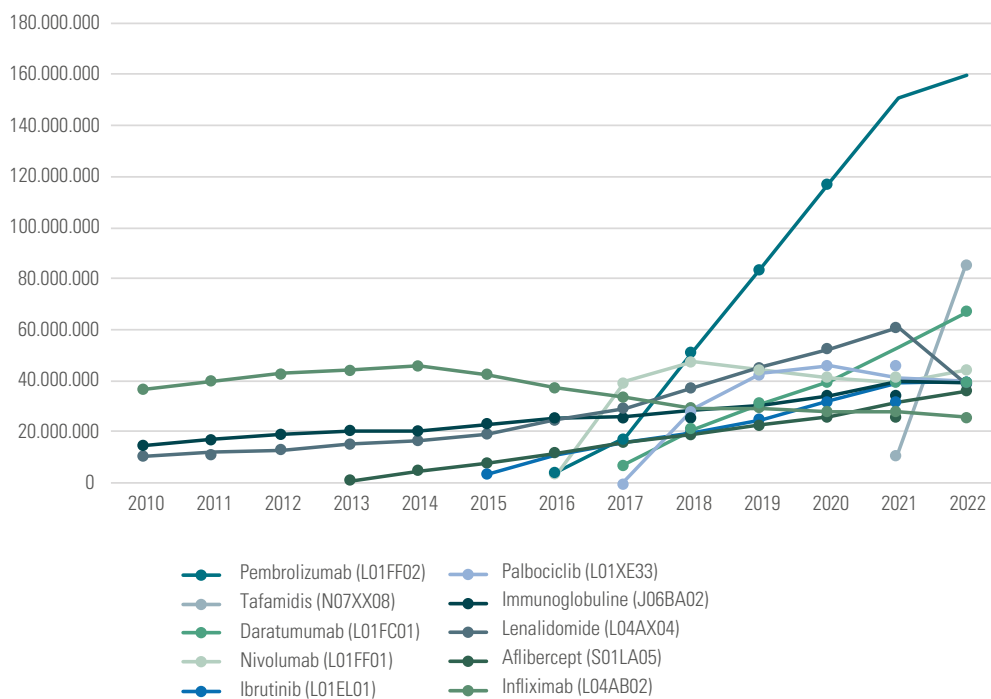
### 3.3. Top 10 van de duurste werkzame stoffen (ATC5-niveau)

Om de moleculen te identificeren die aan de basis liggen van de stijging van de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering, analyseren we de uitgaven op het niveau van de ATC5-klasse, met andere woorden op het niveau van het werkzame bestanddeel of de combinatie van werkzame bestanddelen (moleculen). We stellen vast dat in 2022 43% van de bruto-uitgaven voor farmaceutische specialiteiten die ambulant worden verstrekt in ziekenhuizen (het gaat om 576,4 miljoen euro op een totaal van 1.355,4 miljoen euro) werd besteed aan tien geneesmiddelen (zie Figuur 6).

**Figuur 6: Top 10 van de moleculen met de hoogste ZIV-uitgaven in 2022**  
(Bron: CM-gegevens)



**Figuur 7: Evolutie van de ZIV-uitgaven voor de top 10 moleculen over de periode 2010-2022 (Bron: CM-gegevens)**



Zoals te zien is in figuren 6 en 7, behoren vijf moleculen van deze top 10 tot de klasse van de antitumorale middelen (L01): *pembrolizumab*, *nivolumab*, *palbociclib*, *daratumumab* en *ibrutinib*. De uitgaven voor deze vijf moleculen zijn samen goed voor 350 miljoen euro, of 61% van de uitgaven voor de top 10, en 51% van de uitgaven voor alle antitumorale middelen (L01) in de geanalyseerde sector (681,8 miljoen euro).

De uitgaven voor *lenalidomide* en *infliximab* zijn nu nog goed voor slechts 39% (64,5 miljoen euro) van de uitgaven voor de klasse van immunosuppressiva (L04) (167,6 miljoen euro). In 2019 bedroeg dit aandeel nog 44%. Deze daling wordt verklaard door de komst van generische geneesmiddelen (*lenalidomide*) en het gebruik van biosimilars (*infliximab*), die hebben geleid tot een verlaging van de kosten voor deze moleculen (zie punt 3.5).

Een nieuw geneesmiddel, *tafamidis*, is doorgedrongen tot de top 10 van hoogste ZIV-uitgaven. Dit geneesmiddel wordt pas sinds 2021 terugbetaald. Het behoort tot de klasse van de overige middelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel (N07). De uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering (86,4 miljoen euro) voor deze molecule vertegenwoordigen 96,6% van de ZIV-uitgaven voor de klasse N07.

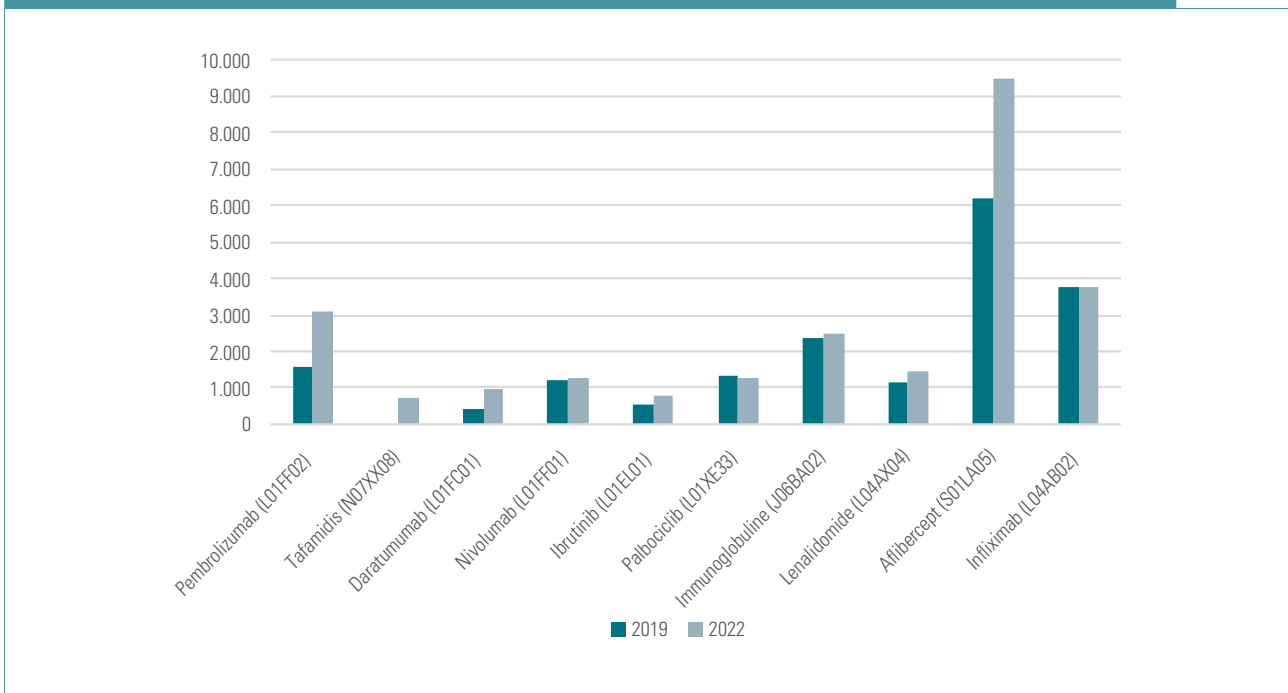
Tot slot werd in 2022 35,9 miljoen euro uitgegeven aan de molecule *aflibercept*. Dit bedrag stemt overeen met 68,5% van de uitgaven in de klasse middelen voor oogheelkundig gebruik (S01) (52,3 miljoen euro).

Voor de meeste geneesmiddelen van de top 10 kan geen eigen bijdrage (remgeld) aan de patiënt worden aangerekend, behalve voor *infliximab* en *aflibercept*. Voor deze twee geneesmiddelen was de eigen bijdrage van de CM-patiënten ongeveer 1,7 miljoen euro.

In 2022 is het aantal patiënten dat wordt behandeld met ten minste één van deze tien moleculen licht gestegen ten opzichte van 2019 (zie Figuur 8). In totaal werden in 2022 24.161 CM-leden behandeld met minstens één geneesmiddel uit deze top 10 van duurste moleculen voor de ziekteverzekering, vergeleken met 17.865 in 2019. Dit is een toename met 14%.

In 2022 varieerde de gemiddelde jaarlijkse ZIV-kost per patiënt voor de moleculen in deze top 10 van ongeveer 122.600 euro (voor *tafamidis*) tot 3.700 euro (voor *aflibercept*). Voor de meeste van deze moleculen neemt deze gemiddelde jaarlijkse kost per patiënt toe. In de periode 2019-2022 stegen de gemiddelde jaarlijkse kosten van de drie moleculen *ibrutinib* (L01EL01), *immunoglobuline*

**Figuur 8: Aantal patiënten behandeld met minstens één van de moleculen uit de top 10 volgens de ZIV-uitgaven in 2022 (Bron: CM-gegevens)**



(J06BA02) en *aflibercept* (S01LA05) met respectievelijk 11%, 24% en 4%.

We willen er ook op wijzen dat in 2022 acht van deze tien geneesmiddelen tijdelijk werden terugbetaald via een overeenkomst tussen de minister en het farmaceutisch bedrijf. Dit betekent dat de uitgaven voor deze moleculen in 2022 niet overeenkomen met de werkelijke kost voor de verplichte ziekteverzekering. Een deel van de uitgaven wordt immers teruggestort, afhankelijk van de bepaling van de vertrouwelijke overeenkomst. Zes van deze acht geneesmiddelen zijn pas sinds 2015 in de ziekteverzekering opgenomen (zie Figuur 7). Het gaat om: *ibrutinib*, *nivolumab*, *pembrolizumab*, *palbociclib*, *daratumumab* en *tafamidis*.

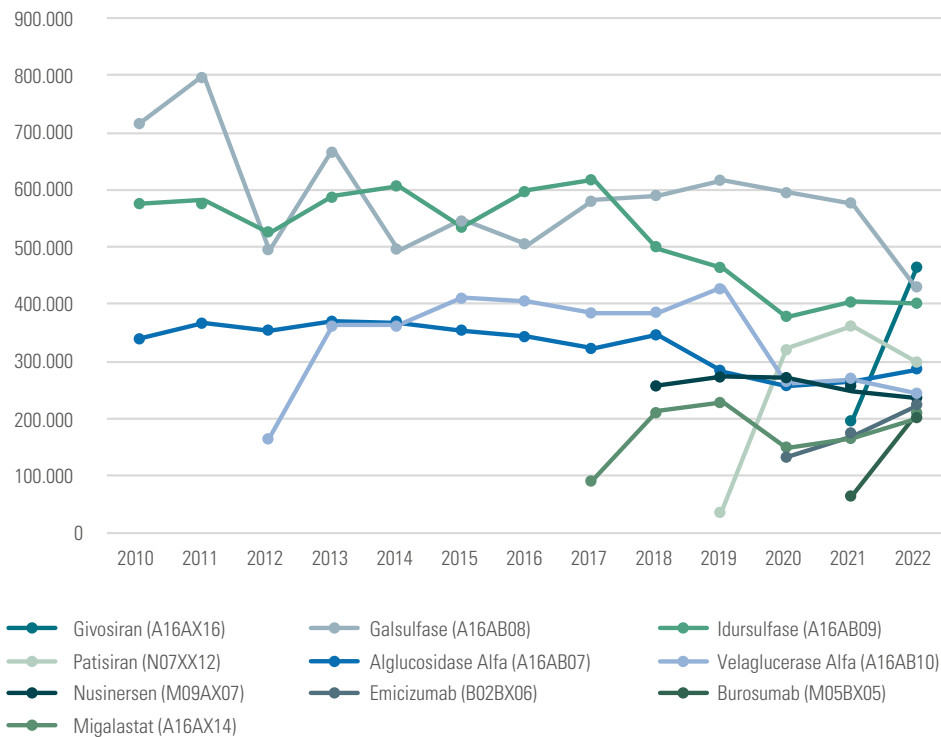
### 3.4. Top 10 van de werkzame stoffen met de hoogste gemiddelde ZIV-kost per patiënt

Hiervoor belichtten we de tien geneesmiddelen (moleculen) met de hoogste bruto ZIV-kost en die een invloed hebben op de stijging van de uitgaven voor de ziekteverzekering in het algemeen. Nochtans gaat het hier niet noodzakelijk om de hoogste gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt (tus-

sen 3.700 en 122.600 euro per patiënt in 2022). Als we de geneesmiddelen rangschikken op basis van de gemiddelde jaarlijkse kost per patiënt, komen we tot een heel andere top 10 (zie Figuur 9). We zien in figuur 9 inderdaad dat geen enkel van de duurste geneesmiddelen per patiënt per jaar voorkomt in de eerder besproken top 10 van de geneesmiddelen met de hoogste ZIV-uitgaven. Het gaat om zeer dure moleculen die slechts door een zeer beperkte groep patiënten worden gebruikt: in 2022 ging het in totaal over 169 CM-leden met een gemiddelde kostprijs per patiënt per jaar tussen 200.000 en 463.000 euro. We hebben het hier over de kost van de behandeling per jaar, niet over de kost van de volledige behandeling per patiënt. In 2022 vertegenwoordigen de uitgaven voor deze tien duurste geneesmiddelen per patiënt 3% van de totale uitgaven in de ambulante ziekenhuissector. In 2019 waren ze goed voor 5%.

In vergelijking met de top 10 van 2019 hebben vier nieuwe moleculen hun intrede gedaan in de top 10 van de duurste geneesmiddelen per patiënt. Het gaat om *givosiran*, *patisiran*, *emicizumab* en *burosumab*, vier nieuwe moleculen, die pas sinds kort door de verplichte ziekteverzekering worden terugbetaald (tussen 2019 en 2021).

**Figuur 9: Evolutie van de ZIV-uitgaven voor de top 10 van de moleculen, volgens gemiddelde kost per patiënt, tussen 2010 en 2022 (Bron: CM-gegevens)**



Negen van deze tien moleculen zijn geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van bepaalde aangeboren stofwisselingsziekten en zeldzame ziekten. De tiende molecule, *emicuzumab*, is een geneesmiddel dat is aangewezen om bloedingen te voorkomen of te verminderen bij patiënten met hemofilie A (een erfelijke bloedingsstoornis door de afwezigheid van factor VIII, een eiwit dat nodig is voor een normale bloedstolling) (BCFI).

Voor geen enkel van deze geneesmiddelen wordt een persoonlijk aandeel ten laste van de patiënt gelegd. Het zijn allemaal weesgeneesmiddelen (zie kader) voor de behandeling van zeldzame ziekten, met uitzondering van *emicuzumab* en *burosumab*. Vijf moleculen van deze top 10 (*givosiran*, *nusinersen*, *patisiran*, *burosumab*, *emicuzumab*) worden tijdelijk terugbetaald op basis van een overeenkomst tussen de minister en het farmaceutisch bedrijf. In tegenstelling tot de top 10 volgens de hoogste ZIV-uit-

## ✘ Weesgeneesmiddelen en College van Artsen voor een weesgeneesmiddel

Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van zeldzame ziekten en die als dusdanig erkend zijn door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). Een zeldzame ziekte is een levensbedreigende en/of ernstige en chronische aandoening die niet meer dan 5 personen op 10.000 treft. Gezien enerzijds de hoge prijs van weesgeneesmiddelen en anderzijds de vaak beperkte therapeutische evidentie, is de terugbetaling van deze geneesmiddelen vanuit de Belgische solidariteit in het kader van de verplichte ziekteverzekering vaak gebonden aan strikte voorwaarden en aan de goedkeuring door de adviserend arts van het ziekenfonds. Deze voorwaarden worden hoofdzakelijk bepaald op basis van gegevens van de aangeleverde klinische studies. Omdat het doorgaans gaat over weinig bekende ziekten, werden voor bepaalde specialiteiten Colleges van artsen voor weesgeneesmiddelen opgericht, samengesteld uit experts die de adviserend arts moeten helpen bij het nemen van de beslissing of de patiënt al dan niet voldoet aan de vooropgestelde voorwaarden voor terugbetaling. Al de weesgeneesmiddelen waarvoor een College van artsen bestaat, mogen enkel afgeleverd worden door de ziekenhuisapotheker.

gaven, is de evolutie van de bruto ZIV-uitgaven voor deze moleculen over de geanalyseerde periode stabiel, met uitzondering van de nieuwe moleculen (*givosiran*, *emici-zumab* en *burolumab*). Deze drie moleculen worden pas sinds kort terugbetaald en de markt moet zich nog stabiliseren (zie Figuur 9).

### 3.5. Generische geneesmiddelen en biosimilars

Een generisch geneesmiddel is gelijkwaardig aan een origineel 'klassiek' geneesmiddel dat bekend staat als het referentiegeneesmiddel, ook wel chemisch geneesmiddel genoemd. Het heeft dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stof(fen) en dezelfde farmaceutische vorm (tablet, capsule, enz.) als het chemische referentiegeneesmiddel, hoewel de samenstelling van de hulpstoffen kan verschillen (FAGG, a). Een chemisch geneesmiddel is samengesteld uit werkzame stoffen (moleculen) van chemische oorsprong, geproduceerd door middel van chemische synthese.

Een biosimilaire geneesmiddel is een biologisch geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het klinisch gelijkwaardig is aan een biologisch referentiegeneesmiddel, en is een geneesmiddel dat bestaat uit een werkzame stof die is geproduceerd uit een bron van biologische oorsprong (levende organismen, zoals levende cellen of weefsels, enz.) (FAGG, b). Biologische geneesmiddelen hebben over het algemeen een complexere structuur dan chemisch gesynthetiseerde moleculen, waardoor de structuur van de werkzame stof enige variabiliteit kan vertonen (FAGG, b). Daarom lijkt een biosimilaire geneesmiddel in alle belangrijke aspecten sterk op een biologisch geneesmiddel dat

al is goedgekeurd, maar de twee geneesmiddelen zijn niet identiek (Europees geneesmiddelenagentschap (EMA), 2019). Vandaar het gebruik van de term *biosimilaire*.

Biologische geneesmiddelen worden vaak gebruikt om bepaalde ernstige en chronische ziekten te behandelen, zoals diabetes, kanker en auto-immuunziekten (FAGG; RIZIV, 2018). Als gevolg hiervan zijn de uitgaven voor deze aandoeningen de afgelopen jaren gestegen na de komst op de markt van deze biologische geneesmiddelen, die erg duur zijn.

Wanneer nieuwe geneesmiddelen op de markt komen, worden ze beschermd door patenten en exclusiviteitsregels. Als gevolg van deze patenten en exclusiviteitsregels hebben ze een marktmonopolie en zijn ze dus voor een bepaald aantal jaren (meestal meer dan tien jaar) beschermd tegen concurrentie. Dit monopolie eindigt wanneer geneesmiddelen die concurreren met de originele geneesmiddelen op de markt kunnen komen. In België leidt de komst op de markt van generische geneesmiddelen (voor chemische geneesmiddelen) of biosimilars (voor biologische geneesmiddelen) tot een verlaging van de prijs van het oorspronkelijke geneesmiddel en dus een verlaging van de kosten van de betrokken moleculen (Van haecht, Lebbe, & Ntahonganyira, 2021). Bovendien werd een specifieke facturatieregeling opgelegd aan ziekenhuizen, waardoor de kost die wordt doorgerekend aan de verplichte ziekteverzekering nog lager ligt (zie kader).

Als we het voorbeeld nemen van *lenalidomide* (een chemisch geneesmiddel), dan zien we dat het aantal patiënten dat met dit geneesmiddel wordt behandeld sinds 2010 gestaag is toegenomen, van 336 patiënten in 2010 tot 1.460 patiënten in 2022, en dit na opeenvolgende uitbreidingen

#### **Facturatieregeling in het ziekenhuis voor generische geneesmiddelen, biosimilars en hun originele referentiespecialiteit**

Voor de ziekenhuizen werd een specifieke facturatieregeling voor geneesmiddelen ingevoerd. Sinds 1 juli 2013 zijn de ziekenhuizen onderworpen aan de wetgeving op de overheidsopdrachten. Als verschillende concurrenten (zoals een origineel geneesmiddel en de gelijkwaardige generieken/biosimilars) op de markt beschikbaar zijn, kunnen de ziekenhuizen de concurrentie uitspelen en zullen ze in de meeste gevallen dat geneesmiddel gebruiken dat voor hen het voordeligst is in aankoop. Met andere woorden, de aankoopprijs van het ziekenhuis kan lager zijn dan de officiële prijs die gefactureerd mag worden. Om een deel van deze onderhandelde kortingen terug ten voordele van de gemeenschap in te zetten, mogen de ziekenhuizen sinds 2017 geneesmiddelen en hun generieken/biosimilars, slechts aan 90% (sinds 1/4/2019 aan 85%) van de officiële lijstprijs of de vergoedingsbasis voor de ziekteverzekering aanrekenen.



van de indicatie voor deze molecule. De gemiddelde jaarlijkse ZIV-kost per patiënt volgt dezelfde trend tot 2021. In de periode 2010-2021 stegen deze van 31.000 naar 44.280 euro (zie Figuur 10). In 2022 keert de trend en daalt de gemiddelde jaarlijkse kost tot 26.580 euro. In 2022 komen generische geneesmiddelen van *lenalidomide* op de Belgische markt, waardoor de kosten van dit geneesmiddel gedaald zijn. De uitgaven daalden van 60,9 miljoen euro in 2021 tot 38,8 miljoen euro in 2022, terwijl toch meer patiënten werden behandeld.

Hetzelfde geldt voor het antilichaam *infliximab* (biologisch geneesmiddel). Als we de evolutie van de uitgaven voor *infliximab* over de laatste dertien jaar analyseren, zien we dat de uitgaven voor dit geneesmiddel van 2010 tot 2015 constant zijn gestegen (zie Figuur 11). Sinds 2015, het jaar waarin ten minste één biosimilar voor *infliximab* op de Belgische markt kwam, beginnen de uitgaven voor *infliximab* (42,3 miljoen euro in 2015) echter te dalen tot 25,7 miljoen in 2022, terwijl het aantal patiënten over de periode 2015-2022 met 6,5% is toegenomen. Over dezelfde periode is de gemiddelde jaarlijkse kost per patiënt gehalveerd, van 11.900 naar 6.800 euro.

De kostenverlaging voor deze twee geneesmiddelen kan dus worden verklaard door het feit dat het monopolie van de oorspronkelijke fabrikanten is afgelopen, dat concurrenten toestemming hebben gekregen om gelijkwaardige geneesmiddelen (biosimilars) of kopieën (generische geneesmiddelen) te produceren en dat de komst van deze

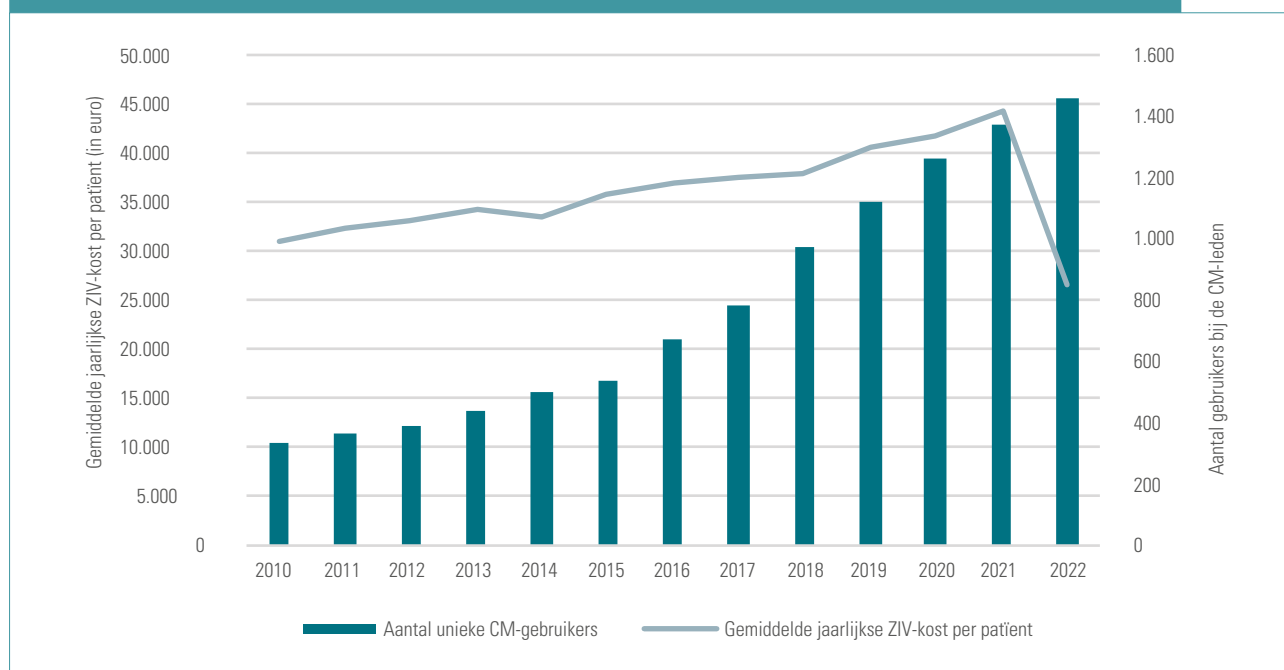
concurrenten op de Belgische markt wettelijk heeft geleid tot een verlaging van de kosten voor deze moleculen.

We stellen dus vast dat het, om de uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering onder controle te houden en budget vrij te maken voor nieuwe geneesmiddelen, belangrijk is dat er generische geneesmiddelen en biosimilars op de Belgische markt komen. Als het gebruik van een dergelijke molecule noodzakelijk is, is het belangrijk dat deze generieken en biosimilars als eerste keuze worden voorgeschreven en dat het publiek bewust wordt gemaakt van hun therapeutisch aspect en de financiële besparing die ze kunnen opleveren.

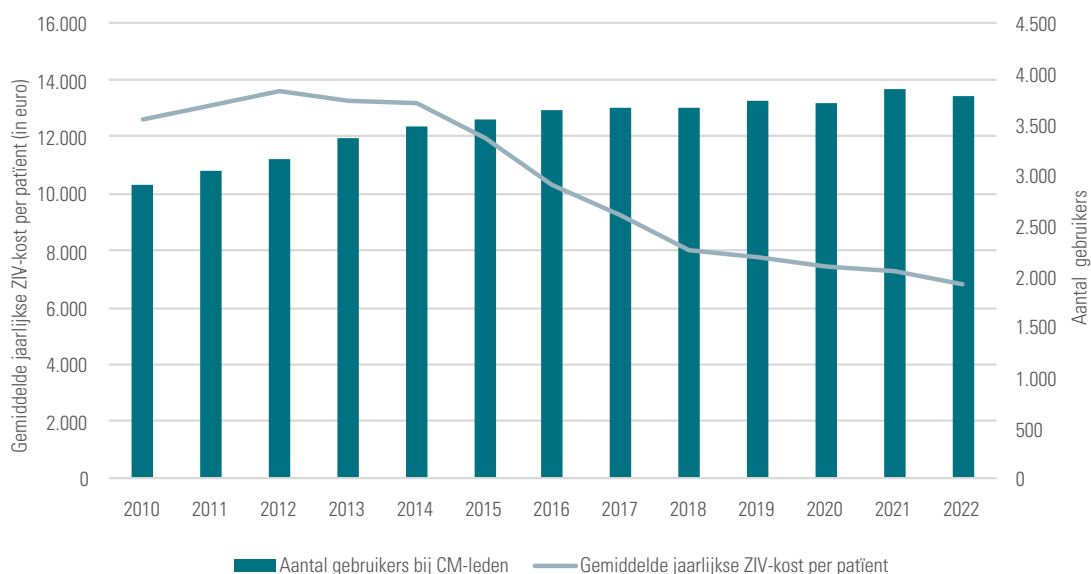
Om de evolutie in het werkelijk gebruik van generische en biosimilaire geneesmiddelen in België te beoordelen, hebben we hun marktaandeel sinds 2015 geanalyseerd. Tijdens deze analyse werden de totale bruto-uitgaven ten laste van de verplichte ziekteverzekering voor farmaceutische specialiteiten die door ziekenhuisapotheken aan ambulante patiënten worden verstrekt, opgesplitst in uitgaven voor chemische geneesmiddelen (49% in 2022) en voor biologische geneesmiddelen (51% in 2022). Voor elk segment werd vervolgens het aandeel van de generische of biosimilaire geneesmiddelen berekend.

Bij de door ziekenhuisapotheken aan ambulante patiënten verstrekte chemische geneesmiddelen is het aandeel generische geneesmiddelen in volume (uitgedrukt in

**Figuur 10: Evolutie van het aantal gebruikers en de gemiddelde jaarlijkse ZIV-kost per gebruiker van *lenalidomide* (L04AX04) van 2010 tot 2022 (Bron: CM-gegevens)**



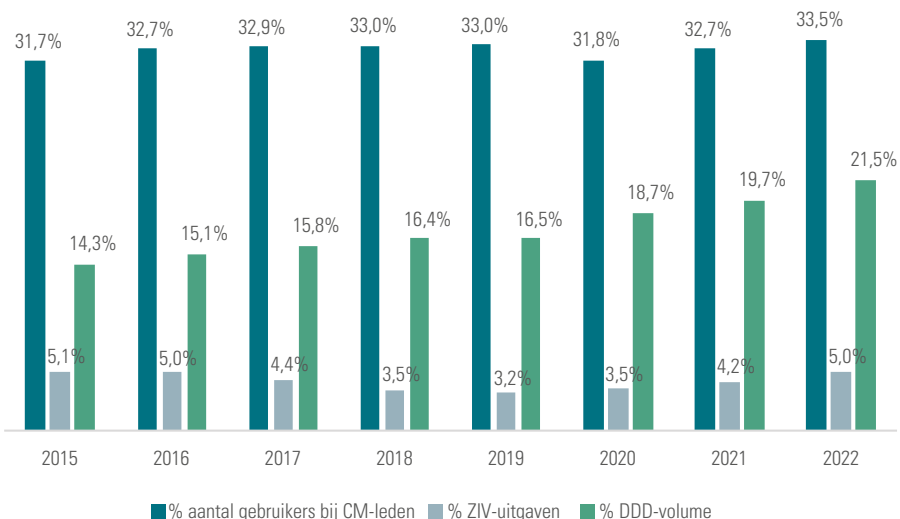
**Figuur 11: Evolutie van het aantal gebruikers en de gemiddelde jaarlijkse ZIV-kost per gebruiker van *infliximab* van 2010 tot 2022 (Bron: CM-gegevens)**



DDD<sup>3</sup>) weliswaar gestegen van 16% in 2019 naar 21% in 2022 (zie Figuur 12), maar het blijft beduidend lager dan bij de door openbare apotheken verstrekte geneesmiddelen (44% in 2019). Dit is deels te wijten aan het feit dat in de sector waarop deze studie betrekking heeft, meer gebruik

wordt gemaakt van nieuwe (en dus nog gepatenteerde) geneesmiddelen. Veel nieuwe, zeer dure geneesmiddelen worden uitsluitend in ziekenhuisapotheken verstrekt. Toch is er waarschijnlijk nog ruimte voor een toename in het gebruik van generische geneesmiddelen. Er moet ook een

**Figuur 12: Aandeel van de generische geneesmiddelen onder de chemische geneesmiddelen gebruikt in ambulante behandeling in ziekenhuizen, per jaar, 2015-2022 (Bron: CM-gegevens)**



3 De DDD (*Defined Daily Dose* of 'gemiddelde dosis per dag' in het Nederlands) is een schatting van de hoeveelheid werkzame stof die een volwassene met een lichaamsgewicht van ongeveer 70 kg per dag binnenkrijgt (als onderhoudsdosis bij chronische behandeling) wanneer het geneesmiddel wordt voorgeschreven voor de hoofdindicatie.

bijzondere aandacht worden besteed aan de beschikbaarheid van generische geneesmiddelen van deze dure moleculen die uitsluitend in ziekenhuizen worden verstrekt.

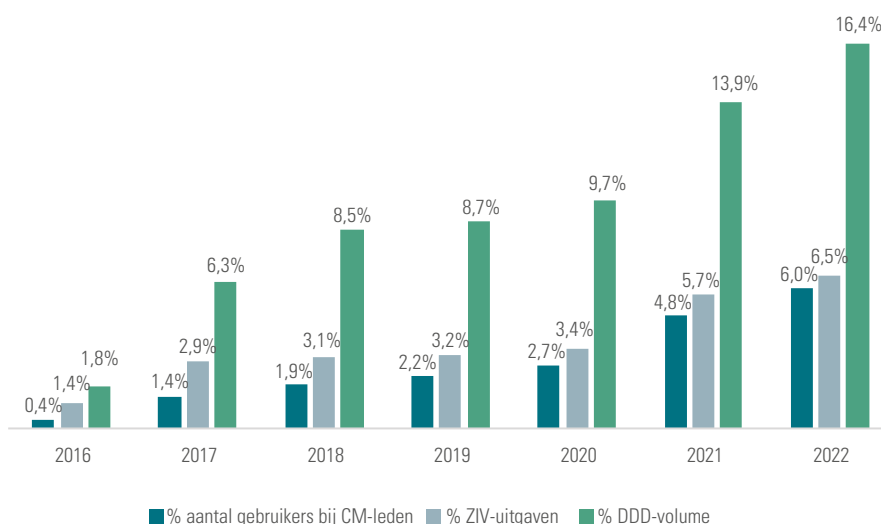
Het volumeaandeel (DDD) van de biosimilars in het biologische segment van de sector is sterk gestegen. Het bedroeg 9% in 2019 en is opgelopen tot 16% in 2022. Dit is hoger dan in de openbare apotheek (0,7% in 2019), wat een goede vooruitgang is, maar er is nog een lange weg te gaan (zie Figuur 13).

Tot de moleculen, die verantwoordelijk zijn voor de toename van het aandeel biosimilars in volume (geschat in DDD), verstrekt aan ambulante ziekenhuispatiënten behoren moleculen zoals *pegfilgrastim*, *bevacizumab* en *etanercept*,

waarvan de biosimilars sinds 2019 op de markt zijn. Naast deze nieuwe biosimilars is er een toename van het aantal voorschriften voor bestaande biosimilars, met name voor de moleculen *infiximab*, *filgrastim*, *epoëtine*, *rituximab* en *trastuzumab* (zie Tabel 3).

De komst van deze biosimilars heeft geleid tot een aanzienlijke verlaging van de ZIV-uitgaven voor de betreffende moleculen. In de periode van 2015 tot 2022 is de gemiddelde jaarlijkse kost voor de verplichte ziekteverzekering per DDD voor moleculen als *etanercept*, *rituximab*, *adalimumab*, *pegfilgrastim*, *albumine*, *bevacizumab* en *trastuzumab* met meer dan de helft gedaald en voor de andere moleculen met 20% (*enoxaparine*) tot 45% (*infiximab*) (zie Tabel 4).

**Figuur 13: Aandeel van de biosimilars in de ambulante ziekenhuisbehandeling per jaar, 2016-2022 (Bron: CM-gegevens)**



**Tabel 3: Verhouding in volume (geschat in DDD) van de biosimilaire geneesmiddelen onder de biologische geneesmiddelen, per jaar, 2015-2022 (Bron: CM-gegevens)**

Moleculen	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Adalimumab (L04AB04)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	78,5%	86,5%	74,0%	86,3%
Bevacizumab (L01FG01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,4%	87,0%	99,9%
Epoëtine (B03XA01)	0,0%	1,3%	4,6%	5,1%	4,7%	7,7%	14,9%	19,9%
Etanercept (L04AB01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	87,3%	99,0%	100,0%
Filgrastim (G-CSF) (L03AA02)	1,7%	4,6%	35,5%	62,3%	62,7%	69,6%	75,6%	84,1%
Infiximab (L04AB02)	0,6%	8,5%	31,1%	45,3%	51,0%	56,3%	70,5%	91,3%
Insuline glargine (A10AE04)	0,0%	0,0%	1,5%	0,1%	0,7%	1,0%	1,4%	1,5%
Pegfilgrastim (L03AA13)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,1%	23,2%	38,9%
Rituximab (L01FA01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	3,5%	9,3%	26,1%	29,3%
Trastuzumab (L01FD01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	3,0%	6,2%	16,2%	17,8%

**Tabel 4: Gemiddelde jaarlijkse kost per DDD van enkele biologische moleculen met biosimilars, per jaar, 2015-2022, in euro (Bron: CM-gegevens)**

Moleculen	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Evolutie 2015-2022
Etanercept (L04AB01)	37	31	28	23	19	16	14	14	-63%
Rituximab (L01FA01)	203	203	158	100	87	84	79	80	-61%
Adalimumab (L04AB04)	36	36	36	36	17	17	15	15	-60%
Pegfilgrastim (L03AA13)	59	59	59	41	38	27	25	25	-58%
Albumine (B05AA01)	130	113	112	82	57	54	56	55	-58%
Bevacizumab (L01FG01)	79	79	79	79	79	77	36	35	-56%
Trastuzumab (L01FD01)	505	495	474	442	305	263	233	230	-54%
Infliximab (L04AB02)	18	15	14	11	11	10	10	10	-45%
Insuline glargine (A10AE04)	1,5	1,4	1,2	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0	-37%
Somatropine (H01AC01)	17	17	15	12	13	12	11	11	-35%
Filgrastim (G-CSF) (L03AA02)	64	64	56	54	50	47	44	43	-32%
Epoëtine (B03XA01)	6	6	6	6	5	5	5	5	-24%
Enoxaparine (B01AB05)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,1	1,0	-20%

Terloops moet worden opgemerkt dat de meeste moleculen waarvoor biosimilars beschikbaar zijn, alleen in ziekenhuizen worden gebruikt en door ziekenhuisapothekers worden afgeleverd. Uit onze studie blijkt dat de maatregelen die de overheid heeft genomen om het gebruik van biosimilars te promoten, vooral in ziekenhuizen [bijvoorbeeld de bewustmakingscampagne van het RIZIV en het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) (FAGG; RIZIV, 2018) het akkoord om biosimilaire geneesmiddelen in België te herlanceren en de regelmatige opvolging van het voorschrijven van biosimilaire geneesmiddelen in het kader van dit akkoord (RIZIV, a), voorschrijfquota en financiële stimulansen in 2019 (Li, 2019) enz.] hun vruchten afwerpen. Er is echter is nog een weg af te leggen.

De komende jaren zullen de patenten van een aantal dure geneesmiddelen aflopen. Het is daarom belangrijk om op dit gegeven te anticiperen en de betrokken belanghebbenden en zorgverleners bewust te blijven maken, zodat ze meer van de meest efficiënte geneesmiddelen voorschrijven. Biosimilars en generische geneesmiddelen hebben hier hun plaats. Als deze geneesmiddelen (biosimilars en generieken) in België voldoende worden voorgeschreven, zal dit leiden tot een daling van de kostprijs van de betrokken moleculen en de budgettaire marge creëren die nodig is voor eventuele interessante nieuwe geneesmiddelen.

## 4. Conclusie

De bruto-uitgaven voor farmaceutische specialiteiten door de verplichte ziekteverzekering (ZIV) zijn sinds 2010 sterk gestegen. Deze stijging betreft in het bijzonder geneesmiddelen die door ziekenhuisapothekers worden verstrekt aan ambulante patiënten in het ziekenhuis. Uit een analyse van de facturatiegegevens van de CM-leden blijkt dat de ZIV-uitgaven in deze sector tussen 2010 en 2022 zijn gestegen met 227%. Ondanks de periode van de COVID-19-pandemie, zijn deze uitgaven in de periode 2019-2022 met ongeveer 39% gestegen.

Onder de geneesmiddelen die deze aanzienlijke stijging veroorzaken, zien we de antitumorale middelen (L01), die worden gebruikt om de proliferatie van kankercellen te blokkeren en kanker te vernietigen. Ze worden gevolgd door de immunosuppressiva (L04), geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, psoriasis, colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn, hematologische ziekten, enz.

Daarnaast is dezelfde trend te zien in het uitgavenpatroon ten laste van de verplichte ziekteverzekering in functie van de leeftijdscategorie van wie de geneesmiddelen voorgeschreven krijgen, en meer bepaald de 50-plussers. Dit is niet onverwacht, aangezien antitumorale geneesmiddelen worden gebruikt om kanker te behandelen en het risico op kanker toeneemt met de leeftijd.

Uit onze analyse blijkt ook dat het niet de duurste geneesmiddelen zijn in termen van gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt (tussen 200.000 en 463.000 euro in 2022) die de oorzaak zijn van deze aanzienlijke groei van de ZIV-uitgaven. In 2022 maken de uitgaven voor de tien duurste geneesmiddelen per patiënt slechts 3% uit van de totale bruto-uitgaven voor geneesmiddelen die door ziekenhuisapothekers aan ambulante patiënten worden verstrekt (tegenover 5% in 2019). Dit komt doordat deze geneesmiddelen worden gebruikt door een zeer kleine groep patiënten, met name patiënten die lijden aan zeer zeldzame ziekten. Daarom wegen ze minder zwaar op het budget.

Anderzijds zijn de tien geneesmiddelen die verantwoordelijk zijn voor de hoogste jaarlijkse uitgaven, dure geneesmiddelen (tot 112.000 euro per patiënt per jaar), die door een groot aantal patiënten worden gebruikt, met name bij de behandeling van bepaalde vormen van kanker en amyloïdose. Bovendien stijgt het aantal patiënten dat ten minste één van deze tien geneesmiddelen vergoed krijgt, elk jaar. Ter illustratie, in 2010 ontvingen 4.835 CM-leden een vergoeding voor één van deze tien geneesmiddelen, in 2022 waren dit er 24.161, een stijging van 400%.

Volgens de Stichting tegen Kanker hebben kankers bijna altijd een multifactoriële oorsprong. Bepaalde risicofactoren voor kanker zoals veroudering, celdeling en erfelijkheid zijn onvermijdelijk. Andere factoren echter, zoals onze levensstijl (verhoogd alcoholgebruik, roken, zittend leven, oestrogenen innemen, overgewicht, enz.) en omgevingsfactoren (blootstelling aan ultraviolette stralen, kanker-verwekkende stoffen, uitstoot van radongassen, enz.) die het risico op kanker kunnen beïnvloeden, kunnen echter worden vermeden. Een zittende levensstijl kan bijvoorbeeld het risico op baarmoeder-, borst- en darmkanker verhogen. Tabak is verantwoordelijk voor 30% van de sterfgevallen door kanker (Stichting tegen kanker, 2023). Niets kan de veroudering van ons lichaam tegenhouden, maar een gezonde levensstijl biedt ons kansen om in goede gezondheid te blijven leven. Vandaar de dringende noodzaak om voldoende te investeren in preventie om het risico op kanker te verminderen. Op lange termijn zou de ziekteverzekering een budget kunnen vrijmaken om andere ziekten te behandelen die verband houden met factoren die niet kunnen worden vermeden.

Het is belangrijk om te benadrukken dat, ondanks de sterke stijging van de uitgaven (+227%), voor de verplichte ziekteverzekering in een periode van 13 jaar dit minder directe gevolgen heeft gehad voor de patiënt dankzij het feit dat een groot deel van de (dure) geneesmiddelen (84% van de ZIV-uitgaven in 2022) die in onze studie zijn opgenomen voor 100% worden gedekt door de verplichte ziekteverzekering. Als er een eigen bijdrage van de patiënt wordt gevraagd, is die geplafonneerd. We merken trouwens dat over de periode 2019-2022 de eigen bijdrage zelfs daalde met 8%, terwijl de bruto ZIV-uitgaven met 39% stegen. Het is van cruciaal belang dat onze maatschappij er alles aan doet om ervoor te zorgen dat dit systeem van bescherming van patiënten, dankzij de dekking door de verplichte ziekteverzekering, blijft bestaan.

Een ander aandachtspunt ten slotte is het gebruik van generische en biosimilaire geneesmiddelen. In de sector van de farmaceutische specialiteiten die door ziekenhuisapothekers aan ambulante patiënten worden verstrekt, werd in 2022 iets meer dan de helft (51%) van het budget besteed aan biologische producten en 49% aan chemische geneesmiddelen. We merken op dat het gebruik van generische geneesmiddelen en biosimilars in de sector licht is toegenomen. Hierdoor zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt van bepaalde moleculen gehalveerd. Toch blijft het aandeel generische geneesmiddelen laag in vergelijking met de sector van de openbare apotheken. Dit kan deels worden verklaard door het feit dat op dit moment veel nieuwe geneesmiddelen waarop nog een patent rust alleen door de ziekenhuisapotheker kunnen worden afgeleverd, bijvoorbeeld: nieuwe geneesmiddelen tegen hepatitis C, nieuwe geneesmiddelen tegen mucoviscidose, weesgeneesmiddelen (ongeveer 30% van de uitgaven in 2022 tegenover 16% in 2010). Op het vlak van de chemische geneesmiddelen die in ziekenhuizen aan ambulante patiënten worden verstrekt, vertegenwoordigen de generische geneesmiddelen in 2022 21% van het volume in DDD (gemiddelde dagelijkse dosis) en 5% van de ZIV-uitgaven. Voor biologische geneesmiddelen die in ziekenhuizen aan ambulante patiënten worden verstrekt, vertegenwoordigen de biosimilars 16% van het volume in DDD en 6% van de ZIV-uitgaven. Het is van essentieel belang om een beleid te blijven steunen dat gericht is op het promoten van generische en biosimilaire geneesmiddelen, omdat het systematisch voorschrijven ervan de ziekteverzekering in staat stelt de nodige middelen vrij te maken om meer patiënten te behandelen en om te investeren in innovatieve geneesmiddelen.

## Bibliografie

- Agence européenne des médicaments. (2019). *Les médicaments biosimilaires dans l'UE. Guide d'information destiné aux professionnels de la santé*. Amsterdam. Opgehaald van [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu).
- BCFI. *Répertoire commenté des médicaments*. Opgehaald van [cbip.be](http://cbip.be) op 11/07/2023.
- FAGG. (a). *Wat is een "generisch" geneesmiddel?* Opgehaald van [fagg.be](http://fagg.be), recentste actualisering op 16/12/2020.
- FAGG. (b). *Biologische en biosimilaire geneesmiddelen*. Opgehaald van [afmps.be](http://afmps.be), recentste actualisering op 01/06/2023.
- FAGG, RIZIV. (2018, 12 11). *Communiqué de presse*. Opgehaald van [afmps.be](http://afmps.be).
- Lebbe, C., & Ntahonganyira, R.-M. (2021). Evolutie van de uitgaven voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in ziekenhuisapotheken aan ambulante patiënten. *CM-Informatie*, 285, 4-20.
- Li, V. (2019, 05 01). *Biosimilaires: «un plan d'action global est urgent»* (Pieter Boudrez). Opgehaald van [lespecialiste.be](http://lespecialiste.be).
- Neyt, M., Devos, C., Thiry, N., Silversmit, G., De Gendt, C., Van Damme, N., . . . Verleye, L. (2021). *Les médicaments innovants contre le cancer ont-ils toujours une réelle valeur ajoutée ? KCE Reports 343*. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).
- RTBF. (2022, 03 21). *Surmédication : les personnes âgées prennent en moyenne 7 médicaments par jour*. Opgehaald van [rtbf.be](http://rtbf.be).
- RIZIV. (a). *Convenant "Doorstart voor biosimilaire geneesmiddelen in België"*. Opgehaald van [RIZIV.be](http://RIZIV.be), recentste actualisering op 20/12/2018.
- RIZIV. (b). *Het remgeld voor een farmaceutische specialiteit: de maxima*. Opgehaald van [RIZIV.be](http://RIZIV.be), recentste actualisering op 19/12/2018.
- RIZIV. (c). *De lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten: de vergoedingscategorieën*. Opgehaald van [RIZIV.be](http://RIZIV.be), recentste actualisering op 07/11/2023.
- RIZIV. (2022). *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses - Rapport MORSE gegevens 2021*. Brussel: RIZIV.
- Stichting tegen Kanker. (2023). *Risques démontrés*. Récupéré sur [cancer.be](http://cancer.be): <https://www.cancer.be/risques-d-montr-s>
- Van haecht, K., Lebbe, C., & Ntahonganyira, R.-M. (2021). Analyse van het gebruik van biosimilars bij CM-leden in 2019. *CM-Informatie*, 283, 58-69.
- WHOCC. *International language for drug utilization research*. Opgehaald van [whocc.no](http://whocc.no).