



# > (N)evergreening

Analyse evergreening en  
beleidsopties Zorginstituut

December 2023

**SiRM.** Strategies  
in Regulated  
Markets

# Colofon

## Projectteam

Saskia van der Erf, Nienke van der Kooij, Michiel Slag, Fons Strijbosch

Projectleider: Roderik Ponds - [roderik.ponds@sirm.nl](mailto:roderik.ponds@sirm.nl)

## Copyright

Delen van dit rapport mogen gereproduceerd worden met de volgende bronvermelding: SiRM, (N)evergreening – Analyse evergreening en beleidsopties Zorginstituut, december 2023.

## Opdrachtgever

Zorginstituut Nederland

## Foto voorblad

Rob Engelaar

ANP

# Managementsamenvatting

Het Zorginstituut (ZIN) wil bij het beoordelen van geneesmiddelen graag op een adequate manier omgaan met het fenomeen “evergreening”. ZIN vroeg adviesbureau SiRM daarom een onderzoek uit te voeren om inzicht te krijgen in wat verstaan wordt onder evergreening, wat de impact is van evergreening, en wat mogelijkheden voor ZIN zijn om hierop te acteren. Om de onderzoeksvragen te beantwoorden, deden we uitgebreid deskresearch, voerden we circa 20 interviews en organiseerden we drie groepsgesprekken met betrokkenen vanuit ZIN en het ministerie van VWS.

In de literatuur bestaan meerdere definities voor evergreening. In dit onderzoek zien wij evergreening als een strategie van fabrikanten om via aanvullende patenten concurrentie voor een geneesmiddel door biosimilars en generieken te belemmeren. Daarbij kunnen deze patenten aangevraagd worden voor kleine aanpassingen aan het originele geneesmiddel - zoals de toedieningsfrequentie, een combinatiemiddel of de toedieningsvorm - die tot een gebruikersvoordeel leiden maar geen relevante klinische meerwaarde bieden. De fabrikant kan ook aanvullende patenten aanvragen voor aspecten die geen aanpassing van het originele middel behelzen, zoals kenmerken van het productieproces. Fabrikanten proberen hiermee de opbrengsten voor een geneesmiddel na afloop van het oorspronkelijke patent te maximaliseren door voor het geëvergreende middel een hoge prijs te houden en/of een groot marktaandeel. Naast evergreening hanteren fabrikanten andere strategieën voor opbrengstmaximalisatie. Deze vallen buiten de reikwijdte van dit onderzoek.

Succesvolle evergreening leidt tot hogere maatschappelijke uitgaven doordat het de impact van concurrentie door biosimilars en generieken op de prijzen van geneesmiddelen belemmert. De hogere uitgaven komen niet zozeer door een groei van de uitgaven maar vooral door het uit- of achterblijven van een mogelijke daling ervan. Daarbij kan de mate van succes van evergreening per geneesmiddelgroep verschillen. Evergreening kan ook de toegankelijkheid van aangepaste geneesmiddelen met een klein gebruikersvoordeel vertragen, als fabrikanten wachten met het op de markt brengen tot het moment dat het originele geneesmiddel bijna uit patent is. Ten slotte kan evergreening mogelijk leiden tot minder investeringen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

De Nederlandse overheid heeft nauwelijks invloed op de patentwetgeving, maar kan samen met zorgverzekeraars wel via vergoedingsbeleid de negatieve impact van evergreening op de uitgaven aan geneesmiddelen terugdringen. ZIN kan haar rol bij de uiteindelijk te betalen prijs voor geneesmiddelen in het geval van evergreening slimmer invullen. Deze rol van ZIN is vooral groot bij de instroom van extramurale en dure, intramurale geneesmiddelen omdat deze door ZIN worden beoordeeld. Vanuit die rol kan ZIN anticiperen op het toekomstig patentverloop van het originele middel bij adviezen over geëvergreende middelen, en kritisch kijken naar de kosteneffectiviteit van het originele middel. Daarnaast kan ZIN veldpartijen ondersteunen bij het (nog) adequater acteren op evergreening.

# Inhoud

<b>Colofon</b>	<b>1</b>
<b>Managementsamenvatting</b>	<b>2</b>
<b>1 Aanleiding en onderzoeksvraag</b>	<b>4</b>
1.1 Aanleiding	4
1.2 Vraag aan SiRM en aanpak	4
<b>2 Wat is evergreening en hoe werkt het?</b>	<b>5</b>
2.1 Evergreening is een strategie om via aanvullende patenten concurrentie door biosimilars en generieken te belemmeren	6
2.2 Bij evergreening patenteren fabrikanten (kleine) aanpassingen of andere aspecten dan het geneesmiddel zelf	7
2.3 Naast evergreening hanteren fabrikanten andere strategieën voor opbrengstmaximalisatie	13
<b>3 Wat is de maatschappelijke impact van evergreening?</b>	<b>14</b>
3.1 Evergreening kan door het belemmeren van concurrentie leiden tot hogere maatschappelijke uitgaven	14
3.2 Evergreening kan de toegankelijkheid van aangepaste geneesmiddelen met een gebruikersvoordeel vertragen	19
3.3 Evergreening kan mogelijk leiden tot minder investeringen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen	20
<b>4 Hoe kan ZIN adequater omgaan met evergreening?</b>	<b>21</b>
4.1 ZIN kan bij advisering beter rekening houden met geëvergreende geneesmiddelen	23
4.2 ZIN kan veldpartijen ondersteunen bij het (nog) adequater acteren op evergreening	26
<b>Bijlage 1. Onderzoeksopzet</b>	<b>28</b>
Kwalitatief deskresearch	28
Interviews en bijeenkomsten	28

# I Aanleiding en onderzoeksvraag

## 1.1 Aanleiding

Fabrikanten van geneesmiddelen gebruiken evergreening om tegen het einde van de patentperiode van een door hen op de markt gebracht geneesmiddel, via aanvullende patenten, de concurrentie van biosimilars en generieken te belemmeren. Hiermee is het mogelijk om de prijs van een geneesmiddel langer op een hoger niveau te houden en/of om langer een groot marktaandeel te behouden. Dit gebeurt in de praktijk op verschillende manieren zoals de formulering wijzigen, toedieningsvorm wijzigen, combinatieproducten maken, kleine wijzigingen in de werkzame stof aanbrengen, et cetera.

Bij succesvolle evergreeningstrategieën leidt dit vanuit het perspectief van de fabrikant tot meer inkomsten. Vanuit maatschappelijk perspectief leidt het tot een situatie waarin zorgverzekeraars (en dus premiebetalers) langer relatief hoge prijzen betalen voor geneesmiddelen die niet of nauwelijks klinische meerwaarde bieden ten opzichte van het originele middel. Zonder evergreening zou bij het aflopen van het patent van het originele middel immers concurrentie van biosimilars of generieken kunnen ontstaan met dalende geneesmiddelenprijzen als gevolg.

Zorginstituut Nederland (ZIN) wil bij het beoordelen van geneesmiddelen graag op een adequate en consistente manier omgaan met evergreeningstrategieën van fabrikanten. Ook wil ZIN nagaan hoe zij het Bureau Financiële Arrangements Geneesmiddelen (BFAG) van het ministerie van VWS kan ondersteunen om beter met evergreening om te gaan.

## 1.2 Vraag aan SiRM en aanpak

ZIN vroeg SiRM om in dit kader een onderzoek uit te voeren naar wat verstaan wordt onder evergreening, wat de impact is van evergreening en wat mogelijkheden zijn om hier actief op te acteren. De resultaten van dit onderzoek wil ZIN gebruiken bij verdere beleidsvorming.

Om de onderzoeksvragen te beantwoorden deden we uitgebreid deskresearch en voerden we interviews met betrokkenen binnen ZIN en VWS, met experts en met de andere partijen binnen het traject Maatschappelijk Aanvaardbare Uitgaven Geneesmiddelen (MAUG).<sup>1</sup> Daarnaast organiseerden we drie groeps gesprekken met betrokkenen vanuit ZIN en VWS, waaronder betrokkenen van de BFAG, waarin we gezamenlijk kwamen tot de inhoud van dit rapport. In Bijlage 1 staat de onderzoeks aanpak uitgebreider beschreven.

In Hoofdstuk 2 gaan we in op wat we verstaan onder evergreening in dit onderzoek. Hoofdstuk 3 beschrijft de maatschappelijke impact van evergreening en Hoofdstuk 4 gaat in op de beleids opties van ZIN.

---

<sup>1</sup> Naast VWS en ZIN zijn dit de Autoriteit Consument en Markt (ACM) en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Begin 2023 is een gezamenlijke werkagenda vastgesteld.

## 2 Wat is evergreening en hoe werkt het?

Evergreening is een strategie van fabrikanten om via aanvullende patenten concurrentie van biosimilars en generieken te belemmeren (§2.1).<sup>2</sup> Daarbij kunnen patenten aangevraagd worden voor kleine aanpassingen aan het originele geneesmiddel - zoals de toedieningsfrequentie, een combinatiemiddel of de toedieningsvorm - die tot een gebruikersvoordeel leiden maar geen klinische meerwaarde bieden. Maar de fabrikant kan ook aanvullende patenten aanvragen die geen aanpassing van het originele middel behelzen (§2.2). Naast evergreening hanteren fabrikanten nog andere strategieën voor opbrengstmaximalisatie, die wij in dit onderzoek buiten beschouwing laten (§2.3).

De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel is duur en risicovol. Zo zijn de gemiddelde directe R&D-kosten voor de ontwikkeling van één geneesmiddel \$280-\$380 miljoen. Omdat veel geneesmiddelen uiteindelijk niet op de markt komen en door de lange ontwikkeltijd veel investeringen<sup>3</sup> nodig zijn, kost een enkel goedgekeurd geneesmiddel gemiddeld \$2,4-\$3,2 miljard (verdeeld over alle betrokken partijen in het systeem).<sup>4</sup> Om deze kosten en het risico te kunnen dragen en een rendement te kunnen waarborgen, streven fabrikanten bij een goedgekeurd geneesmiddel naar het maximaliseren van de opbrengsten ervan.

De opbrengsten van een geneesmiddel worden vooral gerealiseerd in de periode dat dit geneesmiddel een monopoliepositie op de markt heeft en beschermd is door één of meerdere patenten. In deze periode is er geen concurrentie van andere bedrijven en is de prijs relatief hoog.<sup>5</sup> Fabrikanten streven er dan ook naar om deze periode zo lang mogelijk te laten duren. Vanuit het perspectief van de fabrikant wordt dit 'life cycle management' genoemd.

Evergreening is één van de manieren van life cycle management. In dit hoofdstuk gaan we in op wat we in dit onderzoek wel en niet onder evergreening verstaan. En daarnaast noemen we kort andere strategieën die fabrikanten hanteren voor opbrengstmaximalisatie. In Hoofdstuk 3 gaan we in op de maatschappelijke impact van evergreening.

<sup>2</sup> In de (wetenschappelijke) literatuur worden verschillende definities gehanteerd voor evergreening, welke soms smal zijn en in andere artikelen juist weer breed. Er is dus niet één officiële definitie voor evergreening.

<sup>3</sup> Onder de investeringen vallen ook de kosten voor overnames van andere bedrijven.

<sup>4</sup> SiRM, L.E.K. Consulting & RAND Europe, The financial ecosystem of pharmaceutical R&D: An evidence base to inform further dialogue, 2022.

<sup>5</sup> In sommige gevallen is er sprake van een oligopolie: enkele geneesmiddelen die dezelfde markt bedienen. Wanneer in een oligopolie alle geneesmiddelen beschermd zijn met patenten, kunnen de prijzen alsnog hoog zijn vanwege het gebrek aan concurrentie van biosimilars en generieken.



## 2.1 Evergreening is een strategie om via aanvullende patenten concurrentie door biosimilars en generieken te belemmeren

Evergreening is een verzamelnaam voor strategieën waarmee fabrikanten de concurrentie (proberen te) beperken voor een geneesmiddel waarvan het patent op de werkzame stof verloopt.<sup>6</sup> Vanaf dat moment mogen andere fabrikanten de werkzame stof ook produceren en kan concurrentie in de vorm van generieke geneesmiddelen of biosimilars ontstaan. Hierdoor kan de prijs van het geneesmiddel en/of het marktaandeel van de fabrikant van het origineel omlaag gaan. Dit kan de fabrikant van het originele middel tegengaan met evergreening: het aanvragen van aanvullende patenten op een ander kenmerk dan de werkzame stof om de concurrentie door generieken of biosimilars voor het originele middel te belemmeren.

Om evergreening te onderscheiden van andere manieren waarmee fabrikanten de opbrengsten van geneesmiddelen maximaliseren, is het wenselijk af te bakenen wat wij er wel en niet onder verstaan. In de (wetenschappelijke) literatuur worden verschillende definities<sup>7</sup> gehanteerd voor evergreening, welke soms smal zijn en in andere artikelen juist weer breed. Er is dus niet één officiële definitie voor evergreening.

Wij hanteren in dit rapport de volgende beschrijving: *Evergreening is een verzameling van strategieën gericht op het belemmeren van concurrentie door biosimilars en generieken voor een geneesmiddel door het patenteren van kleine aanpassingen aan dit geneesmiddel, of door het aanvragen van (vele) secundaire patenten<sup>8</sup> voor dit geneesmiddel zonder enige aanpassing ervan.*

We scharen een strategie in dit onderzoek alleen onder evergreening als:

- een fabrikant aanvullende patenten aanvraagt voor een **eigen geneesmiddel**, waarbij het patent op de werkzame stof binnenkort afloopt, of waarvoor na patentverloop nog geen concurrenten op de markt zijn, én
- op basis van deze aanvullende patenten een nieuw, aangepast middel op de markt brengt waarbij kleine variaties op het originele middel gepatenteerd zijn die **geen relevante klinische meerwaarde maar wel vaak een klein gebruikersvoordeel** voor de patiënt hebben, of veel secundaire patenten voor andere kenmerken dan de werkzame stof van het originele middel registreert, én
- deze aanvullende patenten van het geneesmiddel zich richten op **dezelfde patiëntgroep** waar de fabrikant met het originele geneesmiddel een monopoliepositie of een groot marktaandeel binnen een oligopolie heeft. Wanneer de patenten een nieuwe indicatie betreffen zien we dit niet als evergreening.

<sup>6</sup> Of al is verlopen, maar er nog geen concurrenten op de markt zijn.

<sup>7</sup> Collier (2013) definieert evergreening “when brand-name companies patent “new inventions” that are really just slight modifications of old drugs”. Collier, R. (2013). Drug patents: the evergreening problem. Abbas (2019) schaaft acties onder evergreening wanneer “it aims to delay the generic competition by extending the length of the exclusivity period beyond the legitimate patent term without any considerable improvement in therapeutic benefits of the already patented pharmaceutical drug.” Abbas, M. Z. (2019). Evergreening of pharmaceutical patents: A blithe disregard for the rationale of the patent system. *Journal of Generic Medicines*, 15(2), 53-60. Hacothen (2020) benoemt het fenomeen evergreening als volgt: “patents of negligible market value are sometimes disproportionately rewarded by allowing brand-name manufacturers to artificially extend their monopolies over existing drugs when their current legal protections are about to expire.” Hacothen, U. Y. (2019). Evergreening at Risk. *Harv. JL & Tech.*, 33, 479.

<sup>8</sup> Een voorbeeld van een secundair patent is een patent op een onderdeel van het productieproces van het geneesmiddel.

Bij het toepassen van deze afbakening in de praktijk bestaat een grijs gebied, waarbij de afweging of een aangepast geneesmiddel wel of niet als evergreening te typeren is, lastig kan zijn. Of een aanpassing aan een geneesmiddel wel of geen relevante klinische meerwaarde oplevert, kan immers complex zijn om te objectiveren. Aanpassingen kunnen tot een beperkte therapeutische meerwaarde leiden, bijvoorbeeld doordat het bijwerkingenprofiel iets verandert. De vraag is wanneer dit als klinisch relevant wordt gezien. Ook kan de definitie van wat wel en niet als klinisch relevant wordt gezien wijzigen door de tijd. Bepaalde aanpassingen aan een geneesmiddel, zoals een verbeterde aangrijping op hun target, werden mogelijk jaren geleden beschouwd als een innovatieve stap maar worden nu als kleine(re) aanpassingen gezien.

## 2.2 Bij evergreening patenteren fabrikanten (kleine) aanpassingen of andere aspecten dan het geneesmiddel zelf

Onder de voorgestelde afbakening van evergreening vallen verschillende varianten van evergreening. Wij onderscheiden in dit onderzoek evergreening via het patenteren van **kleine aanpassingen** aan het originele geneesmiddel (§2.2.1) en evergreening via het patenteren van andere aspecten rond het geneesmiddel **zonder enige aanpassing** van het originele geneesmiddel (§2.2.2). We beschrijven de eerste categorie hieronder uitgebreider omdat deze varianten dichterbij de invloedssfeer van de Nederlandse overheid liggen dan de tweede categorie.

### 2.2.1 We onderscheiden vier varianten van evergreening waarbij sprake is van kleine aanpassingen aan het originele middel

Door het patenteren van kleine aanpassingen in de samenstelling van het geneesmiddel niet zijnde de werkzame stof, kan een nieuwe versie van het originele geneesmiddel of zelfs een nieuw geneesmiddel worden geïntroduceerd (optie 3 hieronder). We onderscheiden hierbij vier varianten waarbij sprake is van kleine aanpassingen aan het origineel:

- 1 Een aanpassing in de samenstelling van het geneesmiddel die de toedieningsfrequentie verandert, waardoor het geneesmiddel minder frequent toegediend hoeft te worden, of op een geschikter tijdstip ingenomen kan worden.
- 2 Een andere aanpassing in de samenstelling van het geneesmiddel, bijvoorbeeld gericht op het verbeteren van de aangrijping ervan op het target of het veranderen van het bijwerkingenprofiel. Bij deze variant ontstaat het vaakst twijfel of het echt evergreening betreft, of dat er toch sprake is van klinisch relevante meerwaarde.
- 3 Een combinatie van twee of meer bestaande geneesmiddelen in één nieuw geneesmiddel, waarmee deze bestaande geneesmiddelen via één toediening kunnen worden gebruikt.
- 4 Een aanpassing in de toedieningsvorm van een geneesmiddel.

De eerste drie varianten komen meestal met een nieuwe merknaam op de markt. De laatste variant gebruikt vaak dezelfde merk- en stofnaam. Het aangepaste middel kan ook met een toevoeging aan de merknaam op de markt komen.

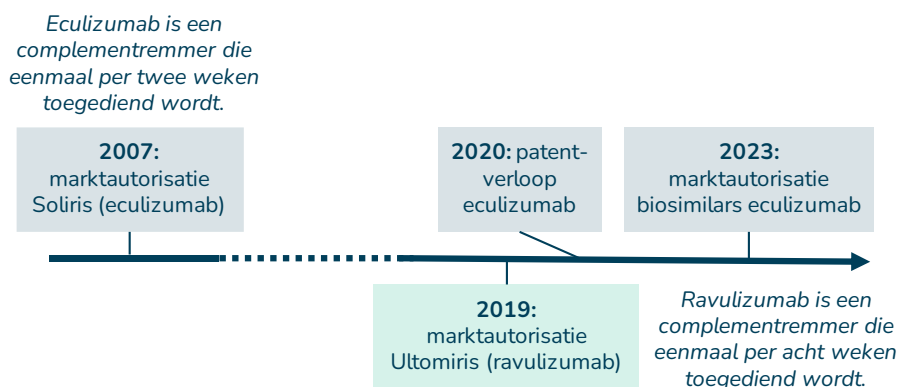


### Aanpassing in de samenstelling die toedieningsfrequentie verandert

Een voorbeeld van evergreening via een aanpassing die de toedieningsfrequentie verandert, is Ultomiris (ravulizumab). Het betreft een verandering in halfwaardetijd van het geneesmiddel Soliris (eculizumab). We lichten dit voorbeeld in Tekstbox 1 hieronder toe. Strikt genomen valt overigens te twisten over of dit in formele zin evergreening is omdat ravulizumab een andere werkzame stof is dan eculizumab.

Soliris (eculizumab) is een complementremmer die in 2007 op de markt is toegelaten door de *European Medicines Agency* (EMA) voor de indicatie paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Naast PNH wordt Soliris (eculizumab) inmiddels ook gebruikt bij de indicaties: atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS), gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) en *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD).

Het patent voor Soliris (eculizumab) voor de indicatie PNH verliep in 2020 (Figuur 1). In 2019 werd Ultomiris (ravulizumab) van dezelfde fabrikant (Alexion, onderdeel van AstraZeneca) op de markt toegelaten door EMA voor dezelfde indicaties als Soliris. De geneesmiddelen verschillen niet klinisch significant in therapeutische waarde of bijwerkingen. Wel is er een relatief gebruikersvoordeel van Ultomiris ten opzichte van Soliris: het hoeft maar één keer in de acht weken toegediend te worden in plaats van één keer in de twee weken.<sup>9</sup>



Figuur 1. Ultomiris (ravulizumab) kwam in 2019 op de markt als de geëvergreende versie van Soliris (eculizumab) waarvan in 2020 het patent verliep. De tijdlijn geeft het verloop van patenten voor de indicatie PNH weer. Bronnen: EMA, IVM (2018) Rapport Horizonscan en het verlopen van patenten.

In 2023 heeft EMA twee biosimilars van eculizumab toegelaten tot de markt, Epysqli en Bekemy, voor de indicatie PNH. Deze biosimilars concurreren met Soliris waardoor de prijs en het marktaandeel hiervan naar verwachting omlaag zullen gaan. Ultomiris zal mogelijk op basis van het gebruikersvoordeel wel een hoge prijs en/of een groot marktaandeel kunnen behouden, door te stimuleren dat patiënten overstappen van Soliris naar Ultomiris. De daling van uitgaven<sup>10</sup> door concurrentie voor het originele middel zal bij succes naar verwachting minder groot zijn.

Tekstbox 1. Ultomiris (ravulizumab) kan als de geëvergreende versie van Soliris (eculizumab) worden beschouwd

<sup>9</sup>In praktijk wordt eculizumab regelmatig minder vaak of lang gedoseerd – Zie ZIN 2023: Evaluatie weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab (Soliris®) voor de behandeling van atypische Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS)

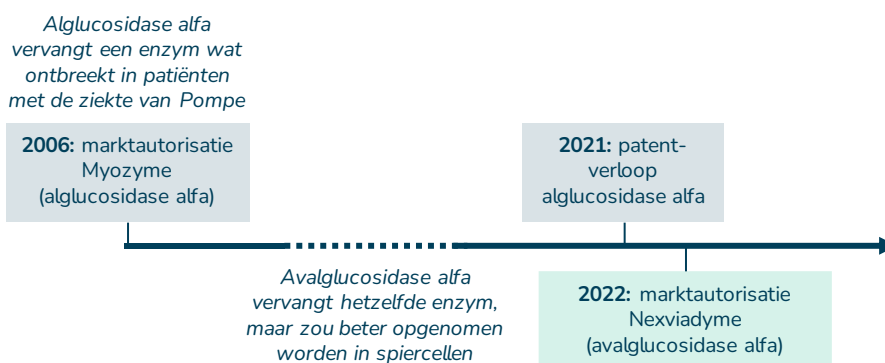
<sup>10</sup> Met een daling van uitgaven bij evergreening casussen bedoelen we een daling van landelijke uitgaven aan zorg.

### (Andere) aanpassingen in de samenstelling

Een voorbeeld van evergreening via een andere aanpassing in de samenstelling van een al langer bestaand geneesmiddel, is Nexviadyme (avalglucosidase alfa). Dit middel is als een geëvergreende versie van Myozyme te beschouwen (Tekstbox 2).

Myozyme (alglucosidase alfa) is een middel dat enzymactiviteiten vervangt en sinds 2006 op de markt is toegelaten voor patiënten met de ziekte van Pompe (Figuur 2). Het patent op Myozyme verliep voor de indicatie van de ziekte van Pompe in 2021. In 2022 kreeg Sanofi, de fabrikant van Myozyme, voor het middel Nexviadyme (avalglucosidase alfa) marktautorisatie van EMA voor dezelfde indicatie.

Beide geneesmiddelen vervangen dezelfde enzymactiviteit, waarbij Nexviadyme volgens Sanofi een betere opname in spiercellen zou hebben dan Myozyme. EMA oordeelde echter dat avalglucosidase alfa niet gezien kan worden als een nieuwe werkzame stof, vanwege het minimale verschil met alglucosidase alfa. Er zijn (nog) geen biosimilars met werkzame stof alglucosidase alfa geregistreerd bij EMA waardoor het onduidelijk is of er de komende jaren concurrentie (en daarmee prijsdruk) zal komen voor het originele geneesmiddel.



Figuur 2. In 2022 introduceerde Sanofi Nexviadyme dat kan worden beschouwd als een geëvergreende variant van Myozyme, wat in 2021 uit patent liep. De tijdlijn geeft het verloop van patenten weer voor de indicatie van de ziekte van Pompe. Bronnen: EMA, IVM (2018) Rapport Horizonscan en het verlopen van patenten.

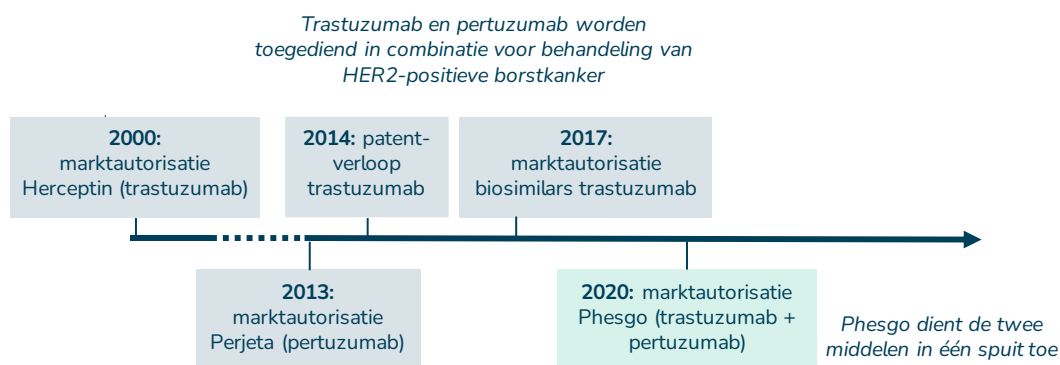
Tekstbox 2. Nexviadyme (avalglucosidase alfa) kan als de geëvergreende versie van Myozyme (alglucosidase alfa) worden beschouwd

### Combinatiegeneesmiddelen

Voorbeelden van combinatiegeneesmiddelen zijn Phesgo en Opdualag. Phesgo lichten we uitbreider toe in Tekstbox 3 hieronder. Opdualag is een combinatie van Opdivo (nivolumab) en de stof relatlimab, die in 2022 marktautorisatie kreeg voor één van de indicaties van Opdivo. Opdivo zelf kreeg in 2015 marktautorisatie.

Phesgo is een combinatiepreparaat van Herceptin (trastuzumab) en Perjeta (pertuzumab) dat in 2020 marktautorisatie kreeg van EMA (Figuur 3). Herceptin en Perjeta zijn als individueel geneesmiddel al langer op de markt. Herceptin kreeg in 2000 marktautorisatie van EMA voor verschillende vormen van HER2-positieve borstkanker. In 2014 is het patent verlopen waarna er verschillende biosimilars voor trastuzumab op de markt zijn gekomen. Perjeta is sinds 2013 op de markt toegelaten. De indicaties voor Perjeta overlappen voor een klein deel met de HER2-positieve borstkankerindicaties van Herceptin.

De twee geneesmiddelen worden voor een deel van de patiënten gebruikt in een combinatietherapie door toediening van de twee individuele middelen. Het combinatiepreparaat Phesgo heeft dezelfde therapeutische waarde en bijwerkingen als toediening van beide individuele middelen, maar wordt via één subcutane spuit toegediend. Herceptin, Perjeta én Phesgo zijn ontwikkeld door Roche.<sup>11</sup>



Figuur 3. In 2020 is Phesgo als combinatiepreparaat van Herceptin (trastuzumab) waarvan patent is verlopen, en Perjeta (pertuzumab) geïntroduceerd. De tijdlijn weergeeft het verloop van patenten voor de werkzame stof trastuzumab. Bronnen: EMA, IVM (2018) Rapport Horizonscan en het verlopen van patenten.

Vanaf 2017 zijn er zes biosimilars met werkzame stof trastuzumab door EMA toegelaten. De prijs van Herceptin is door deze concurrentie afgenomen. Phesgo kan concurrentie van deze biosimilars belemmeren omdat het de combinatiebehandelingen met Perjeta kan vervangen. Als Roche Perjeta van de markt haalt is Phesgo tot het patentverloop op pertuzumab de enige optie voor een combinatiebehandeling.

Tekstbox 3. Phesgo is een combinatiepreparaat van Herceptin (trastuzumab) – waarvan het patent is verlopen – en Perjeta (pertuzumab) dat als een vorm van evergreening van Herceptin kan worden beschouwd.

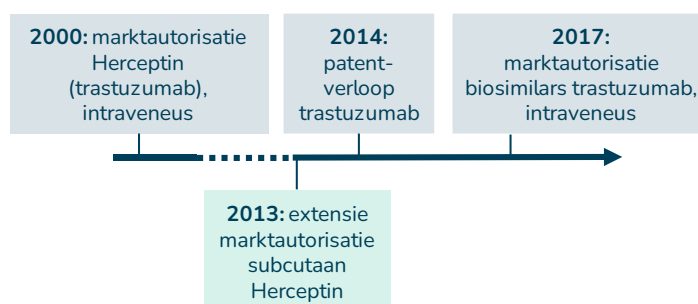
### Introductie van een nieuwe versie met een andere toedieningsvorm

De laatste variant van evergreening die we onderscheiden in dit onderzoek is het op de markt brengen van een nieuwe versie van een bestaand geneesmiddel maar met een andere toedieningsvorm. Dit gebeurt vaak onder dezelfde merknaam maar dat hoeft niet altijd het geval te zijn. Het gaat bijvoorbeeld om een subcutane versie van een geneesmiddel waarvan het origineel intraveneus is. Herceptin – die we hierboven noemden als onderdeel van een combinatiegeneesmiddel – is hiervan een voorbeeld. De intraveneuze toediening kreeg in 2000

<sup>11</sup> European Medicines Agency website, gebruikt als bron voor de marktautorisatiedata van geneesmiddelen.

marktautorisatie. In 2013 volgde een extensie in marktautorisatie voor de subcutane toediening. In Tekstbox 4 hieronder lichten we kort de effecten voor de markt toe.

Herceptin (trastuzumab) kreeg in 2000 marktautorisatie van EMA voor verschillende oncologische indicaties via intraveneuze toediening (Figuur 4). Het patent hierop verliep in 2014. In 2013 kwam Roche, de fabrikant van Herceptin, met een subcutane variant (en aanvullend patent). Het marktaandeel van de subcutane variant liep na de introductie op tot 50% in 2017. Na de introductie van biosimilars voor de intraveneuze toedieningsvariant in 2018 behield Roche via de subcutane variant ~20% marktaandeel<sup>12</sup>. De lijstprijs daarvan lag circa 215% hoger dan het gemiddelde van de biosimilars voor de intraveneuze variant.<sup>13</sup> Het behoud van een marktaandeel van ~20% in combinatie met de hogere prijs voor de subcutane variant verminderde de (verwachte) daling in uitgaven na introductie van concurrentie.



Figuur 4. Eén jaar voor patentverloop van de intraveneuze variant van Herceptin (trastuzumab) kwam Roche met een subcutane variant op de markt. De tijdlijn geeft het verloop van patenten weer voor de werkzame stof trastuzumab. Bronnen: EMA, IVM (2018) Rapport Horizonscan en het verlopen van patenten.

Tekstbox 4. Roche introduceerde een jaar voor afloop van het patent op de intraveneuze variant van Herceptin (trastuzumab) subcutane variant dat als evergreening kan worden beschouwd.

Andere voorbeelden van subcutane (sc) introducties van middelen met een intraveneuze (iv) toediening zijn:

- Tysabri (natalizumab), 2006 marktautorisatie iv en 2020 extensie sc. Bij dit voorbeeld speelt ook dat de sc variant is toegelaten tot het extramurale vergoedingsstelsel terwijl de iv variant van natalizumab zich bevindt in het intramurale vergoedingsstelsel.
- Keytruda (pembrolizumab), 2015 marktautorisatie iv en 2028 extensie sc verwacht. We lichten deze verder toe in Tekstbox 5 hieronder.
- Darzalex (daratumumab), 2016 marktautorisatie iv en 2020 extensie sc.
- Tecentriq (atezolizumab), 2017 marktautorisatie iv en 2023 extensie sc verwacht.

<sup>12</sup> Bron: Kirshner G, Makai P, Brouns C, Timmers L, Kemp, R. (2023). The Impact of an 'Evergreening' Strategy Nearing Patent Expiration on the Uptake of Biosimilars and Public Healthcare Costs. EsCHER Working Paper Series No. 2022015, Erasmus University Rotterdam.

<sup>13</sup> Bron: Zorginstituut via medicijnkosten.nl

Keytruda (pembrolizumab) kreeg in 2017 marktautorisatie van EMA voor gevorderd melanoom (patentverloop 2028). Keytruda is sindsdien goedgekeurd voor meer dan twintig oncologische indicaties. MSD - de fabrikant van Keytruda - werkt aan een subcutane variant van het geneesmiddel. Met de subcutane variant hoopt MSD een hoog marktaandeel te behouden ondanks de verwachte concurrentie van biosimilars vanaf 2028. Het is onzeker hoe groot het aandeel patiënten is dat uiteindelijk de subcutane variant van MSD zal gebruiken en het aandeel patiënten dat de naar verwachting goedkopere biosimilars van de iv-variant (van concurrenten) zal gebruiken. Aandelenanalisten<sup>14</sup> noemen een aandeel van 20% (wereldwijd) dat mogelijk de duurdere variant zal gaan gebruiken.

Tekstbox 5. MSD zal naar verwachting een subcutane variant van Keytruda (pembrolizumab) introduceren voor het aflopen van het patent op de intraveneuze variant.

### **2.2.2 Evergreening kan daarnaast plaatsvinden via patenten of beschermingsmechanismen op andere aspecten dan het originele geneesmiddel zelf**

Fabrikanten kunnen ook voor andere aspecten dan kleine aanpassingen aan het originele geneesmiddel aanvullende patenten aanvragen. Het gaat dan om uitbreiding van de juridische bescherming waarbij er geen enkele verandering van het geneesmiddel zelf plaatsvindt, zoals bijvoorbeeld het patenteren van (onderdelen van) de productie van het geneesmiddel.

Via deze en de in §2.2.1 genoemde vormen van evergreening, maar ook via het patenteren van bijvoorbeeld nieuwe indicaties (wat we in dit onderzoek niet onder evergreening scharen), kan een 'patentdeken' ontstaan. Hoewel deze patenten niet noodzakelijkerwijs allemaal standhouden wanneer deze juridisch worden aangevochten, werpen zij wel een barrière op voor fabrikanten van concurrerende middelen. Deze fabrikanten lopen het risico om aangeklaagd te worden voor patentbreuk of moeten investeren in juridische zaken om patenten aan te vechten. Ook moeten ze, door het wachten op patentverloop of door de duur van juridische trajecten, soms lang wachten tot ze het concurrerende middel mogen gaan verkopen. Deze barrières kunnen ervoor zorgen dat concurrentie niet, of minder snel op gang komt, met (langer) hogere prijzen tot gevolg. Humira (adalimumab) is een voorbeeld van een geneesmiddel waarbij gesproken kan worden van een 'patentdeken' (zie toelichting in Tekstbox 6).

Deze vorm van evergreening komt in de praktijk regelmatig voor. In de rest van dit rapport gaan we hier niet uitgebreid op in omdat deze vorm van evergreening niet leidt tot een 'nieuw' product dat ZIN (opnieuw) kan beoordelen. Daarmee is de invloed van ZIN hierop beperkt.

<sup>14</sup> Bron: Reuters 2022: Merck could keep its patent edge by shifting Keytruda cancer drug to simple shot: 12-02-2022.

In 2003 kreeg Humira (adalimumab) marktautorisatie van EMA. In totaal zijn er 247 patenten (in de Verenigde Staten) aangevraagd waarvan er 136 zijn toegekend voor nieuwe indicaties, productiemethodes, doseringsregimes en toedieningsvormen. In Europa heeft AbbVie, de fabrikant van Humira, 76 patenten aangevraagd. De eerste patenten van Humira verliepen in 2016. In 2017 zijn een aantal patenten van AbbVie aangevochten door biosimilarfabrikanten in Engeland, waarna de fabrikant de aangevochten patentclaims terugtrok. Toen het *Supplementary Protection Certificate* (SPC) verliep in 2018 waren er nog maar 10 van de 76 Europese patenten van kracht. Er kwamen 15 biosimilars op de markt. Vanwege de patenten die AbbVie nog heeft op Humira betalen biosimilar fabrikanten geld aan AbbVie.<sup>15</sup> Dit verrekenen zij vervolgens met de prijs van hun biosimilars en daarmee leidt het patentdeken tot hogere maatschappelijke kosten.

Tekstbox 6. AbbVie heeft een patentdeken rond Humira (adalimumab) gecreëerd.

## 2.3 Naast evergreening hanteren fabrikanten andere strategieën voor opbrengstmaximalisatie

Naast evergreening proberen fabrikanten de opbrengsten van geneesmiddelen waarvan het patent op de werkzame stof verloopt, ook op andere manieren te maximaliseren. Net als bij evergreening is het doel om concurrentie te belemmeren. Het gaat daarbij onder andere om strategieën zoals:

- Het gefaseerd aanvragen van patenten en markttoelating per indicatiegebied. Hierbij kan de fabrikant starten met de kleinste indicatiegebieden om een weesgeneesmiddelstatus te verkrijgen, waarvoor de betalingsbereidheid in de regel hoger is. Ook is de initiële budgetimpact kleiner wanneer de fabrikant gefaseerd aanvraagt, waardoor zij vaak een hogere prijs kunnen onderhandelen.
- Het strategisch overnemen van (mogelijke) concurrenten of onderdelen van concurrenten zodat er geen of veel beperktere concurrentie ontstaat.
- Het opkopen van (schaarse) noodzakelijke grondstoffen voor de productie van het geneesmiddel zodat concurrerende fabrikanten niet of in beperkte mate kunnen produceren.
- Het van de markt halen van het product dat richting het einde van de patentperiode gaat zodat een nieuw (soms geëvergreend) product een hoog marktaandeel krijgt of de fabrikant voor dit nieuwe product een hoge prijs kan vragen.

In dit rapport laten we deze andere strategieën buiten beschouwing omdat ze niet onder onze gebruikte beschrijving van evergreening vallen.

<sup>15</sup> Bronnen: The Investigative Desk 2019: Evergreening the world's most profitable medicine. Gampanelli, Gina 2022. Feeling Evergreen: A Case Study of Humira's Patent Extension Strategies and Retroactive Assessment of Second-Line Patent Validity. Master's thesis, Harvard University Division of Continuing Education. Hordijk 2019: Het patent gaat voor de patiënt. De Groene Amsterdammer



## 3 Wat is de maatschappelijke impact van evergreening?

Succesvolle evergreening leidt tot hogere maatschappelijke uitgaven doordat het de impact van concurrentie van biosimilars en generieken belemmert. De hogere uitgaven komen vooral door het uit- of achterblijven van een mogelijke daling ervan. Daarbij kan de impact van evergreening per geneesmiddelgroep verschillen (§3.1). Evergreening kan ook de toegankelijkheid van aangepaste geneesmiddelen met een klein gebruikersvoordeel vertragen als fabrikanten wachten met het op de markt brengen hiervan tot het moment dat het originele geneesmiddel bijna uit patent is (§3.2). Ten slotte kan evergreening mogelijk leiden tot minder investeringen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen (§3.3).

Evergreening heeft – vanuit het perspectief van fabrikanten – als belangrijkste doel om de opbrengsten van een geneesmiddel te maximaliseren (zie Hoofdstuk 2). In dit hoofdstuk beschrijven we wat de maatschappelijke impact hiervan is. We doen dit op basis van voorbeelden en waar mogelijk op basis van empirisch bewijs uit studies of analyses.

### 3.1 Evergreening kan door het belemmeren van concurrentie leiden tot hogere maatschappelijke uitgaven

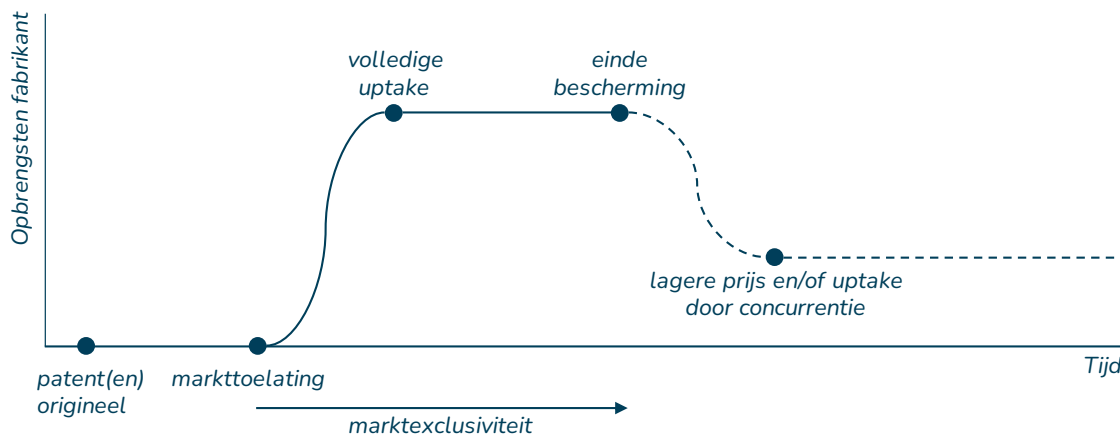
Met de introductie van een geëvergreend geneesmiddel probeert een fabrikant langere tijd hoge opbrengsten te genereren door prijsconcurrentie van biosimilars of generieken te beperken. Vanuit maatschappelijk perspectief leidt succesvolle evergreening daarmee tot een minder sterke uitgavendaling dan verwacht. De impact van evergreening op de maatschappelijke uitgaven verschilt in de praktijk sterk tussen geneesmiddelen blijkt uit enkele voorbeelden en studies.

#### 3.1.1 Concurrentie van biosimilars en generieken leidt tot lagere maatschappelijke uitgaven

De uitgaven aan een specifiek geneesmiddel nemen af als na patentverloop prijsconcurrentie ontstaat. Als het patent op de werkzame stof van het originele geneesmiddel afloopt mogen andere fabrikanten de werkzame stof ook produceren en met een vergelijkbaar geneesmiddel, oftewel een generiek of biosimilar, op de markt te komen. De prijzen van biosimilars en generieke middelen liggen vaak (fors) onder dat van het originele geneesmiddel om marktaandeel te winnen. De fabrikant van het originele geneesmiddel verlaagt als reactie vaak ook de prijs om marktaandeel te behouden. Afhankelijk van het aantal biosimilars of generieke middelen varieert deze prijsdaling van 20% (bij één concurrerend middel) tot 70 à 80% (bij introductie meerdere concurrerende middelen).<sup>16</sup> Zo was de gemiddelde vergoedingsprijs per gebruiker van

<sup>16</sup> Feldman, R. (2018). May your drug price be evergreen. *Journal of Law and the Biosciences*, 5(3), 590-647

adalimumab in 2019 ~65% lager dan in 2017. Tussen 2017 en 2019 kregen zes biosimilars marktautorisatie van EMA.<sup>17</sup> De opbrengsten voor de fabrikant van het originele geneesmiddel dalen dus na verloop van patenten door zowel een lager marktaandeel (minder patiënten) als een lagere prijs (zie Figuur 5).



Figuur 5. De opbrengsten van een geneesmiddel voor een fabrikant dalen na afloop van marktexclusiviteit door een lagere prijs en/of marktaandeel.

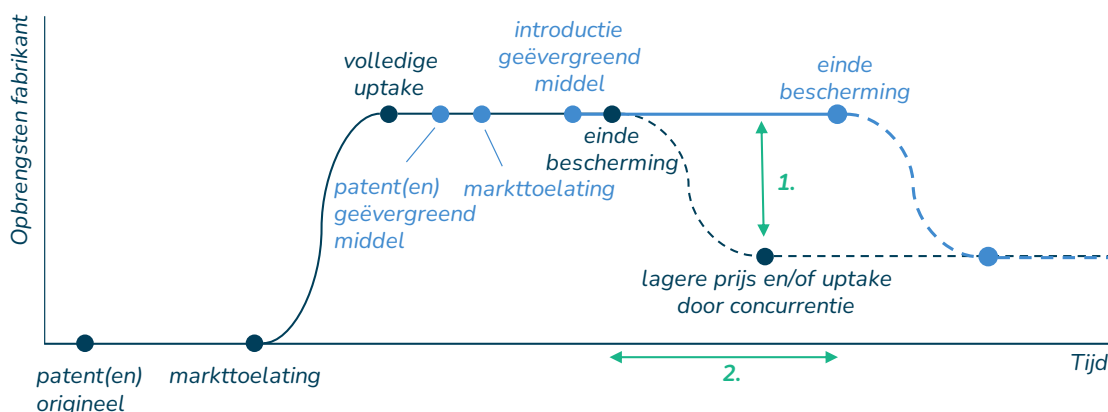
Vanuit maatschappelijk perspectief is prijsconcurrentie een positieve ontwikkeling: door deze concurrentie dalen de uitgaven voor de hele groep geneesmiddelen met een gelijke therapeutische waarde (het originele middel en de concurrerende middelen). De daling van deze uitgaven biedt financiële ruimte voor nieuwe innovatieve geneesmiddelen en behandelingen. In de uitgavenprognose voor intramurale add-on geneesmiddelen uit 2022 is de verwachting dat de uitgaven aan vijftien geneesmiddelen (twaalf biologicals en drie chemische middelen) waarvan het patent afloopt tussen 2021 en 2026, met circa €400 miljoen dalen. Zonder deze daling zouden de uitgaven aan intramurale add-on geneesmiddelen naar verwachting met €1,4 miljard toenemen (ten opzichte van €2,6 miljard in 2021).<sup>18</sup>

### 3.1.2 Evergreening kan de impact van concurrentie van biosimilars en generieken verminderen

Vanuit fabrikantenperspectief is evergreening succesvol wanneer er gedurende een verlengde periode geen concurrentie plaatsvindt en het geëvergreende middel de monopoliepositie van het originele geneesmiddel verlengt (zie Figuur 6). Dit gebeurt als het geëvergreende en duurdere middel bijvoorbeeld een bepaald gebruikersvoordeel heeft waardoor veel of (vrijwel) alle patiënten het geëvergreende middel gebruiken en niet het originele, in prijs verlaagde, middel of een concurrent hiervan. Hierdoor blijven de inkomsten voor fabrikanten gedurende langere tijd relatief hoog, en daarmee ook de maatschappelijke uitgaven. Concurrentie (en daarmee prijsdaling) vindt bij succesvolle evergreening pas plaats als het patent op het geëvergreende middel verloopt in plaats van als het patent op het originele middel verloopt. Dit leidt tot hogere maatschappelijke uitgaven. De omvang van deze hogere uitgaven is gelijk aan de oppervlakte van het 'vlak' in Figuur 6 dat bepaald wordt door groene lijn 1 (hogere opbrengsten door evergreening) en groene lijn 2 (tijdsperiode waarvoor marktexclusiviteit verlengd is).

<sup>17</sup> GIPdatabank

<sup>18</sup> Zie SiRM 2022: Een steeds groter stuk van de taart. Prognose uitgaven add-on geneesmiddelen 2022-2026



Figuur 6. Door de introductie van een succesvol geëvergreend geneesmiddel ontvangt de fabrikant langere tijd hogere opbrengsten. De donkerblauwe lijn geeft het originele middel weer, de lichtblauwe lijn het geëvergreende middel. De groene lijnen geven het vlak aan wat de omvang van de verhoogde uitgaven zijn, met 1 het effect van verhoogde uitgaven en 2 de tijdsperiode waarin deze gerealiseerd worden.

Evergreening is in de praktijk vaak minder succesvol dan weergegeven in Figuur 6. Een geëvergreend geneesmiddel (bijvoorbeeld een subcutane variant) concurreert in de praktijk met het originele (intraveneuze) geneesmiddel waarvan het patent is afgelopen en de (intraveneuze) concurrenten hiervan. Door deze concurrentie daalt de prijs van de intraveneuze variant sterk. Daarom zal de fabrikant van het geëvergreende geneesmiddel de prijs van het geëvergreende geneesmiddel (de subcutane variant) waarschijnlijk lager stellen dan de prijs van originele geneesmiddel tijdens de periode van marktexclusiviteit.

Dit maakt dat de totale opbrengsten voor de fabrikant aan het geëvergreende geneesmiddel en daarmee de hogere uitgaven voor de maatschappij door evergreening afhankelijk zijn van:

- De **opbrengsten** voor de fabrikant per jaar, bestaande uit:
  - Het prijverschil tussen het geëvergreende middel en het (in prijs gedaalde) originele middel en de concurrenten hiervan.
  - Het marktaandeel dat het geëvergreende middel heeft ten opzichte van het (in prijs gedaalde) originele middel en de concurrenten hiervan.
- De **tijdsperiode** waarin deze opbrengsten gerealiseerd worden.

Het relatieve gebruikersvoordeel (zoals hoger gebruiksgemak) van het geëvergreende middel ten opzichte van het originele middel en de concurrenten speelt een belangrijke rol in de mate van succes van evergreening. Hoe groter het gebruikersvoordeel is (voor patiënten en/of voorschrijvers/aanbieders), hoe groter de kans dat het geëvergreende middel een hogere prijs kan (be)houden en/of een groot marktaandeel kan krijgen. Daarnaast geldt dat er een wisselwerking is tussen prijsverschil en marktaandeel: hoe kleiner het prijsverschil tussen het geëvergreende middel en het originele middel/de concurrenten van het originele middel, hoe groter het verwachte marktaandeel van het geëvergreende middel is.

Ook hebben - afhankelijk van het middel - andere factoren invloed op de uitgaven aan evergreening. Denk aan prijsstrategie (zoals oplopende kortingen bij hogere volumes), type

patiënt (chronisch of tijdelijk in behandeling), voorschrijfgedrag (inclusief invloed van bijvoorbeeld richtlijnen), inkoopstrategieën van verzekeraars en inkoopgroepen, omvang van de markt (veel patiënten of juist weinig zoals bij weesgeneesmiddelen) en het aantal concurrerende middelen (wat vaak ook samenhangt de omvang van de markt).

Tenslotte speelt ook mee of het geëvergreende middel in een ander vergoedingssysteem valt dan het originele middel. Als dat zo is kan het voor een voorschrijver financieel aantrekkelijk zijn om het geëvergreende middel voor te schrijven, bijvoorbeeld omdat het geëvergreende middel dan niet ten laste komt van het ziekenhuis waar de voorschrijver werkt. De uitgaven voor het individuele ziekenhuis nemen dan af maar de uitgaven voor de maatschappij kunnen juist toenemen. Dit is het geval als de prijs in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)<sup>19</sup> voor het geëvergreende middel hoger is dan de prijs voor het, door concurrentie in prijs verlaagde, originele middel dat intramuraal werd verstrekt. Dit speelt bijvoorbeeld bij de introductie van een niet (van het GVS naar het intramurale ziekenhuisbudget) overgeheveld subcutane variant van een intramurale intraveneuze toediening. Een voorbeeld hiervan is Tysabri (natalizumab).

### 3.1.3 De totale impact van evergreening op de uitgaven is onbekend en verschilt naar verwachting tussen geneesmiddelen

Evergreening leidt in de praktijk niet zozeer tot een groei van de uitgaven maar vooral tot het uit- of achterblijven van een mogelijke daling van de uitgaven. Daarmee is de impact minder zichtbaar dan bijvoorbeeld de impact van de introductie van nieuwe geneesmiddelen waar de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) in haar monitorstudies veel aandacht voor heeft.<sup>20</sup> Onze uitgebreide deskresearch heeft geen wetenschappelijke artikelen of beleidsstudies opgeleverd die een totale inschatting maken van de impact van evergreening op geneesmiddeluutgaven in Nederland<sup>21</sup> of in andere landen. Dit kan - naast de mindere zichtbaarheid - ook te maken hebben met de complexiteit van het inschatten van het effect. Om dat te doen moeten de uitgaven in de feitelijke marktsituatie met een geëvergreend middel voor een bepaalde stofnaam en patiëntgroep worden vergeleken met de hypothetische situatie zonder geëvergreend middel.

Een versimpeld rekenvoorbeeld laat zien dat de impact groot kan zijn: voor Keytruda (pembrolizumab)<sup>22</sup> kan de impact €35 miljoen per jaar<sup>23</sup> bedragen (Tabel 1). We vergelijken daarbij de huidige uitgaven aan pembrolizumab<sup>24</sup> met de situatie waarin concurrentie door biosimilars ontstaat met en zonder evergreening. We nemen in dit voorbeeld aan dat de nog te introduceren subcutane variant van Keytruda (sc variant) voor de huidige, hoge, prijs een marktaandeel krijgt van 20%. Daarnaast gaan we ervanuit dat de prijs voor intraveneus

<sup>19</sup> Het GVS is het extramuraal vergoedingssysteem in Nederland.

<sup>20</sup> De NZa besteedt in haar monitor medisch-specialistische zorg bijvoorbeeld speciale aandacht aan de introductie van nieuwe dure geneesmiddelen en het effect van deze geneesmiddelen op het ziekenhuisbudget. Bron: NZa 2022, monitor medisch specialistische zorg 2022.

<sup>21</sup> Wel voor specifieke geneesmiddelen zie bijvoorbeeld Kirshner G, Makai P, Brouns C, Timmers L, Kemp, R. (2023). The Impact of an 'Evergreening' Strategy Nearing Patent Expiration on the Uptake of Biosimilars and Public Healthcare Costs. EsCHER Working Paper Series No. 2022015, Erasmus University Rotterdam

<sup>22</sup> Zie Tekstbox 5 in Hoofdstuk 2 voor toelichting van de casus.

<sup>23</sup> Uitgaande van het aantal gebruikers en de vergoeding per gebruiker in 2021 volgens de GIP-databank. Deze vergoeding per gebruiker betreft een overschatting omdat het effect van het financieel arrangement op de prijs hier niet inzit.

<sup>24</sup> Zie Tekstbox 5 in Hoofdstuk 2 voor toelichting van de casus.

pembrolizumab (iv variant) met 70% daalt door concurrentie en door 80% van de patiënten<sup>25</sup> wordt gebruikt.

Bij deze aannames liggen de totale uitgaven in een situatie met evergreening voor de iv-variant €139 miljoen lager dan in 2021. Zonder introductie van de geëvergreende sc-variant zou de daling van de uitgaven in het rekenvoorbeeld nog sterker zijn: €174 miljoen, een verschil van €35 miljoen. In dat geval zouden ook ruim 1.200 patiënten geen gebruik hebben kunnen maken van de gebruiksvriendelijkere sc-variant.

Tabel 1 Een versimpeld rekenvoorbeeld laat zien dat de impact van evergreening voor pembrolizumab €35 miljoen per jaar kan bedragen. Bron: GIP-databank en berekening SiRM.

	2021	Hypothetische situatie zonder evergreening	Hypothetische situatie met evergreening
Gebruikers	6.604	6.604	6.604
Prijs per gebruiker iv	37.619	11.286 (-70% na concurrentie)	11.286 (-70% na concurrentie)
Prijs per gebruiker sc		37.619	37.619
Marktaandeel iv	100%	100%	80%
Marktaandeel sc	0%	0%	20%
Uitgaven totaal	€248 miljoen	€74 miljoen	€109 miljoen
Vershil uitgaven nu		€174 miljoen	€139 miljoen
<b>Potentiële impact evergreening per jaar</b>			<b>€35 miljoen</b>

In de praktijk is de dynamiek door meerdere factoren (zie §3.1.2) veel complexer dan in dit rekenvoorbeeld. Voor Nederland is recent de impact van Herceptin (trastuzumab)<sup>26</sup> ingeschat op €4,1 miljoen in de periode van juni 2018 (introductie biosimilars) tot en met december 2020 op een totaal van €87,8 miljoen.<sup>27</sup>

### 3.1.4 Evergreening kan leiden tot structureel lager aanbod biosimilars met minder concurrentie en hogere prijzen tot gevolg

Succesvolle evergreening leidt niet alleen tot hogere uitgaven voor specifieke geneesmiddelen, maar kan ook leiden tot een structureel lager aanbod van het aantal biosimilars met als gevolg minder prijsconcurrentie en structureel hogere prijzen. Het ontwikkelen van biosimilars vergt investeringen die biosimilarfabrikanten alleen doen bij een reële kans op winst. Als vóór afloop van het patent op een biological een (groot) deel van de markt het geëvergreende middel gebruikt, zal de omvang van de markt voor biosimilars afnemen en daarmee minder aantrekkelijk

<sup>25</sup> Het aantal patiënten in het rekenvoorbeeld is gelijk gehouden als het aantal patiënten in 2021.

<sup>26</sup> Zie Tekstbox 4 in Hoofdstuk 2 voor toelichting van de casus en gebruikte bronnen.

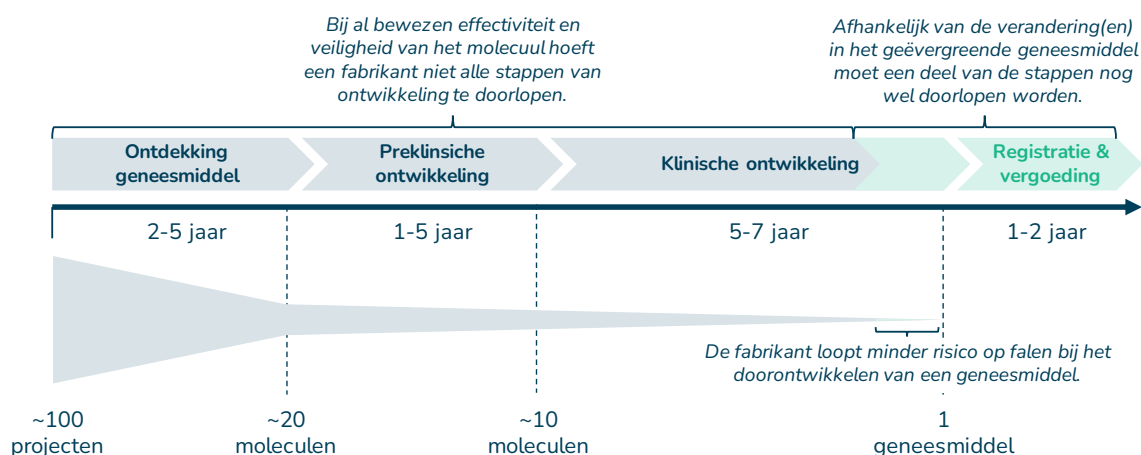
<sup>27</sup> Door concurrentie van biosimilars daalde de prijs voor de iv-variant van circa €1.590 in 2017 naar €730 in 2020. De prijs van de subcutane variant lag hier met €960 (+32%) boven en het marktaandeel hiervan lag in 2020 op 20%. Bron: Kirshner G, Makai P, Brouns C, Timmers L, Kemp, R. (2023). The Impact of an 'Evergreening' Strategy Nearing Patent Expiration on the Uptake of Biosimilars and Public Healthcare Costs. EsCHER Working Paper Series No. 2022015, Erasmus University Rotterdam. Available from: 09-03-2023

zijn voor biosimilarfabrikanten. Voor chemische middelen is dit risico naar verwachting kleiner omdat de investeringen voor productie van generieken veel lager zijn.

## 3.2 Evergreening kan de toegankelijkheid van aangepaste geneesmiddelen met een gebruikersvoordeel vertragen

Door evergreening kunnen geneesmiddelen met een klein gebruikersvoordeel ten opzichte van het origineel later beschikbaar komen. Geëvergreende geneesmiddelen hebben geen relevante klinische meerwaarde, maar bieden vaak wel een gebruikersvoordeel voor de patiënt en/of de zorgverlener ten opzichte van het originele middel. Vanuit het perspectief van patiënt en/of de zorgverlener is het snel op de markt komen van deze aangepaste middelen mogelijk wenselijk.<sup>28</sup> Vanuit een evergreeningstrategie is het aantrekkelijk om te wachten tot het originele middel bijna uit patent gaat om daarmee concurrentie voor het originele middel te belemmeren. Evergreening kan - afhankelijk van het specifieke geneesmiddel - daarom tot gevolg hebben dat aangepaste geneesmiddelen later op de markt komen dan nodig is.

De ontwikkeltijd van een aanpassing aan het originele geneesmiddel is naar verwachting korter dan die van de ontwikkeling van het originele middel. De gemiddelde tijd van ontdekking van een molecuul tot markttoelating is twaalf jaar.<sup>29</sup> Bij de ontwikkeling van een aanpassing aan het originele middel maakt de fabrikant gebruik van hetzelfde werkingsmechanisme van het originele middel. De fabrikant hoeft hierdoor naar verwachting voor het aangepaste geneesmiddel niet de volledige ontwikkelcyclus te doorlopen, waardoor het relatief snel na marktintroductie van het originele middel op de markt zou kunnen komen. Bovendien is het meest risicovolle deel van het ontwikkeltraject al doorlopen voor het originele middel: ontdekking geneesmiddel en preklinische ontwikkeling (Figuur 7).



Figuur 7. De fabrikant hoeft voor aanpassingen aan een bestaand geneesmiddel niet de volledige ontwikkelcyclus te doorlopen. Bron: Deore, A. B., Dhumane, J. R., Wagh, R., & Sonawane, R. (2019). The stages of drug discovery and development process. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 7(6), 62-67.

Het is lastig in te schatten welk deel van de periode tussen het op de markt brengen van het origineel en de aangepaste variant, toe te schrijven is aan het ontwikkelen en op de markt

<sup>28</sup> Waarbij het de vraag is hoeverre dat voordeel ook een hogere prijs rechtvaardigt dan het originele middel en hoeveel hoger dan.

<sup>29</sup> VIG 2021. Hoe zit het precies met octrooien.



brengen van het aangepaste middel, en welk deel aan het strategisch wachten op het juiste moment vanuit een evergreeningstrategie. Wel is het aannemelijk dat fabrikanten langer wachten dan vanuit de doorontwikkeling van een geneesmiddel noodzakelijk is. Zo kwam de subcutane variant van Herceptin (trastuzumab) pas dertien jaar na marktautorisatie en een jaar voor verlopen van het patent van de intraveneuze variant beschikbaar. Patiënten hebben veelal een voorkeur voor subcutane middelen ten opzichte van intraveneuze middelen.<sup>30</sup> Ook kunnen subcutane middelen reis- en behandeltime van patiënten en zorgpersoneel besparen.<sup>31</sup> Een ander voorbeeld van een geëvergreend middel met een klein gebruikersvoordeel is Ultomiris (ravulizumab): een complementremmer waarbij de patiënt vier keer zo weinig naar het ziekenhuis hoeft te reizen dan bij het origineel Soliris (eculizumab).<sup>32</sup> Ultomiris bespaart een patiënt daarmee gemiddeld negentien ziekenhuisbezoeken per jaar. Geneesmiddelen die patiënten minder vaak hoeven in te nemen kunnen bovendien tot een betere therapietrouw leiden.<sup>33</sup> Ultomiris kwam twaalf jaar na marktintroductie van Soliris op de markt, een jaar voor patentverloop.

### 3.3 Evergreening kan mogelijk leiden tot minder investeringen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

De potentiële voordelen van evergreening voor de fabrikant kunnen leiden tot meer investeringen in het zo lang mogelijk beschermen van bestaande geneesmiddelen, en minder investeringen in onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Evergreening vereist investeringen in onderzoek naar mogelijke aanpassingen aan een bestaand middel en in marketing van de mogelijke gebruiksvoordelen van het aangepaste middel. Deze investeringen hadden in theorie ook voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kunnen worden gebruikt. Als veel fabrikanten een steeds groter deel van hun beschikbare middelen voor evergreening gebruiken kan dit op termijn de introductie van nieuwe, innovatieve geneesmiddelen vertragen of verminderen. Of dat in de praktijk het geval is, is lastig vast te stellen omdat goede informatie hierover ontbreekt.

Als illustratief voorbeeld kan mogelijk de verschuiving van budgetten van AbbVie worden gebruikt. Uit onderzoek in de Verenigde Staten bleek dat het budget dat AbbVie uitgaf aan onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen tussen 2013 en 2018 daalde van ongeveer \$600 mln. per jaar naar \$480 mln. per jaar. In diezelfde periode steeg het budget dat AbbVie uitgaf aan marketing van \$285 mln. per jaar naar \$450 mln. per jaar. Uit interne documentatie van AbbVie, geanalyseerd in datzelfde onderzoek, bleek bovendien dat het grootste deel van de uitgaven aan ontwikkeling kwamen uit onderzoek naar aanpassingen aan Humira.<sup>34</sup>

<sup>30</sup> Stoner, K. L., Harder, H., Fallowfield, L. J., & Jenkins, V. A. (2015). Intravenous versus subcutaneous drug administration. Which do patients prefer? A systematic review. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*, 8, 145-153.

<sup>31</sup> Kirshner G, Makai P, Brouns C, Timmers L, Kemp, R. (2023). The Impact of an 'Evergreening' Strategy Nearing Patent Expiration on the Uptake of Biosimilars and Public Healthcare Costs. *EsCHER Working Paper Series No. 2022015*,

<sup>32</sup> In de praktijk wordt eculizumab regelmatig minder vaak of lang gedoseerd waardoor dit voordeel in de praktijk naar verwachting wat lager is. Zie ZIN 2023: Evaluatie weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab (Soliris®) voor de behandeling van atypische Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS)

<sup>33</sup> Romley, J. A., Xie, Z., Chiou, T., Goldman, D., & Peters, A. L. (2020). Extended-release formulation and medication adherence. *Journal of general internal medicine*, 35, 354-356.

<sup>34</sup> Bronnen: Campanelli, Gina. 2022. Feeling Evergreen: A Case Study of Humira's Patent Extension Strategies and Retroactive Assessment of Second-Line Patent Validity. Master's thesis, Harvard University Division of Continuing Education, Committee on Oversight and Reform 2021: Drug Pricing Investigation. Washington D.C.: U.S. House of Representatives.

## 4 Hoe kan ZIN adequater omgaan met evergreening?

De Nederlandse overheid heeft nauwelijks invloed op patentwetgeving maar kan samen met zorgverzekeraars wel via vergoedingsbeleid de negatieve impact van evergreening op de uitgaven verminderen. ZIN kan haar rol bij de uiteindelijk te betalen prijs voor geneesmiddelen in het geval van evergreening slimmer invullen. Vanuit die rol kan ZIN anticiperen op het toekomstig patentverloop van het originele middel bij adviezen over geëvergreende middelen, en kritisch kijken naar de kosteneffectiviteit van het originele middel (§4.1). Daarnaast kan ZIN veldpartijen ondersteunen bij het (nog) adequater acteren op evergreening (§4.2).

De Nederlandse overheid heeft nauwelijks invloed op de patentwetgeving die evergreening mogelijk maakt. De invloed van de overheid op de impact van evergreening op *toegankelijkheid* (moment wanneer fabrikant een middel op de markt brengt) en *innovatie* (investeringskeuzes van fabrikanten) is daarmee beperkt. Fabrikanten maken immers zelf keuzes op basis van afwegingen die voortkomen uit ontwikkelingen op de Europese of zelfs wereldwijde markt, waar Nederland slechts een klein onderdeel van is.

De Nederlandse overheid en zorgverzekeraars kunnen wel via hun vergoedingsbeleid invloed uitoefenen op de impact van evergreening op de *maatschappelijke uitgaven*. De invloed van de overheid is, via ZIN en de BFAG, vooral groot bij dure intramurale geneesmiddelen (de sluisgeneesmiddelen) en dure extramurale geneesmiddelen waarover de BFAG centraal onderhandelt.<sup>35</sup>

De rol en invloed van *individuele* zorgverzekeraars is vooral groot bij intramurale add-on geneesmiddelen waarover niet centraal onderhandeld wordt. Voor deze geneesmiddelen maken zorgverzekeraars en ziekenhuizen afspraken over de hoogte van tarieven. Zorgverzekeraars proberen daarbij rekening te houden met evergreeningstrategieën. Ze verlagen bijvoorbeeld vergoedingen van therapeutisch equivalente add-on geneesmiddelen op het moment dat er daarvan één uit patent gaat, ook voor de geëvergreende variant die nog gepatenteerd is. Het lagere add-on-tarief zorgt ervoor dat inkoopgroepen van ziekenhuizen sterker (moeten) onderhandelen met fabrikanten, ook over de prijs van het geëvergreende middel. Het mandaat

<sup>35</sup> De BFAG onderhandelt over intramurale geneesmiddelen met een budgetimpact van meer dan €20 miljoen of meer dan €10 miljoen bij kosten per patiënt van boven de €50.000, voor dure extramurale geneesmiddelen kan de BFAG op basis van de kosteneffectiviteitsbeoordeling van ZIN onderhandelen over de prijs. Dit gebeurt als uit de kosteneffectiviteitsbeoordeling blijkt dat een extramuraal geneesmiddel niet kosteneffectief is en openbare prijsverlagingen niet mogelijk blijken. Een kosteneffectiviteitsanalyse vindt voor extramurale geneesmiddelen plaats bij een budgetimpact van meer dan €10 miljoen of een budgetimpact tussen €1 miljoen en €10 miljoen en kosten van minimaal €50.000 per patiënt.

dat inkoopgroepen hierbij krijgen van de voorschrijvers is afhankelijk van hoe zij eventuele gebruiksvoordelen van geëvergreende middelen waarderen voor hun patiënten.

Op de vergoeding van extramurale geneesmiddelen en dure (extra- en intramurale) geneesmiddelen hebben individuele zorgverzekeraars minder invloed:

- Voor extramurale geneesmiddelen hebben zorgverzekeraars alleen een sterk onderhandelingsinstrument in handen met het preferentiebeleid voor generieke geneesmiddelen. Als er echter (nog) geen generieke variant beschikbaar is, wordt de prijs die de zorgverzekeraar betaalt (grotendeels) bepaald door de vergoeding zoals vastgelegd in het GVS.
- Voor extra- of intramurale geneesmiddelen met een hoge prijs en/of budgetimpact kunnen individuele zorgverzekeraars lastig invloed uitoefenen op de vergoeding. Dit komt omdat de BFAG en/of het Clean Team van Zorgverzekeraars Nederland (ZN)<sup>36</sup> over deze geneesmiddelen centraal onderhandelen. Doordat zij op landelijk niveau financiële arrangementen afspreken, hebben individuele zorgverzekeraars nauwelijks informatie over de daadwerkelijk betaalde prijs aan de fabrikant.

**ZIN speelt een cruciale rol bij de uiteindelijk door zorgverzekeraars te betalen prijs voor dure extramurale en intramurale geneesmiddelen omdat ze de therapeutische waarde en kosteffectiviteit beoordeelt en adviseert over clustering en prijs.**

Vanuit haar rol in het zorgstelsel, adviseert ZIN de minister over de aard, inhoud en omvang van het basispakket, waaronder geneesmiddelen:

- ZIN adviseert de minister over opname van nieuwe extramurale geneesmiddelen in het GVS. Daarbij kijkt ZIN ten eerste of het middel voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk (SWP)<sup>37</sup> en wat de therapeutische waarde is ten opzichte van bestaande middelen of behandelingen. Zij adviseert om geneesmiddelen ofwel te clusteren op bijlage 1a van het GVS als zij onderling vervangbaar zijn, ofwel te plaatsen op bijlage 1b als het unieke geneesmiddelen betreft.<sup>38</sup> De vergoedingen in het GVS zijn gebaseerd op de lijstprijs van de fabrikant.<sup>39</sup>
- ZIN adviseert de minister daarnaast over opname van dure intramurale geneesmiddelen (sluisgeneesmiddelen) en dure extramurale geneesmiddelen in het verzekerde pakket. Voor deze geneesmiddelen onderzoekt ZIN ook of ze voldoen aan SWP en wat de therapeutische waarde is. Daarnaast gaat ZIN na of deze middelen kosteneffectief zijn. Als dit niet het geval is adviseert ZIN welke minimale korting BFAG op de lijstprijs moet onderhandelen om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel wel kosteneffectief wordt.

Hoewel de minister uiteindelijk besluit, heeft ZIN hiermee grote invloed op de uiteindelijk door zorgverzekeraars betaalde prijzen voor niet-generieke extramurale en dure intramurale

<sup>36</sup> Het Clean Team is een gezamenlijk inkoopverband van alle zorgverzekeraars in Nederland.

<sup>37</sup> Wanneer een geneesmiddel hieraan voldoet is vastgesteld dat het geneesmiddel bewezen werkend en veilig is.

<sup>38</sup> Om het gebruik van het meest doelmatige geneesmiddel te stimuleren hebben geneesmiddelen op bijlage 1a een vergoedingslimiet op basis van de lijstprijzen in het cluster. Wanneer een verzekerde een geneesmiddel gebruikt met een lijstprijs boven deze maximale vergoeding moet deze het verschil zelf bijbetalen tot een maximum van €250 per jaar.

<sup>39</sup> Fabrikanten stellen lijstprijzen vast die niet hoger mogen liggen dan de door de Wet geneesmiddelenprijzen (Wgp) vastgestelde maximumprijs welke gebaseerd is op het gemiddelde prijsniveau van een selectie van EU-landen.

geneesmiddelen. Deze invloed bij de instroom van nieuwe geneesmiddelen kan ZIN ook gebruiken om de effecten van evergreening op de uitgaven te verkleinen.

In dit hoofdstuk lichten we toe hoe ZIN op dit moment omgaat met de instroom van geëvergreende geneesmiddelen en wat beleidsopties zijn om daar adequater mee om te gaan. De beleidsopties zijn tot stand gekomen tijdens drie groepsgesprekken met medewerkers van ZIN en de BFAG (zie ook Bijlage 1). De genoemde beleidsopties zijn toepasbaar op zowel intramurale als extramurale geneesmiddelen en vallen uiteen in twee categorieën:

- ZIN kan binnen de bestaande instroomprocedures bij advisering beter rekening houden met geëvergreende geneesmiddelen (§4.1).
- ZIN kan andere partijen ondersteunen bij het adequater omgaan met evergreening (§4.2).

Om deze beleidsopties te realiseren is een belangrijke voorwaarde dat het fenomeen evergreening bekend is en herkend wordt. ZIN kan hier actief een rol in spelen door de kennis over en bewustwording van evergreening bij ZIN zelf en bij veldpartijen te vergroten. Dit onderzoek en het bijbehorende proces dragen hieraan bij.

## 4.1 ZIN kan bij advisering beter rekening houden met geëvergreende geneesmiddelen

ZIN kan bij geëvergreende geneesmiddelen haar prijsadvies<sup>40</sup> anders opstellen en daarmee de potentiële impact van die middelen op de maatschappelijke uitgaven verlagen. In haar advies aan de minister geeft ZIN een oordeel over de therapeutische waarde, over de budgetimpact en de kosteneffectiviteit van een geneesmiddel.

Als ZIN oordeelt dat een geëvergreend geneesmiddel dezelfde therapeutische waarde heeft als het al in het pakket opgenomen originele middel, kan de fabrikant vrijstelling krijgen van een (nieuwe) kosteneffectiviteitsanalyse. Er ontstaat hiermee een principe 'gelijke therapeutische waarde = gelijke prijs', waarbij ZIN dezelfde nettoprijs<sup>41</sup> voor het geëvergreende middel adviseert als voor het originele middel. Wanneer de referentieprijs niet bekend is omdat het originele middel in een financieel arrangement zit, adviseert ZIN dat de nettoprijs niet hoger mag zijn dan de onderhandelde nettoprijs van het originele middel.

De prijs voor het geëvergreende geneesmiddel kan vervolgens hoog blijven, ook als de prijs van het originele middel daalt na verloop van patent en de komst van generieken of biosimilars. ZIN vindt het onwenselijk dat langjarig een (veel) hogere prijs wordt betaald voor geëvergreende geneesmiddelen die therapeutisch equivalent zijn aan goedkopere geneesmiddelen. Om dat te veranderen kan ZIN binnen de bestaande instroomprocedure voor geëvergreende geneesmiddelen:

- De verwachte prijsdaling van het originele middel meenemen in haar advies over het geëvergreende middel (§4.1.1).

<sup>40</sup> ZIN geeft formeel geen adviesprijs maar adviseert wel met welk bedrag of percentage een bepaalde prijs moet dalen om tot een maatschappelijk aanvaardbare prijs van een geneesmiddel te komen gegeven de effectiviteit van het geneesmiddel. In de rest van dit rapport gebruiken we hiervoor de term 'adviesprijs'.

<sup>41</sup> Met nettoprijs bedoelen we de totale uitgaven aan het geneesmiddel per patiënt voor een behandeling met het geneesmiddel.

- De kosteneffectiviteitsanalyse opnieuw uitvoeren als de kosteneffectiviteitsanalyse van het originele middel veel onzekerheid over de effectiviteit kende of überhaupt niet is uitgevoerd (§4.1.2).

Naast deze twee opties zijn twee andere mogelijkheden geopperd:

- Het vergoeden van geëvergreende middelen op basis van *cost-plus pricing*<sup>42</sup> in plaats van het huidige *value-based pricing*. Het is echter de vraag of dit uitvoerbaar is, gezien de afhankelijkheid van informatie van fabrikanten en complexe methodologische keuzes. Voorbeelden van deze keuzes zijn het vaststellen van de omvang van specifieke kostenposten en welk deel hiervan toe te rekenen is aan Nederland.
- Negatief adviseren over toelating tot het basispakket bij geëvergreende geneesmiddelen met een zeer klein gebruikersvoordeel ten opzichte van het originele middel. Het zal echter in de praktijk lastig te bepalen zijn wanneer er sprake is van een dusdanig klein voordeel dat dit gerechtvaardigd is, en welk perspectief daarbij centraal moet staan: dat van premiebetalers, patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders of anderen.

Vanwege de twijfels over uitvoerbaarheid hebben we deze laatste twee opties niet verder uitgewerkt.

#### **4.1.1 ZIN kan de verwachte prijsdaling van het originele geneesmiddel meenemen in het advies over geëvergreende geneesmiddelen aan de minister**

ZIN kan bij geëvergreende geneesmiddelen waarover zij adviseert aan de minister expliciet de verwachte daling van de prijs van het originele middel meenemen. Op dit moment bevat het ZIN-advies aan de minister soms in kwalitatieve bewoordingen dat de BFAG een lagere prijs zou moeten onderhandelen omdat er binnen afzienbare tijd generieken of biosimilars op de markt zullen komen.<sup>43</sup> Deze kwalitatieve uitspraken bieden de BFAG echter onvoldoende concrete houvast voor de onderhandelingen over het geëvergreende middel.

Een meer expliciet prijsadvies vanuit ZIN biedt de BFAG meer houvast. Dit kan ZIN in de praktijk doen door een kortingspercentage te adviseren bij geëvergreende middelen op basis van de verwachte toekomstige prijsdaling van het originele middel. De hoogte van het kortingspercentage kan gebaseerd worden op historische data over de prijsdaling van geneesmiddelen.<sup>44</sup> ZIN kan daarbij uit minimaal twee opties kiezen:

- Vaste (staffels van) kortingspercentages bepalen, bijvoorbeeld per type geneesmiddel en/of per grootte van de indicatie(s).
- Per geëvergreend geneesmiddel het kortingspercentage onderbouwen.

<sup>42</sup> Bij *cost-plus pricing* krijgen fabrikanten de onderzoeks- en ontwikkelkosten en een redelijk rendement daarop vergoed. De prijs houdt rekening met de, bij geëvergreende geneesmiddelen, verkorte ontwikkeltijd en verminderde kosten voor klinisch onderzoek. Daarbij moet bepaald worden wat een redelijk rendement is.

<sup>43</sup> Zie bijvoorbeeld het pakketadvies over de toelating van ravulizumab.

<sup>44</sup> Hier is in Nederland onderzoek naar gedaan, door bijvoorbeeld: van der Schans S, Vondeling GT, Cao Q, van der Pol S, Visser S, Postma MJ, Rozenbaum MH. The impact of patent expiry on drug prices: insights from the Dutch market. *Journal of market access & health policy*. 2021 Jan 1;9(1):1849984. Dit onderzoek heeft geen gebruik kunnen maken van informatie over prijsafspraken tussen inkoopgroepen en fabrikanten. De uiteindelijk betaalde prijzen zijn daarom naar verwachting lager dan de gebruikte prijzen in het onderzoek.

Het adviseren van een kortingspercentage kan alleen bij geëvergreende geneesmiddelen waarbij - ter onderbouwing van de verwachte prijsdaling - zicht is op concurrentie voor het originele middel. Op het moment van introductie van het geëvergreende middel blijft het principe van 'gelijke therapeutische waarde = gelijke prijs' bestaan. De prijs daalt vervolgens wel mee op basis van de (verwachte) daling van de prijs het originele middel.

Deze aanpassing aan de adviesprijs kan ZIN adviseren op basis van de pakketcriteria kosteneffectiviteit en/of uitvoerbaarheid. Ze zal deze aanpassing moeten verwerken in de richtlijnen die ze hanteert bij het invullen van deze pakketcriteria. Bij deze uitwerking kan ze VWS betrekken. De feitelijke hoogte van de korting, de manier waarop deze vastgesteld moet worden en de (mogelijk ook ongewenste) impact dienen nader onderzocht en uitgewerkt te worden.

ZIN kan overwegen om met VWS te verkennen of het wenselijk is om het kleine gebruikersvoordeel van een geëvergreend middel te waarderen tegen een nader te bepalen opslag boven op de gedaalde prijs van het originele middel. Deze opslag weerspiegelt de betalingsbereidheid voor het extra gebruikersvoordeel. Op dit moment wordt er alleen meer betaald voor gebruikersvoordeel als dit bijdraagt aan een hogere therapietrouw. Of ZIN andere gebruiksvoordelen die bijvoorbeeld leiden tot een lagere inzet van zorgpersoneel kan en wil meenemen in de waardering van een geëvergreend middel, kan onderdeel zijn van de verkenning naar aanvullende pakketcriteria zoals arbeidsinzet en duurzaamheid. Door een mogelijke opslag blijft er een financiële prikkel bestaan om geëvergreende middelen met een gebruikersvoordeel op de markt te brengen. Of deze financiële prikkel nodig is, is niet op voorhand te zeggen. Het grotere marktaandeel dat een fabrikant met een geneesmiddel met extra gebruikersvoordeel kan bemachtigen, creëert mogelijk al voldoende financiële prikkel om het middel ook bij een gelijke prijs als het originele middel op de markt te brengen.

#### **4.1.2 ZIN kan de kosteneffectiviteit van het originele middel opnieuw berekenen als er veel onzekerheid over de effectiviteit bestond**

ZIN kan bij de introductie van een geëvergreend middel ook besluiten de kosteneffectiviteitsanalyse van het originele geneesmiddel opnieuw uit te voeren als er indertijd veel onzekerheid bestond over de effectiviteit.<sup>45</sup> Hiermee voorkomt ZIN dat zij een te hoge referentieprijs voor het geëvergreende middel hanteert bij toepassen van het 'gelijke therapeutische waarde = gelijke prijs'-principe. Dit is vooral relevant bij geëvergreende middelen waar geen concurrentie verwacht wordt op het originele middel terwijl het patent hierop wel afloopt. Het gaat hier vaak om weesgeneesmiddelen. Deze problematiek kan ook spelen bij beoordeling van nieuwe geneesmiddelen met gelijke therapeutische waarde aan een geneesmiddel zonder dat het evergreening betreft.

De kosteneffectiviteitsanalyse van het originele middel kan onzekerheid over de effectiviteit van het originele middel bevatten omdat het aantal patiënten in het achterliggend onderzoek relatief

---

<sup>45</sup> Dit is ook het principe van cyclisch pakketbeheer waarbij na introductie van een nieuw geneesmiddel na verloop van tijd kosteneffectiviteitsanalyses worden herhaald op basis van gegevens uit de praktijk.



klein was of niet volledig representatief. De ICER<sup>46</sup> die de fabrikant indertijd aanleverde kan hierdoor te laag zijn. Ook de door ZIN berekende ICER kan door het rekenen met gebrekkige data te laag zijn.<sup>47</sup> ZIN geeft op basis van deze ICER en de referentiewaarde per QALY<sup>48</sup> voor de vastgestelde ziektelast, advies over de benodigde korting ten opzichte van de lijstprijs. Bij een te lage ICER zal het geadviseerde kortingspercentage ook te laag zijn. Hierdoor is de prijs van het originele middel mogelijk te hoog voor de daadwerkelijke effectiviteit van het geneesmiddel en daarmee de prijs van het geëvergreende middel ook. De resultaten van een nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse kunnen ook behulpzaam zijn bij eventuele onderhandelingen van de BFAG<sup>49</sup> over verlenging of vernieuwing van een financieel arrangement.

ZIN kan voor een nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse het originele middel vergelijken met bijvoorbeeld een placebo, of met de behandeling voordat het originele middel op de markt kwam. Het uitvoeren van deze kosteneffectiviteitsanalyse vraagt inbreng van de fabrikant, die recentere data moet aanleveren. De nieuwe aanvraag van de fabrikant met een claim van gelijke therapeutische waarde biedt ZIN de mogelijkheid om deze data op te vragen. Data over de effectiviteit van het originele geneesmiddel kan ook verkregen worden vanuit de praktijk op het moment dat daar onderzoek naar is gedaan na de introductie.

## 4.2 ZIN kan veldpartijen ondersteunen bij het (nog) adequater acteren op evergreening

### 4.2.1 ZIN kan systematisch en tijdig de komst van nieuwe geëvergreende geneesmiddelen aankondigen

De impact van evergreening verschilt per geneesmiddel. De snelheid waarmee zorgverzekeraars en inkoopgroepen reageren speelt hierbij een rol. Als bij de introductie van een geneesmiddel evergreening kan worden geïdentificeerd kan dat direct bij de prijsonderhandelingen worden meegenomen. Via de Horizonscan kan ZIN vroegtijdig signaleren of er geëvergreende geneesmiddelen aan komen. ZIN kan hierbij de varianten uit §2.2.1 gebruiken ter identificatie van evergreening. Met deze kennis kan ZIN vervolgens voorschrijvers, zorgverzekeraars en inkoopgroepen van ziekenhuizen informeren over specifieke evergreening-casussen:

- Voor de plaatsbepaling van geneesmiddelen heeft ZIN via wetenschappelijke verenigingen contact met voorschrijvers om informatie uit te vragen. Ze zou deze contacten ook kunnen benutten om via wetenschappelijke verenigingen voorschrijvers te informeren over evergreening-casussen.
- ZIN kan zorgverzekeraars informeren over gesignaleerde evergreening-casussen in de Horizonscan zodat zij hun prijs- en inkoopbeleid kunnen aanscherpen.

<sup>46</sup> De ICER is de incrementele kosteneffectiviteitsratio, oftewel de kosten per QALY. Een lagere ICER betekent dat we als maatschappij minder kwijt zijn. Deze volgt uit de farmaco-economische analyse van een geneesmiddel. Een fabrikant levert dit aan als onderdeel van zijn dossier bij het ZIN. Als onderdeel van de beoordeling van het ZIN komt zichzelf ook met een ICER.

<sup>47</sup> De berekende ICER kan eventueel te hoog zijn. Een te hoge ICER heeft echter een hoger kortingspercentage tot gevolg, met daarmee lagere maatschappelijke uitgaven.

<sup>48</sup> QALY: quality adjusted life year.

<sup>49</sup> De BFAG onderhandelt over geneesmiddelen en sluit hiermee contracten in termijnen af. Dit betekent dat na verloop van tijd over geneesmiddelen (nieuwe) afspraken worden gemaakt.

- ZIN kan inkoopgroepen van ziekenhuizen informeren over (nieuwe) geëvergreende middelen zodat zij het voorschrijven ervan zouden kunnen beperken en indien mogelijk extra prijsdruk voor geëvergreende middelen kunnen creëren. Deze extra informatie kan leiden tot een betere onderhandelingspositie richting fabrikanten. Daarnaast kunnen inkoopgroepen richting voorschrijvers het prijsverschil tussen het (in prijs verlaagde) originele middel en concurrenten en het geëvergreende middel benadrukken. Dit kan mogelijk worden aangevuld met een inschatting van de extra gebruikswaarde van een geëvergreend middel. ZIN en inkoopgroepen kunnen met de inschatting van de mogelijke meerwaarde en het prijsverschil dan mogelijk ook gezamenlijk een strategie bepalen rondom een geëvergreend middel.

Voor al deze voorbeelden geldt dat afstemming over de behoefte van de genoemde partijen en nadere uitwerking van de samenwerking nodig is. Zo heeft ZIN op dit moment niet veel samenwerkingsrelaties met inkoopgroepen van ziekenhuizen en is onduidelijk wat de behoefte van inkoopgroepen op dit gebied is.

#### **4.2.2 ZIN kan vanuit risicogericht pakketbeheer ook advies geven over geëvergreende middelen die ZIN nu nog niet beoordeelt**

ZIN beoordeelt nu alleen nieuwe geneesmiddelen. Een geneesmiddel waarvan een geëvergreende versie op de markt komt met een andere toedieningsvorm maar dezelfde stofnaam wordt niet door ZIN beoordeeld. Dit kan betekenen dat zorgverzekeraars hiervoor een add-on-tarief moeten vaststellen, terwijl het originele geneesmiddel nog in een financieel arrangement zit. Het is voor zorgverzekeraars echter lastig een tarief te bepalen voor het geëvergreende middel wanneer het originele middel zich in een financieel arrangement bevindt. De onderhandelde prijs is immers niet bekend. In deze gevallen kan ZIN - vanuit risicogericht pakketbeheer - overwegen om het geëvergreende geneesmiddel wel te beoordelen, bijvoorbeeld op verzoek van zorgverzekeraars. Hoewel ZIN de prijs van het BFAG-arrangement ook niet kent, vindt er dan wel expliciet een bredere maatschappelijke beoordeling plaats die zorgverzekeraars kunnen gebruiken bij het bepalen van het add-on-tarief.

# Bijlage 1. Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is uitgevoerd door adviesbureau SiRM - Strategies in Regulated Markets - in opdracht van het Zorginstituut Nederland. Het onderzoek bestond uit drie fases:

- 1 **Verkennen:** Deze fase had als doel om tot een definitie en afbakening van het begrip evergreening te komen met medewerkers van ZIN en de BFAG. Hiervoor deden we deskresearch, hielden we interviews met elk van de deelnemers van de groeps gesprekken en hadden we een eerste groeps gesprek.
- 2 **Verdiepen:** Deze fase had als doel het verdiepen van de effecten van evergreening, en het komen tot mogelijke beleidsopties voor ZIN om adequater om te gaan met evergreening. We hielden een vijftal verdiepende interviews met experts en deden verdere deskresearch. We sloten de fase af met een groeps gesprek waarin we met medewerkers van ZIN en de BFAG beleidsopties bespraken.
- 3 **Rapporteren:** Deze fase had als doel het komen tot een rapportage van de bevindingen van de eerdere fases. We bespraken in deze fase het rapport in een derde groeps gesprek.

Hieronder lichten we de deskresearch en interviews en bijeenkomsten nader toe.

## Kwalitatief deskresearch

Voor de deskresearch in fase 1 en 2 analyseerden we verschillende bronnen. We doorzochten documentatie van ZIN, zoals procesbeschrijvingen en pakketbeoordelingen voor informatie over de huidige werkzaamheden. We bekeken de informatie over geneesmiddelen beschikbaar vanaf EMA. We analyseerden wetenschappelijke bronnen voor onderzoeken met een focus op zowel het fenomeen evergreening als de gevolgen van evergreening. De verwijzingen naar bronnen zijn opgenomen in de hoofdtekst van het rapport.

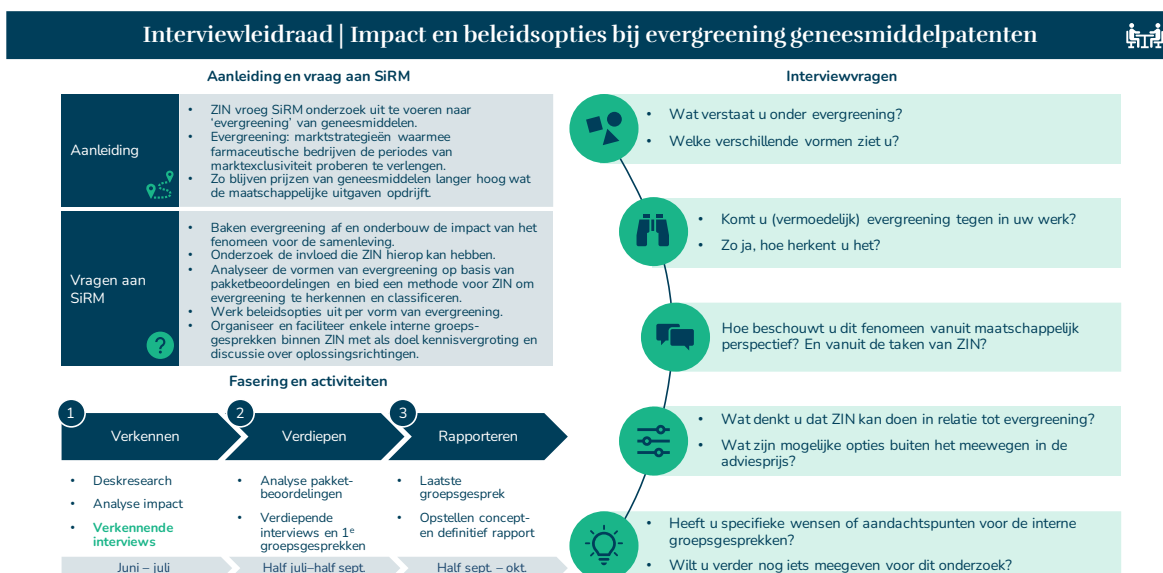
## Interviews en bijeenkomsten

We voerden in fase 1 verkennende interviews met vijftien medewerkers van ZIN en drie medewerkers van VWS (Tabel 2) op basis van een interviewleidraad (Figuur 8). Dit waren ook de uitgenodigde deelnemers van de groeps gesprekken. In de tabel staat per persoon opgenomen bij welke groeps gesprekken deze aanwezig was.

Tabel 2. We hielden drie groeps gesprekken met vijftien medewerkers van ZIN en drie medewerkers van VWS, waaronder twee medewerkers van de BFAG. In de rechterkolommen geven we aan bij welk gesprek de deelnemers aanwezig waren, waarbij g. staat voor groeps gesprek.

Organisatie	Naam	g. 1	g. 2	g. 3
BFAG – VWS	Eveline Klein Lankhorst	X	-	X
BFAG – VWS	Katelijne van de Vooren	X	X	X
GMT – VWS	Aldo Golja	X	-	X
Zorginstituut Nederland	Angèl Link	X	-	X
Zorginstituut Nederland	Annemieke van der Waal	-	X	X

Zorginstituut Nederland	Carly Sweegers	X	X	-
Zorginstituut Nederland	Egbert de Groot	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Karin Siemeling	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Kenneth Watson	-	X	X
Zorginstituut Nederland	Lonneke Timmers	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Lydia de Heij	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Maarten Cozijnsen	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Marijke de Vries	-	X	X
Zorginstituut Nederland	Matthijs Versteegh	X	-	-
Zorginstituut Nederland	Mohamed El Alili	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Rudy Dupree	X	X	X
Zorginstituut Nederland	Wytse Bruinsma	X	X	X

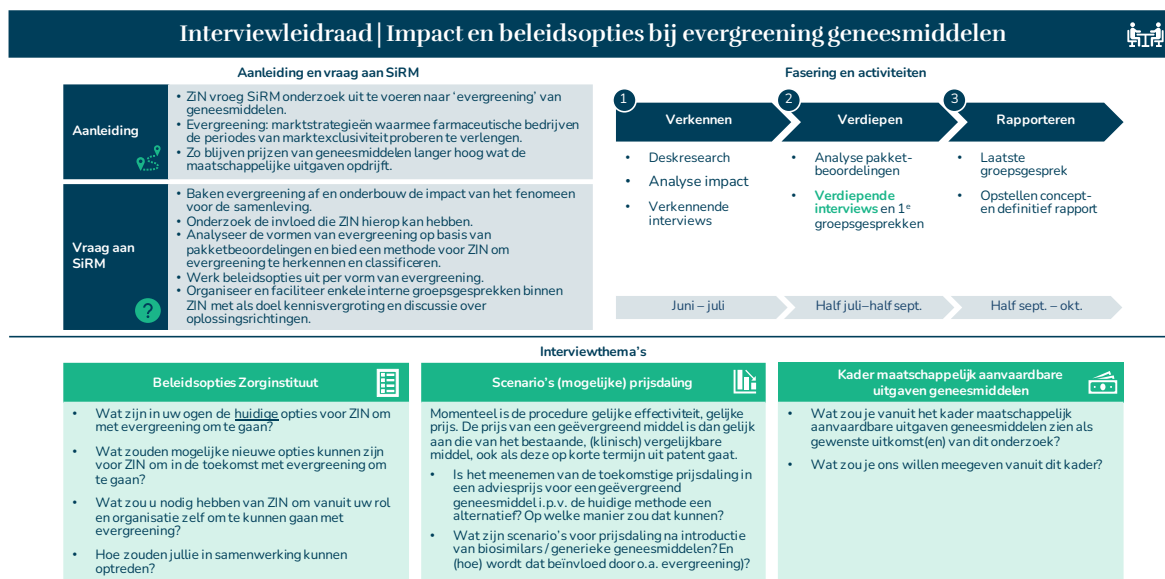


Figuur 8. We voerden verkennende gesprekken met de deelnemers van de groeps-gesprekken om erachter te komen wat zij al wisten van evergreening.

In fase 2 voerden we verdiepende interviews met experts in het veld van geneesmiddelen om met hen te reflecteren op mogelijke beleidsopties voor ZIN (Tabel 3). Deze gesprekken voerden we ook op basis van een interviewleidraad (Figuur 9).

Tabel 3. We voerden vijf verdiepende interviews met experts om beleidsopties voor ZIN te verkennen.

Organisatie	Naam
Autoriteit Consument en Markt	Ilan Akker, Milena Dinkova
Inkoopgroep Ziekenhuisapotheken Academische Ziekenhuizen	Juliette Zwaveling
Menzis	Henk Eleveld
Nederlandse Zorgautoriteit	Margot Overgaag
Zorgverzekeraars Nederland	Chiara Brouns



Figuur 9. We voerden verdiepende interviews met experts om te kijken hoe zij tegen evergreening en beleidsopties van zowel ZIN als zichzelf aankeken.