



## Van actieve stof tot generiek geneesmiddel

Fase 2: Farmaceutische ontwikkeling

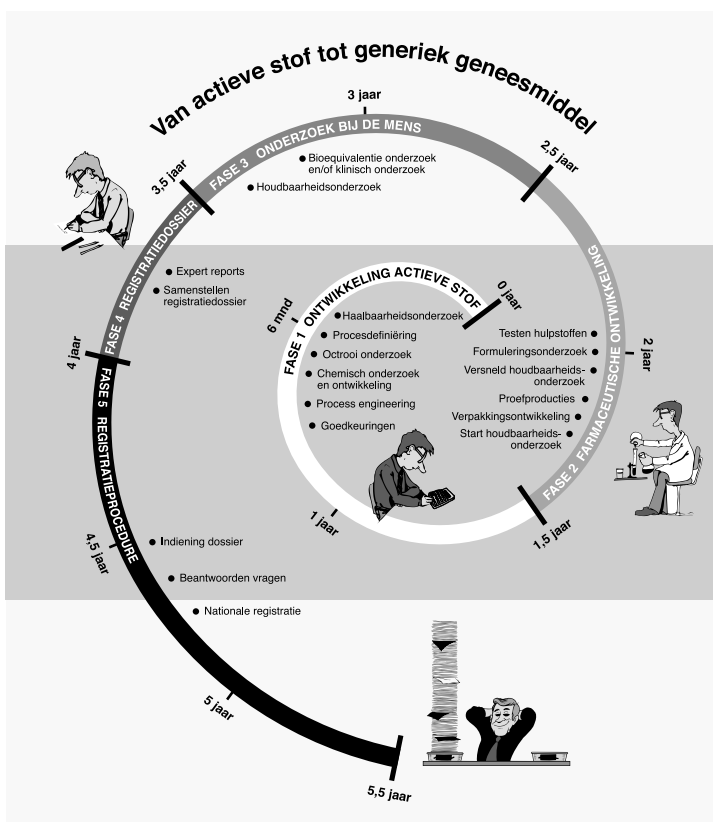
In het vorige nummer van Bogin Bericht is fase 1 van de ontwikkeling van het generiek geneesmiddel uiteengezet. Tijdens fase 2, de farmaceutische ontwikkeling, worden proefpartijen van het nieuwe product gemaakt en aan een houdbaarheidsonderzoek onderworpen.

### Toedieningsvorm

Als de actieve stof beschikbaar is gekomen (fase 1), kan worden gestart met de ontwikkeling van de toedieningsvorm. Mogelijke hulpstoffen worden fysisch/chemisch onderzocht waarbij ook bekeken wordt, welke hulpstoffen te gebruiken zijn in combinatie met de actieve stof. Ook worden de analysemethoden die nodig zijn voor de keuring van de hulpstoffen en het gereede product ontwikkeld en gevalideerd.

### Houdbaarheid

Nadat de hulpstoffen zijn gekozen, wordt de eerste hoeveelheid geneesmiddelen, dat wil zeggen de actieve stof in de beoogde toedieningsvorm, gemaakt. Deze eerste kleine hoeveelheid tabletten, capsules, crème, stroop etc. wordt onderworpen aan een zogenaamde versneld houdbaarheidsonderzoek (het zogenaamde 'stresstesten'). Hierbij wordt het nieuwe product gedurende een aantal weken bewaard bij verhoogde temperaturen en vochtigheden, waarna de eventueel opgetreden ontleding wordt bepaald. De mate van ontleding geeft een voorspelling hoe het middel zich zal houden onder de normale omstandigheden.



### \*Nader bekeken

**claw-back** • Apotheekhoudenden zijn sinds 1998 verplicht een deel van de door hen verkregen inkoopvoordelen door te berekenen in hun declaraties aan zorgverzekeraars.

**lijstprijzen** • Prijzen zoals die staan vermeld in de Z-Index-Taxe, de prijslijst die door de KNMP wordt uitgegeven, en die de basis vormen voor de declaratie aan de zorgverzekeraar.

**margeconcurrentie** • Concurrentie op basis van een vaste verkoopprijs en een variabele transactieprijs.

**prijskoncurrentie** • Concurrentie op basis van variabele verkoopprijzen.

product gedurende een aantal weken bewaard bij verhoogde temperaturen en vochtigheden, waarna de eventueel opgetreden ontleding wordt bepaald. De mate van ontleding geeft een voorspelling hoe het middel zich zal houden onder de normale omstandigheden.

### Proefpartijen

Als de uitslagen van dit onderzoek bevredigend zijn, worden de eerste proefpartijen gemaakt. Deze charges worden gemaakt met apparatuur die vergelijkbaar is met de machines die later gebruikt zullen worden bij productie op grote schaal. De proefpartijen worden na de beginkeuring verpakt in verpakkingsmateriaal dat volledig vergelijkbaar is met het materiaal dat later gebruikt wordt als het product verkocht wordt. Hierna worden de proefpartijen opgeslagen voor het langlopende houdbaarheidsonderzoek. Op gezette tijden na het opslaan (bijvoorbeeld na 3, 6, 9 of 12 maanden) worden monsters van de partijen getrokken en gekeurd op hun kwaliteit. Houdt het product zich goed, dan kan fase 3 gestart worden.

In de komende nummers van Bogin Bericht wordt ingegaan op fases 3 t/m 5.

### COLOFON

Deze nieuwsbrief is een uitgave van de Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland, BOGIN. Lid van de European Generic medicines Association (EGA), gevestigd te Brussel.

### Bogin

Postbus 198, 2000 AD Haarlem  
Telefoon 023 535 57 64, Fax 023 540 29 59  
www.bogin.nl, E-mail bogin@wxs.nl

### Productie en redactie

Buch & Partners Communicatieadviseurs B.V., Leiden

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door opnamen, fotokopieën, of enige andere manier zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.*

Deze nieuwsbrief is gedrukt op machineglad kringlooppapier, vervaardigd uit 100% oud papier. De verpakking is van polyetheen, een kunststoffolie die onschadelijk is in de vuilverbranding en niet van invloed is op de kwaliteit van grondwater.



# Bogin Bericht



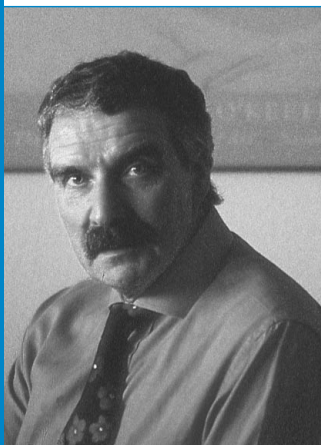
## Welbeschouwd

*Innovatie of concurrentie?*

Octrooien kunnen de handel blokkeren en prijsverhogend werken, zonder dat ze daadwerkelijk innovatie bevorderen. In de afgelopen tien tot vijftien jaar is in de Europese Unie het aantal maatregelen voor de bescherming van intellectueel eigendom voortdurend toegenomen. De Europese geneesmiddelenmarkt kent daardoor een grotere bescherming van intellectueel eigendom dan de andere handelsblokken.

Hoewel innoverende farmaceutische industrieën bij voortdurend argumenteren dat meer bescherming meer innovatie stimuleert, lijkt zo langzamerhand het tegendeel waar te worden. Overdreven aandacht voor bescherming van intellectueel eigendom schept het directe gevaar dat het middel hier tot doel verheven wordt. Het brengt het risico met zich mee dat meer bescherming innovatie niet meer stimuleert, maar wel ten koste gaat van de concurrentie.

Een zo'n aspect is bijvoorbeeld dat het in de Europese Unie niet is toegestaan generieke geneesmiddelen vóór octrooiafloop van het specialité te ontwikkelen. Als gevolg hiervan vindt onderzoek en ontwikkeling vaak buiten de Europese Unie plaats met verlies van kapitaal, kennis en werkgelegenheid als gevolg. Dit komt de concurrentiekracht van de generieke geneesmiddelenindustrie niet ten goede. De geneesmiddelenmarkt in de Verenigde Staten - waar de octrooi- en dossierbescherming beperkter is - laat



een gezondere concurrerende markt zien met meer innovatie dan in Europa. Een krachtsverhouding waarop Europa - door zijn vele beschermende maatregelen - waarschijnlijk nog lang moet wachten.

René A.M. Numan  
voorzitter Bogin

## INHOUD

- 1 Paard achter de wagen, Emile Loof: Margeconcurrentie blokkeert lagere prijzen
- 3 Verlenging octrooibescherming Concurrentie heeft het nakijken
- 3 Productinformatie geneesmiddelen Obstakel voor vrije marktwerking
- 4 Van actieve stof tot generiek geneesmiddel Fase 2: Farmaceutische ontwikkeling

## Paard achter de wagen

*Emile Loof:*

*Margeconcurrentie blokkeert lagere prijzen*



De Nederlandse geneesmiddelenmarkt wordt op dit moment beheerst door margeconcurrentie\*. Niet de prijs, maar de te bedingen korting bepaalt of een leverancier voor groothandel of apotheker acceptabel is. In het volledig dekkend vergoedingstelsel

dat op lijstprijzen\* is gebaseerd, komen inkoopvoordelen niet ten goede van de algemene middelen. De geneesmiddelenuitgaven blijven mede als gevolg hiervan jaarlijks toenemen: in de eerste helft van 2001 reeds 10%. Managing Director Emile Loof van Bogin-lid Pharmachemie geeft zijn visie op de huidige ontwikkelingen.

### Hogere lijstprijzen

Loof: 'Het ministerie van VWS corrigeert het totaal te toucheren bedrag aan kortingen door een marktbrede claw-back\*. Deze claw-back is op dit moment 6,8% op de aankoop van geneesmiddelen door de apotheek. Verhogingen van het claw-back percentage vergroot echter de vraag naar hogere kortingen. En hogere kortingen leiden weer tot hogere lijstprijzen, ook van generiek. Het paard lijkt achter de wagen gespannen te zijn. Helaas is het geven van kortingen nog steeds het belangrijkste concurrentie-instrument voor de generieke geneesmiddelenindustrie.





*Vervolg van pagina 1: 'Paard achter de wagen'*

Het leveren van lager geprijsde geneesmiddelen wordt vrijwel onmogelijk gemaakt. Niet de te behalen korting, maar de prijs moet de doorslaggevende factor zijn bij aankoop.'

#### Stimuleren

'Twee maatregelen, indien juist ingezet, kunnen marktpartijen stimuleren van marge- naar prijsconcurrentie\* te bewegen,' vertelt Loof. 'Natuurlijk met in achtname van de belangen van de verschillende partijen. Ten eerste is dat de handhaving van de stimulans voor afleveraar bij aflevering van generiek in plaats van referentieproduct en ten tweede het wegnemen van het negatieve effect dat de claw-back nu heeft op de verdere ontwikkeling van de generieke markt. Als dat laatste gebeurt, wordt een ander prijsbeleid door aanbieders van generieke geneesmiddelen flink gestimuleerd.'

#### Praktijk

Loof: 'Als gevolg van het verdwijnen van het traditioneel grote prijsverschil tussen generiek en specialité is de evenwichtige taakverdeling tussen huisarts en apotheker uit balans gebracht. In plaats van een lagere prijs krijgt de apotheker een hogere korting bij aflevering van generiek. De huisarts die op stofnaam voorschrijft, heeft het idee dat alleen de apotheker hiervan profiteert en niet de samenleving. Ook hier spelen dus de nadelige effecten van margeconcurrentie. Een groter verschil in prijs tussen generiek en specialité door het mogelijk maken van prijsconcurrentie zal het paard weer voor de wagen spannen en de stijging van geneesmiddelenuitgaven doen remmen.'

#### Wijsheid komt met de jaren

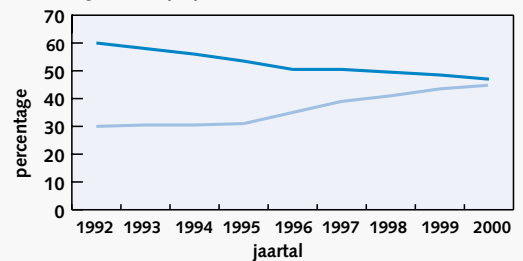
##### *Generiek vaak eerste keuze*

In de periode dat het merkgeneesmiddel exclusief op de markt is, wordt veel kennis en ervaring met het product opgedaan. De behandelend arts is daardoor beter in staat de effecten van de therapie met het geneesmiddel voor de patiënt goed te kunnen inschatten. Ook wordt een goed inzicht verkregen van de werking bij risicogroepen als ouderen, kinderen of zwangere vrouwen. Op het moment van generieke introductie is de therapeutische waarde van het geneesmiddel dus terdege bewezen. Het grote aantal generieke geneesmiddelen dat eerste keuze is in hun toepassingsgebied, is van dat vertrouwen het beste bewijs.

#### Voorschriften en basisvergoeding

Tussen 1992 en 2000 is een duidelijke verschuiving te zien van het aantal voorgeschreven generieke preparaten bij ziekenfondsverzekerden. In 1992 was dit nog 30,1% van het totaal aantal voorschriften, in 2000 ligt dit inmiddels op 45,6%. Het aantal voorgeschreven specialités is in dezelfde periode van 59,8% naar 46,7% gedaald. Opvallend is het verschil in basisvergoeding van beide. Hoewel generiek en specialité bijna even vaak worden voorgeschreven in 2000 neemt het specialité 70,1% van de kosten voor zijn rekening. De generieke geneesmiddelen 'blijven steken' op 16,5%...

Verhouding aantal voorschriften specialités en generieke preparaten 1992-2000 (Bron: CTG 2001)



#### Hexal Pharma Nederland BV nieuw lid Bogin

Sinds kort is Hexal Pharma Nederland BV uit Hillegom lid van Bogin. De Hillegomse farmaceut is daarmee het negende lid van Bogin. Bogin vertegenwoordigt door deze uitbreiding meer dan 80% van de generieke geneesmiddelenindustrie in Nederland.

#### De Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland is in 1987 opgericht.

##### Leden zijn:

Alpharma, Baarn  
Dagra Medica, Amersfoort  
Disphar International, Hengelo  
Pharmachemie, Haarlem  
Hexal Pharma Nederland, Hillegom  
HPS, Zaandam  
Katwijk Farma, Leiden  
Magnafarma, Zaandam  
Multipharma, Weesp

## Verlenging octrooibeschermin

*Concurrentie heeft het nakijken*

De looptijd van een octrooi is, gerekend vanaf de datum van indiening van de aanvraag, 20 jaar. Op de algemene regel van 20 jaar octrooibeschermin - die voor alle industriële producten geldt - wordt voor farmaceutische producten echter een uitzondering gemaakt.

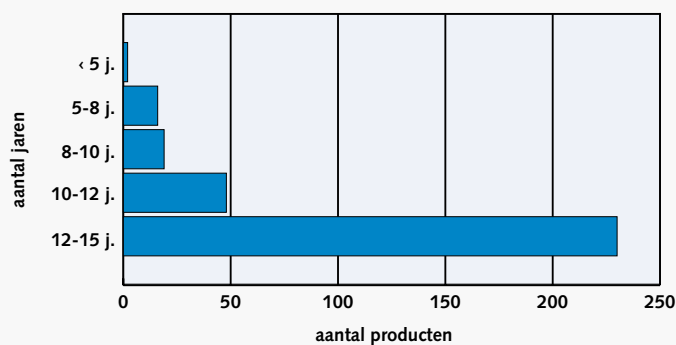
### Verlenging

Omdat geneesmiddelen, voordat ze commercieel geëxploiteerd kunnen worden, nog aan een aantal andere wettelijke regelingen moeten voldoen - waaronder het doorlopen van een registratieprocedure - gaat dit ten koste van de effectieve tijd waarin de gemaakte investeringen kunnen worden terugverdiend. Om dat te compenseren is een verlenging van de beschermingsprocedure mogelijk via een 'Aanvullend beschermingscertificaat', oftewel het SPC, het Supplementary Protection Certificate. Met dit certificaat wordt de effectieve duur van het octrooi met maximaal vijf jaar verlengd.

### Toename

Vaak wordt in discussies over de effectieve octrooiduur opgemerkt dat de terugverdientijd voor de innoverende industrie steeds korter zou worden. De feiten geven echter aan dat - onder meer omdat nu de meeste innoverende geneesmiddelenindustrieën van deze extra beschermingsmogelijkheid gebruik maken - de beschermingsduur juist toeneemt. Tot aan de 15 jaar die door de wetgever redelijk geacht werd. Het langer op de markt kunnen handhaven van een product zonder concurrentie kost de samenleving onnodig veel geld.

Effectieve octrooiduur: tijd tussen registratie in Nederland en afloop SPC



## Productinformatie geneesmiddelen

*Obstakel voor vrije marktwerking*

De verschillen in productinformatie van geneesmiddelen die in de EU-landen bestaan, vormen een groot obstakel voor de vrije concurrentie. Uniforme productinformatie in de Europese Unie maakt spoedigere introducties van generieke geneesmiddelen mogelijk. De Europese Commissie heeft inmiddels een werkgroep op het probleem gezet.

### Erkenning

De geneesmiddelenleverancier die een generiek product in de verschillende Europese landen wil registreren, kan gebruik maken van de wederzijdse erkenningsprocedure, de zogenaamde Mutual Recognition Procedure. Dit is een Europese registratieprocedure die er op berust dat de eerste handelsvergunning die door een van de lidstaten voor het betreffende product is afgegeven, erkend wordt door de andere lidstaten. Tenzij dat land zwaarwegende bezwaren heeft tegen onderdelen die naar zijn mening een potentieel risico voor de volksgezondheid betreffen.

### Dilemma

Elke nationale handelsvergunning voor een geneesmiddel bevat een samenvatting van de productinformatie, de zogenaamde SmPC, oftewel Summary of Product Characteristics. In de praktijk komt het met grote regelmaat voor dat er - al dan niet grote - verschillen zijn in de productinformatie van hetzelfde product in de verschillende lidstaten. Daardoor ontstaat voor generieke leveranciers een groot dilemma. De Europese Commissie, die harmonisatie als een van de belangrijkste uitgangspunten heeft, wenst namelijk dat een generiek geneesmiddel dat in meerdere landen op de markt gebracht wordt, overal dezelfde productinformatie heeft, de zogenaamde 'horizontale' harmonisatie. De nationale gezondheidsautoriteiten daarentegen eisen een 'verticale' harmonisatie, dat wil zeggen dat de productinformatie van het generieke geneesmiddel identiek moet zijn aan die van het op de nationale markt aanwezige referentieproduct.

### Uniform

De beoordeling of de afwijkingen in indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen en/of voorzorgsmaatregelen al dan niet een belangrijk gezondheidsrisico vormen, kan het registratieproces voor een generiek geneesmiddel enorm vertragen en soms zelfs geheel onmogelijk maken. De Europese Commissie erkent dat dit een ongewenst obstakel is en heeft een werkgroep in het leven geroepen die de voor een aantal merkgeneesmiddelen, waarvan in de komende jaren het octrooi afloopt, de mogelijkheid moet onderzoeken om te komen tot een geharmoniseerde 'Euro SmPC'. Die uniforme productspecificatie moet dan voor alle landen aanvaardbaar zijn. Een belangrijk obstakel voor de generieke concurrentie zou daarmee uit de weg worden genomen.

