

# **Marketing strategieën voor blockbuster- medicijnen na patentverloop**

ERASMUS UNIVERSITY ROTTERDAM

Faculty of Economics and Business

Marketing

Supervisor: G. Havranek

Name: Babette Oostveen

Student number: 333036

E-mailadres: 333036bo@eur.nl

Study: Economics and Business Economics

Thesis: Bachelor

## Inhoudsopgave

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Inleiding</b> .....   | <b>3</b>  |
| Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie .....   | 3         |
| Probleemstelling en structuur van het onderzoek.....   | 4         |
| Theoretische achtergrond.....  | 5         |
| Definities .....   | 7         |
| <b>Deelvraag 1: Wat zijn de karakteristieken van de markt voor humane<br/>blockbustermedicijnen?</b> .....   | <b>8</b>  |
| Context.....   | 9         |
| Corporation .....  | 12        |
| Competition .....  | 15        |
| Customer.....  | 17        |
| Conclusie deelvraag 1 .....  | 19        |
| <b>Deelvraag 2: Wat zijn de verschillende strategische opties voor blockbustermedicijnen<br/>na patentverloop?</b> .....                           | <b>20</b> |
| Life cycle extension strategieën .....   | 20        |
| Technische innovatie .....   | 21        |
| Merk en promotie .....   | 23        |
| Prijstrategieën .....  | 25        |
| Generieke varianten.....   | 27        |
| Terugtrekking uit de markt .....   | 28        |
| Conclusie deelvraag 2 .....  | 29        |
| <b>Deelvraag 3: Welke strategische opties sluiten het best aan op de verschillende<br/>marktkarakteristieken voor blockbustermedicijnen?</b> ..... | <b>31</b> |
| Omgevingsfactoren.....   | 31        |
| Voorbeeld uit de praktijk: Clamoxyl.....   | 36        |
| Huidige situatie .....   | 38        |
| Conclusie deelvraag 3 .....  | 38        |
| <b>Conclusie onderzoeksvraag</b> .....   | <b>40</b> |
| <b>Discussie</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>Appendix</b> .....  | <b>43</b> |
| <b>Literatuurlijst</b> .....   | <b>45</b> |

## Inleiding

Eind 2010 verliep het patent van het geneesmiddel Lipitor, een cholesterolremmer van de onderneming Pfizer. Lipitor was een van 's werelds meest verkochte medicijnen, met totale verkopen van meer dan \$100 miljard (Mehta, 2011). Twee jaar later, in 2012, verliep het patent dat marktexclusiviteit garandeerde voor bloedverdunner Plavix, ook ontwikkeld door Pfizer. Plavix was, tot het verloop van het patent, goed voor een jaarlijkse omzet van zo'n \$9 miljard (Herper, 2011). Door het aflopen van deze patenten opent de markt zich voor concurrentie in de vorm van generieke middelen: goedkopere versies van de bestaande medicijnen (Enriquez en Goldberg, 2000).

Met het verloop van het patent van Lipitor is een tijdperk aangebroken dat de *patent cliff* wordt genoemd. De *patent cliff* staat voor een golf van verlopen patenten van goedlopende medicijnen met miljardenomzet, ook wel blockbusters genoemd (Lines, 2012). Tussen 2010 en 2016 verlopen de patenten van een groot deel van de best verkopende medicijnen binnen de markt, dat veel veranderingen teweeg brengt. Vaak nemen deze medicijnen een groot deel van de totaalomzet van fabrikanten als Pfizer, Novartis en AstraZeneca voor hun rekening (Evaluate Pharma Vantage, 2011). De komst van generieke middelen heeft de top farmaceutische bedrijven naar schatting al zo'n \$67 miljard dollar aan omzet in de VS gekost, door gemiste verkopen bij gebrek aan marketingexclusiviteit tussen 2007 en 2012 (Lines, 2012). Deze ontwikkeling vraagt naar strategische oplossingen voor de farmaceutische ondernemingen, maar wat zijn de verschillende opties?

## Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie

Productontwikkeling binnen de farmaceutische markt gaat gepaard met vele testfasen om de veiligheid en doelmatigheid van het medicijn te verzekeren. Uit onderzoek is gebleken dat de kosten van het op de markt brengen van een nieuw medicijn de afgelopen decennia zijn gestegen tot \$800 miljoen per medicijn (DiMasi et al., 2003). Om deze investeringen rendabel te maken en productontwikkeling te stimuleren, vallen nieuw ontwikkelde medicijnen onder het intellectueel eigendomsrecht. Hierdoor komen zij in aanmerking voor een patent, mits zij aan vastgestelde eisen voldoen (Agrawal en Thakkar, 1997). De duur van een patent is internationaal verschillend, maar garandeert gemiddeld 20 jaar marktexclusiviteit vanaf moment van goedkeuring (U.S. FDA, 2012a). Met het aflopen van het patent wordt het startsein voor andere spelers op de markt gegeven om te concurreren. Dit wordt gedaan in de vorm van generieke geneesmiddelen, welke dezelfde werkzame stof(fen) bevatten maar niet hetzelfde traject van tests hebben moeten doorlopen om op de

markt gebracht te worden (Enriquez en Goldberg, 2000). Door het ontbreken van de hoge kosten voor deze tests, zijn de generieke geneesmiddelen vaak aanzienlijk goedkoper dan het originele gepatenteerde middel (U.S. FDA, 2012a). Vanuit de medicijnenindustrie gezien is het van belang dat de constructie met marktexclusiviteit van patenten bestaat, omdat dit als prikkel voor medicijnontwikkeling zorgt (Hollis, 2005). De ontwikkeling van nieuwe medicijnen is natuurlijk belangrijk voor de patiënt. Echter, de concurrentie kan ook zorgen voor verbeteringen ten opzichte van het bestaande medicijn, bijvoorbeeld op het gebied van prijs (Zorgbalans, 2013).

Uit eerdere jaren en onderzoek van farmaceutische bedrijven in de Verenigde Staten is gebleken dat de generieke geneesmiddelen zo'n 90% van de marktomzet innemen nadat het patent is verlopen (Enriquez en Goldberg, 2000). Dit zou onderzoek naar nieuwe medicijnen kunnen ontmoedigen. Voor de originele fabrikanten en de farmaceutische wetenschap is het daarom van belang dat er een keuze uit verschillende strategieën is die er voor kunnen zorgen dat de levensduur van een medicijn verlengd wordt. De verschillende strategieën kunnen in de toekomst als richtlijn of voorbeeld dienen binnen het bedrijfsleven en marketingtheorieën.

Op wetenschappelijk gebied kunnen deze verschillende strategische opties een betere zicht bieden op de veranderingen die momenteel gaande zijn in de farmaceutische industrie. Daarnaast kan het een basis vormen voor verdere theorievorming, onder andere op het gebied van het verlengen van de levenscyclus van producten (*product life cycle extension*) (Mullins et al., 2005).

### **Probleemstelling en structuur van het onderzoek**

Dit onderzoek heeft als doel het beschrijven van de verschillende strategieën voor medicijnfabrikanten na afloop van het patent op blockbustermedicijnen. Hierbij wordt gekeken naar de verschillende situaties waarin de markt zich kan bevinden en welke strategieën hier het best op aansluiten. Het doel is om de verzamelde informatie op zo'n manier te analyseren dat deze ook toegepast kan worden in de praktijk. Met behulp van dit onderzoeksdoel is de probleemstelling geformuleerd :

*Wat zijn de verschillende strategische opties voor blockbustermedicijnen na patentverloop, gegeven de marktkarakteristieken?*

Middels drie deelvragen zal het antwoord op deze vraag worden gegeven.

Deelvraag 1: *Wat zijn de karakteristieken van de markt voor humane blockbustermedicijnen?*

De farmaceutische markt is niet hetzelfde te omschrijven als de markt voor consumenten-goederen. Onder andere de trends, reguleringen en de vraag hebben verschillende specifieke kenmerken die men niet in andere markten tegen komt. Deze marktkenmerken zullen in de beantwoording van de eerste deelvraag uiteengezet worden.

Deelvraag 2: *Wat zijn de verschillende strategische opties voor blockbustermedicijnen na patentverloop?*

Verschillende wetenschappelijke bronnen behandelen *life cycle extension* strategieën welke toepasbaar zijn na patentverloop. Deze opties zullen in de beantwoording van deelvraag twee aan het licht komen.

Deelvraag 3: *Welke strategische opties sluiten het best aan op de verschillende marktkenmerken voor blockbustermedicijnen?*

Vanwege het brede scala aan mogelijke omstandigheden in zowel de markt als binnen het bedrijf, is niet elke strategie even geschikt voor elke situatie. De informatie uit deelvraag 1 en deelvraag 2 zal in deze deelvraag gecombineerd worden, waarmee antwoord wordt gegeven op de vraag welke strategieën het best geschikt zijn voor verschillende situaties.

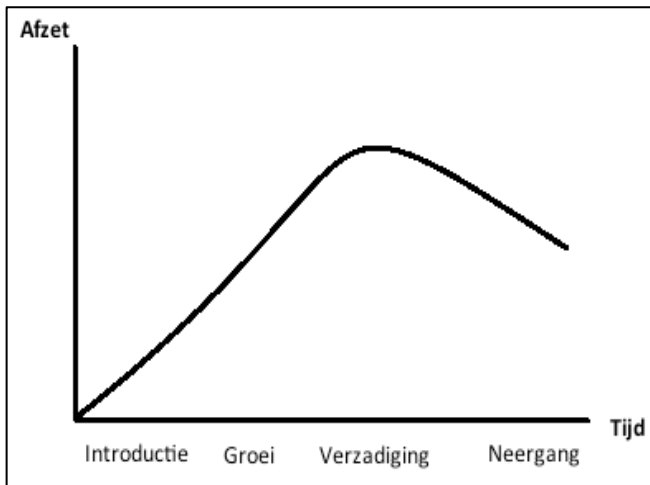
Door middel van literatuuronderzoek wordt er een antwoord gegeven op deze deelvragen. Hierbij zal voornamelijk worden gekeken naar wetenschappelijke artikelen en onderzoeken. Behalve van deze bronnen zal er ook gebruik gemaakt worden van informatie over verlopen patenten in het verleden en de verschillende strategieën die hierna zijn geïmplementeerd.

### **Theoretische achtergrond**

In 1966 bracht econoom Raymond Vernon een artikel uit waarin hij een model beschreef dat internationale handel trachtte te verklaren. De theorie onderscheidt zich van eerdere theorieën op dit gebied, doordat het focust op de timing van innovatie in plaats van alleen op het kostenplaatje (Vernon, 1966). Het model werd bekend als de *product life cycle theory*, de levenscyclus van een product of productgroep. De theorie kenmerkt zich door enkele fasen die in vaste volgorde worden doorlopen, met verschillende niveaus van te verwachten omzet of afzet (Vernon, 1979). Hierdoor heeft de levenscyclustheorie een hoog niveau van utiliteit voor strategische beslissingen op het gebied van marketing, wat is uitgegroeid tot *product life cycle management*. Volgens het model doorloopt een nieuw

product vier fasen in de tijd, met elk hun eigen implicaties (Mullins et al., 2005; Vernon, 1979):

1. Introductiefase. Het product is nog nieuw op de markt, waardoor het nog niet goed bekend is en mogelijk problemen in de distributie moet overwinnen.



2. Groeifase. Deze fase kenmerkt zich door een gestage groei van de afzet en een lage prijselasticiteit van de vraag. Dit trekt spelers in de markt aan en het aantal concurrenten groeit. Tijdens de groeifase is de nadruk op de communicatie (in de vorm van promotie) dan ook groot.

3. Verzadiging. Gedurende deze fase van afnemende groei worden schaalvoordelen verder mogelijk. Mede hierdoor komt de focus meer op productiekosten dan op productdifferentiatie te liggen.

4. Neergang. De marktgroei neemt af en er is nog maar weinig interesse in het product, van zowel aanbieder als afnemer.

Na het vierde stadium volgt volgens de theorie het terugtrekken uit de markt. Vanzelfsprekend doorloopt niet elk product dat ontwikkeld wordt elke fase: sommige producten komen niet verder dan de introductiefase, andere zullen de laatste fase nooit bereiken (Mullins et al., 2005). Echter, voor de product(-groepen) die wel de fasen stap voor stap doorlopen, zijn er strategieën ontwikkeld om de levensduur van het product te verlengen. *Life cycle extension strategies* richten zich op een extra afzetgroei in de derde fase door middel van marketingbeleid. Dit kan betekenen dat er een nieuwe markt wordt gezocht voor het product, bijvoorbeeld een andere vorm van gebruik of een nieuwe doelgroep (Mullins et al., 2005).

## Definities

Voor er verder op het onderwerp wordt ingegaan, dienen enkele begrippen gedefinieerd te worden.

Onder de term 'medicijn' wordt in dit onderzoek de definitie aangehouden van L.R. Burns (2005: 27). Burns stelt dat een medicijn een geneesmiddel voor humane consumptie is, ontwikkeld om een bepaalde werking te hebben op een ziekte. Het geneesmiddel moet door een gereguleerd proces zijn geweest alvorens het verkocht kan worden op de markt. Buiten beschouwing gelaten worden hierbij veterinaire middelen, vrij verkrijgbare medicijnen (*over the counter drugs* of OTC) en voedingssupplementen.

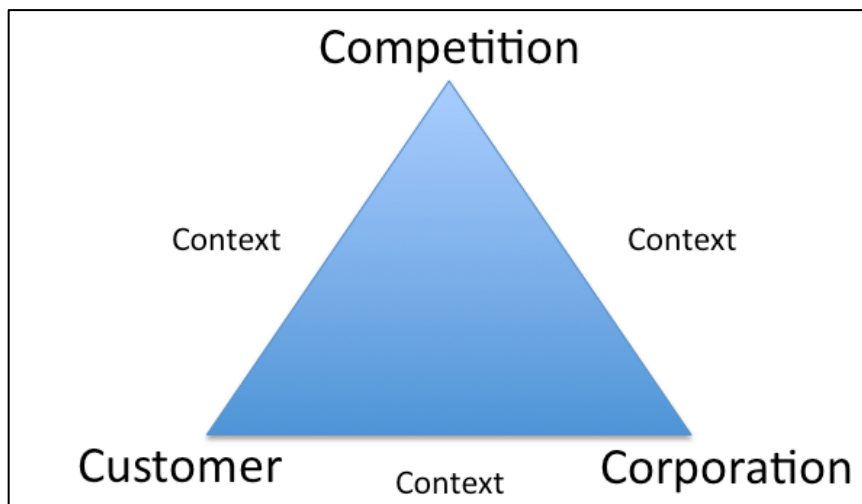
In dit onderzoek wordt alleen gekeken naar blockbustermedicijnen. De term 'blockbuster' wordt gebruikt voor geneesmiddelen die minimaal 1 miljard dollar omzet per jaar genereren. Het geneesmiddel Zanax van fabrikant GlaxoSmithKline was in 1987 het eerste medicijn die de jaarlijkse omzet van 1 miljard behaalde en is daarom het eerste blockbustermedicijn. In 2012 namen ruim honderd blockbustermedicijnen 36% van de wereldwijde marktwaarde binnen farmaceutica voor hun rekening (Rickwood, 2012).

Verschillende binnen de markt gebruikelijke termen zijn in het Engels. Deze termen zijn schuingedrukt en, indien noodzakelijk, voorzien van Nederlandse vertaling.

## Deelvraag 1: Wat zijn de karakteristieken van de markt voor humane blockbustermedicijnen?

De markt voor geneesmiddelen heeft verschillende factoren die afwijken van markten voor reguliere consumentengoederen. Deze specifieke kenmerken zullen in dit hoofdstuk beschreven worden.

Kenichi Ohmae ontwikkelde in 1983 een model voor McKinsey waarmee verschillende markten strategisch geanalyseerd kunnen worden. Het oorspronkelijke model analyseert vanuit drie elementen, de strategische drie *C*'s: *corporation*, *customer* en *competition* (Ohmae, 1983). Naar het Nederlands vertaald staat dit voor onderneming, klant en concurrentie. Het model is later is uitgebreid met een vierde element: *context* of *climate* (vertaald: omgeving). Deze krachten samen worden ook wel de strategische driehoek genoemd, waarbij het vierde element (context) de omgeving van de driehoek voorstelt (zie figuur 1).



Figuur 1

Deze theorie wordt veelal gebruikt om strategieën te ontwikkelen die op een van de oorspronkelijke drie *c*'s focussen, of om verschillende markten te segmenteren. Daarnaast kan het model ook gebruikt worden om een beeld van de markt te schetsen door elk van de vier elementen uit te werken. Dit zal in dit hoofdstuk worden gedaan voor de farmaceutische markt.



## Context

### *Wet- en regelgeving*

Een farmaceutische onderneming is onderhevig aan verschillende invloeden in de markt. De overheid oefent op verschillende punten macht uit, waaronder op de eisen die worden gesteld voordat een geneesmiddel op de markt geïntroduceerd mag worden. In de Verenigde Staten ziet de Food and Drug Administration (hierna: FDA) toe op de ontwikkeling van geneesmiddelen, in Europa is dit de European Medicines Agency (hierna: EMA) (U.S. FDA, 2012a; EMA, 2014). Zowel de EMA als de FDA stellen precieze eisen aan de verschillende klinische tests die uitgevoerd dienen te worden. De ontwikkeling van een nieuw medicijn doorloopt verschillende fasen met bijbehorende klinische tests:

1. Onderzoekers ontdekken een chemische entiteit. Meestal gaat dit om een specifiek molecuul met een bepaalde werking op een eiwit of gen, welke betrokken is in een bepaalde ziekte. Met dit molecuul of deze moleculen wordt verder getest om er zeker van te zijn dat het bruikbaar is om een medicijn mee te ontwikkelen. In deze laboratoriumtests wordt bijvoorbeeld gekeken of een bepaalde moleculaire samenstelling wordt opgenomen in een bloedbaan.
2. Pre-klinische tests worden uitgevoerd in het laboratorium met behulp van dierproeven. Deze tests worden uitgevoerd om er zeker van te zijn dat de samenstelling veilig genoeg is voor humaan gebruik. Hierna is de fabrikant van het medicijn verplicht om een aanvraag voor het ontwikkelen van een nieuw medicijn bij de betreffende autoriteit (FDA of EMA) in te dienen. Het proces vanaf het oorspronkelijke moleculaire concept dat onderzoekers ontdekken tot en met de bevestiging van veiligheid voor humaan gebruik, duurt gemiddeld zo'n 2 tot 5 jaar.
3. Fase I tests: in deze klinische testfase wordt het medicijn op gezonde vrijwilligers getest. De focus ligt op de veiligheid van het medicijn. Deze fase neemt ongeveer 1 tot 2 jaar in beslag.
4. Fase 2 tests: een grotere groep vrijwilligers ondergaat de behandeling. Ditmaal gaat het om proefpersonen met de betreffende ziekte waar het medicijn een werking op dient te hebben. In deze fase wordt getracht de dosering vast te stellen en wordt er gekeken naar bijwerkingen op de korte termijn. Deze fase neemt ongeveer 1 tot 2 jaar in beslag.
5. Fase 3 tests: de behandeling wordt op grote schaal bij proefpersonen met de betreffende ziekte getest. De hoofdvraag in deze onderzoeken is of de gezondheidsvoordelen van het medicijn opwegen tegen de risico's. De duur van deze fase betreft zo'n 2 tot 3 jaar.

6. Wanneer alle fasen zijn doorlopen, dient de fabrikant het medicijn in de uiteindelijke vorm te registreren bij de betreffende autoriteit. Na goedkeuring van deze mag het medicijn aangeboden worden op de markt.

(U.S. FDA, 2012b)

De verschillende fasen kunnen samen tot 15 jaar in beslag nemen, voordat een geneesmiddel daadwerkelijk beschikbaar komt op de markt (PhRMA, 2007). De kosten die hier mee gepaard gaan, worden door DiMasi geschat op \$800 miljoen dollar per geneesmiddel (DiMasi et al., 2003). Volgens de schatting van Adams en Van Brantner kunnen deze kosten zelfs oplopen tot \$2 miljard, afhankelijk van het type behandeling dat de onderneming ontwikkelt (Adams en Van Brantner, 2006). Schattingen kunnen verschillen wanneer de kosten van een gefaald medicijn worden meegerekend of niet. In 1975 werden de kosten van het ontwikkelen van een medicijn nog geschat op \$145 miljoen dollar (PhRMA, 2013). Deze kostenstijging wordt onder andere geweten aan toenemende regelgeving (IFPMA, 2012). Ongeacht welke schatting wordt aangehouden, kan aangenomen worden dat de kosten van het ontwikkelen van een geneesmiddel inmiddels zijn gestegen tot extreem hoge bedragen.

Deze kosten worden naar verhouding nog hoger, wanneer in aanmerking wordt genomen dat slechts een zeer klein percentage van de nieuw ontdekte moleculaire samenstellingen het daadwerkelijk tot de markt haalt. Slechts 30% van de moleculaire entiteiten doorstaat de pre-klinische tests en mag doorstromen naar fase I. In elke fase bestaat de mogelijkheid dat het geneesmiddel niet veilig of effectief genoeg bevonden wordt om op de markt te kunnen verschijnen. Uit onderzoek blijkt dat uiteindelijk slechts 8% van de oorspronkelijke samenstellingen de laatste fase behaalt en op de markt gebracht kan worden (DiMasi et al., 2003; zie appendix figuur 1 voor volledige percentages).

Deze hoge kosten en het hoge risico hebben tot gevolg dat er veel schaalvoordelen mogelijk zijn in de industrie. De farmaceutische fabrikant heeft baat bij een grote Research & Developmentafdeling, wat vraagt naar een grote hoeveelheid financiële middelen (Burns, 2005). Ondernemingen van kleinere omvang zullen daardoor minder snel overleven binnen de markt.

### *Economische omgeving en trends*

Deze bevinding wordt bevestigd wanneer men kijkt naar de huidige spelers binnen de markt. De top 20 farmaceutische ondernemingen hadden in 2013 samen wereldwijd een omzet van ruim 874 miljard dollar. De top drie in termen van omzet bestaat uit Novartis (ruim \$50 miljard), Pfizer (ruim \$44 miljard) en Sanofi (ruim \$38 miljard) (IMS Health, 2014: zie appendix figuur 2 voor volledige gegevens). Ondanks het huidige economische klimaat, hebben de farmaceutische ondernemingen grotendeels positieve groei weten te behouden. Onderzoek van PWC voorspelt dan ook een mogelijke wereldwijde groei van de farmaceutische markt tot een grootte van \$1.6 triljoen in 2020 (PWC, 2011). Er zijn verschillende factoren die aan deze groei bijdragen. Demografisch gezien krijgt de samenleving zowel in ontwikkelde als ontwikkelingslanden te maken met vergrijzing. In 2050 is de bevolkingsgroep van 60 jaar en ouder opgelopen tot 2 miljard, ten opzichte van ongeveer 750 miljoen in 2010 (UNFPA, 2008). Deze groei van de oudere bevolkingsgroep zorgt voor een groei van de markt voor medicijnen, daar bewezen is dat het gebruik van voorgeschreven medicijnen toeneemt met leeftijd (CDC, 2010). Daarnaast zullen verschillende ziekten die met welvaart geassocieerd worden, bijvoorbeeld obesitas en diabetes type 2, wereldwijd steeds vaker voorkomen (WHO, 2014a).

De gemiddelde levensverwachting is aanzienlijk verhoogd en steeds meer aandoeningen die voorheen dodelijk waren, worden als chronisch gecategoriseerd. Dit komt door toegenomen kennis op het gebied van geneesmiddelen. Zowel de groeiende groep ouderen als de verhoogde levensverwachting zorgen voor langer gebruik van medicatie (Efpia, 2013).

Behalve demografische factoren, spelen er ook economische factoren mee in de groeivoorspellingen voor de farmaceutische industrie. De markt voor geneesmiddelen en het kennisniveau van verschillende opkomende economieën vertonen een snelle groei. Voorbeelden van zulke *emerging markets* zijn landen als Brazilië en China, waar de markt voor geneesmiddelen groeide met respectievelijk 16% en 21% in het jaar 2012 (Efpia, 2013). Bovengenoemde demografische en economische factoren dragen bij aan een positief groeiperspectief voor de farmaceutische markt.

### *Wetenschappelijke ontwikkelingen*

De farmaceutische industrie is een op wetenschap gebaseerde sector. De basis wordt verzorgd door verschillende ontwikkelingen op het gebied van kennis en technologische innovaties. Op het gebied van geneesmiddelen zijn hier enkele trends in te ontdekken, welke invloed hebben op de context waarin een geneesmiddelenfabrikant zich moet

manoeuvreren. Een belangrijke ontwikkeling is de toegenomen focus op gepersonaliseerde medicatie. Hierbij betreft de arts de fysieke en psychische gesteldheid, het metabolisme en andere specifieke kenmerken van de patiënt bij de behandeling. Dit zorgt voor een grotere doeltreffendheid van de medicatie en minder bijwerkingen. Het in kaart brengen van het menselijk genoom heeft veel bijgedragen aan deze behandelmethodes, wat uiteindelijk heeft gezorgd voor de aparte stroming *pharmacogenomics*. Echter, de ontwikkelingen op dit gebied lopen nog niet zo rap, ondanks de grote voordelen in termen van kosten en levensreddende medicatie. Volgens Aspinal en Hamermesh (2007) komt dit door belangrijke barrières die overwonnen dienen te worden: de huidige focus van de industrie op blockbustermedicijnen, de strenge reguleringen van autoriteiten als het FDA en het onjuiste vergoedingssysteem. Deze barrières beperken vooralsnog de mogelijkheid om gepersonaliseerde medicatie op grote schaal door te voeren, maar ondanks dat wordt er een positief toekomstbeeld geschetst. In onderzoek van BCG wordt geschat dat *pharmacogenomics* de ontwikkelingskosten en ontwikkelingsduur van medicijnen terug kan brengen tot \$300 miljoen en 2 jaar. Ook wordt verwacht dat hierdoor een groter percentage medicijnen het eindstadium van daadwerkelijk op de markt verkocht worden haalt (Hood, 2003).

## Corporation

### *Research & Development*

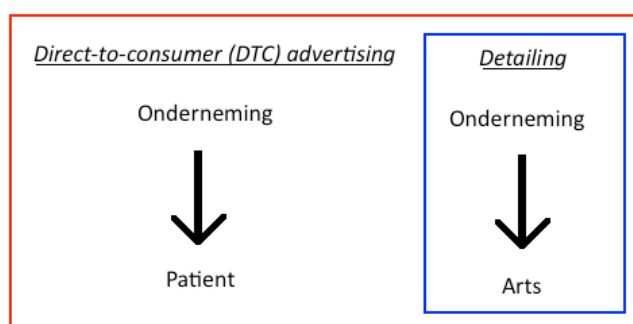
Farmaceutische bedrijven bevinden zich in een competitieve omgeving, die voor een groot deel afhankelijk is van onderzoeksafdelingen. In 2013 besloegen de Research & Development uitgaven in de gezondheidsindustrie 22% van het totaal aan onderzoeksuitgaven van \$638 miljard (PWC, 2013). Dit is meer dan het aandeel hierin van andere op technologie gebaseerde industrieën, zoals software en internet of chemicaliën en energie. Acht van de top twintig ondernemingen die wereldwijd het meest aan Research & Development uitgeven, zijn medicijnfabrikanten (Lowe, 2013). Een grote speler binnen de markt zoals AstraZeneca spendeerde in de periode 1997-2011 bijna 59 miljard dollar uit aan onderzoek en ontwikkeling (Herper, 2012). De gemiddelde marge die geneesmiddelenfabrikanten voor uitgaven aan R&D rekenen is 16,2%. Dit kan variëren per onderneming: zo rekende Eli Lilly in 2012 een marge van maar liefst 23,4%. Op dit punt krijgen de ondernemingen veel te maken met de aandeelhouders. Enerzijds vormt de Research & Developmentafdeling een grote kostenpost, met vanwege het risico op afgekeurde medicijnen soms tegenvallende resultaten. Veel aandeelhouders van blockbusterfabrikanten hebben dan ook druk uitgeoefend om 'meer met minder' te doen (First Word Pharma, 2013). Om kosten te besparen wordt er ook steeds vaker gekeken naar

de mogelijkheid om onderzoek uit te besteden, wat het opzetten van een kostbare onderzoeksafdeling vervangt (Accenture, 2007). Echter, wanneer meer naar de lange termijn wordt gekeken, vormt Research & Development de basis binnen het bedrijf omdat van hieruit nieuwe medicijnen worden ontwikkeld die voor de continuïteit voor de onderneming zorgen. Zeker wanneer patenten van huidige medicijnen op termijn dreigen te verlopen, komt de nadruk binnen de onderneming nog sterker op onderzoek te liggen. Door deze uiteenlopende korte en lange termijn belangen kunnen de uitgaven aan Research & Development fluctueren.

### Marketing

Nadat een medicijn eenmaal is ontwikkeld en alle stadia via Research & Development heeft doorlopen, kan het op de markt aangeboden worden. De onderzoeksafdeling blijft actief gedurende de gehele levensduur van het medicijn, aangezien bij gebruik op grote schaal bijwerkingen aan het licht kunnen komen die niet tijdens de verschillende testfasen zijn geconstateerd. Daarnaast kan extra onderzoek ook mogelijkheden voor andere toepassingen aantonen. Tijdens en na marktintroductie van het geneesmiddel komt de nadruk voornamelijk op de marketing te liggen. De totale uitgaven van de farmaceutische sector aan marketingdoeleinden in de Verenigde Staten waren in 2012 \$27 miljard, een daling van 6% ten opzichte van 2011. Grote spelers op de markt zoals Pfizer, met een marktaandeel van 9%, worden geschat ieder meer dan 2 miljard dollar uit te geven aan marketing op jaarbasis (Cegedim, 2013).

Ongeveer 90% van het marketingbudget van een farmaceutisch bedrijf in de V.S. wordt verdeeld tussen de categorieën *detailing*, het uitdelen van samples en *direct-to-consumer advertising* (DTC) (Cegedim, 2013).



Wereldwijd toegestaan  
Toegestaan in VS en Nieuw Zeeland

**Figuur 2**

De uitgaven aan marketing per land verschillen op nationaal niveau, maar met name de invulling van het marketingbudget loopt uiteen. Dit heeft te maken met de wet- en regelgeving op dit gebied. Een belangrijk punt hierin is het wel of niet toestaan van reclame en promotie bij de patiënt. De

Verenigde Staten en Nieuw Zeeland zijn wereldwijd de enige twee landen waar *direct-to-*

*consumer advertising* (DTC) is toegestaan, te weten het promoten van prescriptieve medicatie bij de klant (WHO, 2009; zie figuur 2). Gemiddeld spendeert een farmaceutisch merk 13% van het marketingbudget in de V.S. aan deze vorm van adverteren (Cegedim, 2013). Er zijn verschillende standpunten ten opzichte van direct-to-consumer advertising. Enerzijds vergroot het de bewustwording van patiënten over een bepaalde ziekte en kan het stimuleren om actief maatregelen te nemen tegen een bepaalde aandoening. Tegenstanders menen dat DTC de keuze voor het merk geneesmiddel beïnvloedt, in plaats van dat het tracht te informeren over aandoeningen. Daarnaast wordt een groot risico aan DTC gelinkt: het voorschrijven van bepaalde medicijnen omdat de patiënt dit zelf aangeeft, zonder dat daar directe aanleiding voor is. Dezelfde tegenstanders linken DTC aan de hoge prijzen voor geneesmiddelen omdat farmaceutische bedrijven volgens hen voornamelijk een marketingwedloop houden, in plaats dat de hoge prijs de ontwikkelingskosten reflecteert (Narayanan, 2004). Hoewel autoriteiten strikte eisen stellen aan advertenties voor de consument, blijft er een controverse bestaan op dit gebied.

Naast adverteren gericht op de consument is *detailing* de meest gebruikte vorm van marketing bij farmaceutische bedrijven (Cegedim, 2013). Dit type houdt in dat verkoopvertegenwoordigers van farmaceutische bedrijven langs gaan bij een arts, om meer informatie te geven over de medicijnen in de hoop dat de arts deze vaker zal voorschrijven. Onder *detailing* bestaan verschillende subcategorieën, zoals e-*detailing* en academische *detailing*. Bij e-*detailing* wordt gebruik gemaakt van het internet om de arts te bereiken, wat resulteert in kostenverlaging voor de onderneming ten opzichte van traditionele contacten (Pharmaceutical Field, 2014). Academische *detailing* focust zich meer op het organiseren van congressen en presentaties, waar veel artsen en behandelaars in een keer bereikt kunnen worden (Soumerai, 1990). *Detailing* is wereldwijd toegestaan, al wordt de precieze invulling hiervan aan banden gelegd. Ook deze vorm van marketing ligt ethisch gezien vaak onder vuur: het informatieve doeleinde zou worden voorbijgestreefd ondanks het aangescherpte toezicht. Daarnaast zouden artsen niet meer met een kritische blik naar geneesmiddelen kunnen kijken (Vanheste en Martijn, 2012). De traditionele vorm van *detailing* is een grote kostenpost voor de onderneming, omdat het meeste contact een op een verloopt tussen arts en vertegenwoordiger (Soumerai, 1990).

Overige vormen van marketing die zowel in de Verenigde Staten als in de rest van de wereld zijn toegestaan, zijn geprinte advertenties in vakbladen, het beschikbaar stellen van samples

en mailinglijsten voor contactlegging (Cegedim, 2013). Het beschikbaar stellen van samples geldt eigenlijk als prijsreductie voor patiënten en verzekeraars. Een andere vorm van marketing is het aanbieden van verschillende vormen om het geneesmiddel te gebruiken. Op deze manier vergroot het gebruiksgemak voor de patiënt en kan de fabrikant zich differentiëren ten opzichte van concurrerende middelen (Cornerstone research, 2008). Voor kinderen zou het medicijn in kleinere vorm met een smaakje geïntroduceerd kunnen worden, voor ouderen een siroop wanneer het slikken van pillen lastig is.

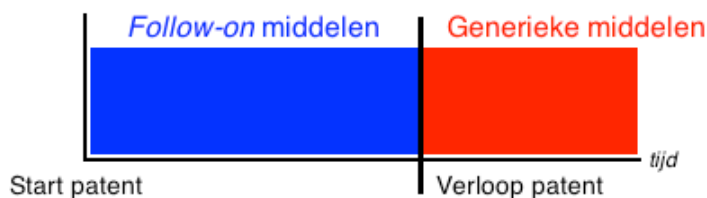
### Ethiek

Veel farmaceutische bedrijven liggen onder vuur wat betreft marketingcampagnes of het verantwoorden van de vraagprijs voor een bepaald medicijn. Meer dan andere productcategorieën, bevat de verkoop van medicijnen een stuk ethiek waar veel over gediscussieerd wordt. Mede daarom is het voor farmaceutische bedrijven erg belangrijk om rekening te houden met het begrip 'maatschappelijk verantwoord ondernemen' (Leisinger, 2005). Verschillende grote namen binnen de industrie spelen hier dan ook op in door middel van educatieprogramma's of het beschikbaar stellen van gratis medicijnen voor minder bedeelden (Pfizer, 2014; Novartis, 2014).

### Competition

Ondanks de hoge toetredingsbarrières wordt er sterk geconcurrereerd op de farmaceutische markt. Dit gebeurt voornamelijk middels de onder 'Company' beschreven marketingtechnieken en op het gebied van prijzen.

De concurrentie binnen de farmaceutische markt heeft een afwijkende structuur ten opzichte van andere markten. Dit komt door de marktexclusiviteit die een nieuwe chemische entiteit geniet ten gevolge van het toegewezen patent. Hierdoor zijn er verschillende vormen van concurrentie, afhankelijk van de situatie waarin het oorspronkelijke medicijn zich bevindt.



Figuur 3

Figuur 3 weergeeft twee belangrijke typen concurrentie door de tijd, te weten *follow-on* middelen en generieke middelen.

### Follow-on middelen

Het medicijn dat zich als eerste op een bepaald behandelingsgebied richt, wordt de *first-mover* of *first-in-class* genoemd, de eerste in zijn klasse. Dit kan betekenen dat het medicijn

zich op een ziekte richt die voorheen niet behandelbaar was, of dat het zich richt op een specifiek aspect van een ziekte waar eerdere medicijnen zich nog niet op hebben gefocust (Burns, 2005). Wanneer het geneesmiddel alle testfasen heeft doorlopen en een patent heeft ontvangen, wordt vaak aangenomen dat het ongestoord zijn gang kan gaan op de markt, zonder enige vorm van concurrentie. Dit is slechts gedeeltelijk juist. Het patent beschermt inderdaad tegen het onrechtmatig gebruik door derden van de chemische entiteit die de *first-mover* heeft ontwikkeld. Echter, het patent beschermt niet tegen andere medicijnen die zich op dezelfde ziekte of het zelfde aspect van een ziekte richten, wanneer zij gebruik maken van een andere chemische entiteit. Deze specifieke groep middelen worden *follow-on* of *me-too* medicijnen (vertaald: opvolgmedicijnen of 'ik-ook' medicijnen) genoemd en bevatten een ander actief ingrediënt dan de *first-mover*. Lang werd aangenomen dat de *follow-on* medicijnen eigenlijk aan imitatie van de *first-mover* deden, om zo het hoge risico dat met medicijnontwikkeling gepaard gaat te vermijden. Er werd dan ook negatief tegen *follow-on* medicijnen aan gekeken, omdat de R&D uitgaven voor een dergelijk medicijn ook aan nieuwe ontwikkelingen uitgegeven kunnen worden. Uit onderzoek van DiMasi en Paquette (2004) is echter gebleken dat het grootste deel van de *follow-on* medicijnen al hun verzoek om goedkeuring bij de betreffende autoriteit (FDA/EMA) hadden ingediend, op het moment dat de *first-mover* werd geïntroduceerd (zie appendix figuur 3). Hieruit volgt de conclusie dat de *follow-on* variant de verliezer in een ontwikkelingsrace is, in plaats van een imitator. Het *follow-on* geneesmiddel heeft waarschijnlijk meer vertragingen opgelopen tijdens de testfasen en is daarom niet zelf de *first-mover* geworden (DiMasi en Paquette, 2004). De *first-mover* heeft qua concurrentie een voorsprong wat betreft klantenbinding en naamsbekendheid. De *follow-on* variant heeft mogelijk een voordeel, omdat het door de verschillende chemische samenstelling een andere groep patiënten zou kunnen bereiken die niet gebruik kunnen maken van de *first-mover*. Verder concurreren deze vormen voornamelijk op het gebied van prijs met elkaar (Hollis, 2005).

### **Generieke middelen**

Na het verloop van het patent zijn concurrenten vrij om de chemische entiteit te gebruiken en op de markt te brengen. Deze concurrenten ontlopen de verplichte, kostbare klinische tests: immers, de chemische entiteit heeft dit proces al met succes doorlopen. Hierdoor zijn de kosten van het ontwikkelen van een dergelijk medicijn beduidend lager. Dit type geneesmiddelen heet generiek en is meestal merkloos. Het bevat dezelfde samenstelling van actieve stoffen en wordt in precies dezelfde vorm als de oorspronkelijke (voorheen



patent-beschermd) variant gebruikt (CBG-MEB, 2008). Het grootste verschil tussen generieke medicijnen en merkmedicijnen is de prijs: een generieke variant is soms 80 tot 85 % lager geprijsd dan merkmiddelen (GPhA, 2011). Dit zorgt dan ook voor hevige concurrentie in de markt: in Nederland is twee van de drie geneesmiddelen dat wordt voorgeschreven een generiek middel. Generieke fabrikanten hebben een groot voordeel ten opzichte van merkvarianten, omdat vanuit de overheid gestimuleerd wordt kosten te besparen door middel van het voorschrijven van generieke varianten, voor zover beschikbaar. Ook zorgverzekeraars dringen hier op aan bij artsenverenigingen (SFK, 2012). Dit type concurrentie vormt de grootste bedreiging wanneer het patent op een blockbustermedicijn afloopt. In de behandeling van deelvraag 2 wordt verder ingegaan op de verschillende strategieën waarmee een blockbustermedicijn hierop kan inspelen.

### **Weesmedicijnen**

Een aparte categorie zijn weesmedicijnen. Deze geneesmiddelen behandelen zeer zeldzame ziekten die weinig voorkomen (Orpha, 2014). Gezien de kleine afzetmarkt hebben weesgeneesmiddelen geen potentie te groeien tot blockbustermedicijn, dus zal dit type geneesmiddel buiten beschouwing worden gelaten.

### **Customer**

#### **Beslissingsproces**

Het wereldwijde aantal potentiële medicijngebruikers is enorm: geneesmiddelengigant Eli Lilly voorspelde voor 2010 een grootte van 1,25 miljard potentiële klanten, een aantal dat inmiddels bereikt is (Burns, 2005). Echter, het is voor farmaceutica lastig de potentiële klant te bereiken. Niet alleen het verbod op adverteren bij de patiënt maar ook het ingewikkelde beslissingsproces is hier de oorzaak van. Het beslissingsproces bij geneesmiddelen loopt niet zoals gebruikelijk alleen via de consument. In het geval van voorgeschreven medicijnen zijn hier de arts, overheid, zorgverzekeraar en vaak ook de apotheker bij betrokken.

In Nederland bepaalt de overheid welke geneesmiddelen voorgeschreven mogen worden, middels het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Deze worden vanuit het basispakket van de verzekering (gedeeltelijk) vergoed (Rijksoverheid, 2014). Zorgverzekeraars hebben op hun beurt sinds 2008 een preferentiebeleid ingevoerd, wat inhoudt dat zij in principe alleen de goedkoopste variant van een geneesmiddel vergoeden. De arts schrijft vaak middelen voor op basis van wat in zijn geheugen is opgeslagen. Meestal betreft dit informatie over bijwerkingen en effectiviteit. De arts focust zich daardoor minder op prijs en sneller op merkmiddelen (Wierenga et al., 1989). De apotheker kan er dan alsnog voor kiezen de

generieke variant mee te geven in plaats van het merkmiddel, zodat het geneesmiddel gedekt wordt door de zorgverzekeraar (Haarbosch, 2012). Voor de farmaceutische onderneming is het lastig zich direct tot de patiënt te richten, onder andere wegens privacy redenen, dus worden marketingcampagnes voornamelijk op de arts gericht.

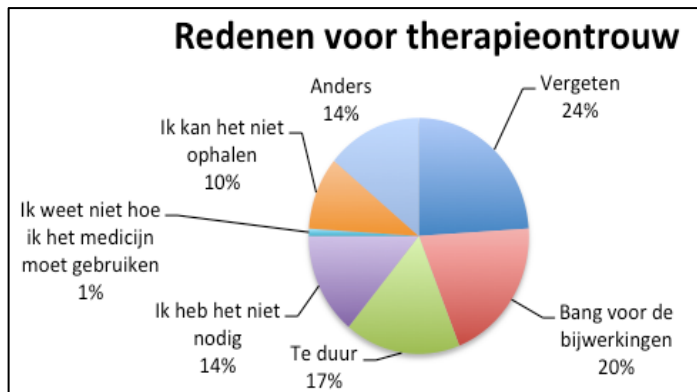
### *Therapietrouw*

Al deze verschillende schakels in het beslissingsproces kunnen voor verwarring zorgen bij de patiënt. Deze verwarring heeft invloed op de terapietrouw van een patiënt. Therapietrouw houdt in dat een patiënt zich volledig aan de voorgeschreven behandeling houdt: men slikt de voorgeschreven medicijnen in de vastgestelde hoeveelheid en voltooid de behandeling volledig. Therapietrouw is belangrijk voor verschillende belanghebbenden, door de gevolgen van het niet-naleven van een behandeling:

1. De patiënt. Het niet volgen van een behandelplan kan ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid, afhankelijk van de aandoening waarvoor de behandeling is voorgeschreven.
2. De aanbieder van de behandeling, in dit geval de farmaceutische fabrikant. Wanneer een patiënt de behandeling die benodigd is voor verbetering of genezing niet volgt, verkleint de potentiële afzetmarkt voor de fabrikant.
3. De zorgverzekeraar. Het niet-volgen van een behandeling kan er voor zorgen dat symptomen van een ziekte verergeren, wat uiteindelijk zorgt voor meer kosten voor de zorgverzekeraar.

Ondanks de grote nadelen van het niet-naleven van een behandeling, gebeurt dit wereldwijd op grote schaal: in ontwikkelde landen houdt 50% van de chronisch zieken zich niet aan de behandeling zoals voorgeschreven (WHO, 2014b). Naar schatting had er in 2012 \$250 miljard dollar aan kosten vermijd kunnen worden als men trouw zou blijven aan de vooraf vastgestelde behandeling (IMS, 2013). In Nederland alleen al gaat dit om 2,4 miljard euro (Booz&co, 2012). De World Health Organisation is zelfs van mening dat het verbeteren van terapietrouw een grotere invloed heeft op de gezondheid van de bevolking dan de verbeteringen in de medische behandelingen (WHO, 2014b).

Voor geneesmiddelenfabrikanten is dit een belangrijk probleem, gezien het enorme verschil tussen de potentiële markt en de werkelijke markt. Om hier op in te kunnen spelen, is het belangrijk te begrijpen welke redenen er achter het niet-naleven van een behandeling zitten. Uit onderzoek blijkt dat er verscheidene beweegredenen zijn voor therapieontrouw, te zien in figuur 4 op de volgende pagina (Roselund et al., 2004).



**Figuur 4**

van de behandeling), structureel minder medicatie in te nemen (middenstadium) of besluiten de behandeling voortijdig af te breken (eindstadium). Zo bestaan er internetapplicaties en smsdiensten die de patiënt herinneren aan het innemen van medicatie. De doeltreffendheid van deze hulpmiddelen is echter nog niet optimaal (Linn et al., 2011; Vervloet et al., 2012).

### Conclusie deelvraag 1

Met behulp van alle verzamelde informatie kan een antwoord gegeven worden op de eerste deelvraag: *Wat zijn de karakteristieken van de markt voor humane blockbustermedicijnen?*

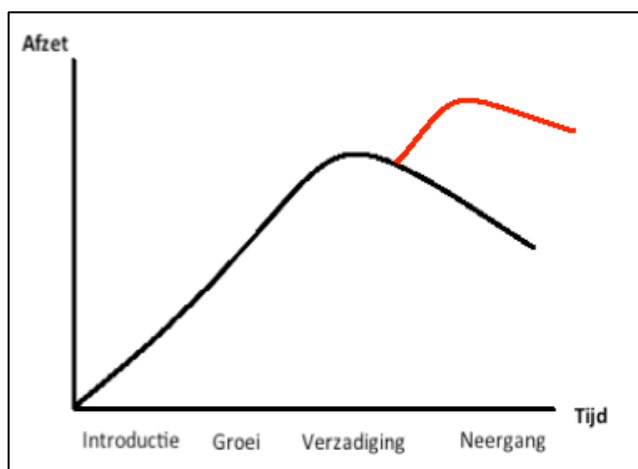
De reguleringen vanuit de overheid dragen er aan bij dat het ontwikkelen van medicijnen een kostbaar proces is waar veel risico aan verbonden is. De demografische, economische en wetenschappelijke trends voorspellen een positief toekomstbeeld voor de farmaceutische markt. Om te kunnen profiteren van deze ontwikkelingen is een gestructureerde Research & Development afdeling van belang, evenals een duidelijk marketingbeleid. Bij het marketingbeleid moet rekening gehouden worden met de reguleringen: advertenties gericht aan de patiënt zijn grotendeels verboden. Ook is er vaak kritiek op de werkwijze van farmaceutische ondernemingen, waardoor het belangrijk is dat er aandacht wordt besteed aan maatschappelijk verantwoord ondernemen en communicatie daaromtrent. De concurrentie is aanwezig in de vorm van *follow-on* middelen of generieke varianten, afhankelijk van de situatie waarin het medicijn zich bevindt.

Het beslissingsproces bij deze productgroep is lastig, doordat overheid, zorgverzekeraar, arts, apotheker en patiënt allemaal inspraak hebben. Dit ingewikkelde proces kan er voor zorgen dat een patiënt een voorgeschreven behandeling niet naleeft, wat een groot probleem voor patiënt, zorgverzekeraar en farmaceutische onderneming vormt.

## Deelvraag 2: Wat zijn de verschillende strategische opties voor blockbustermedicijnen na patentverloop?

### Life cycle extension strategieën

Wanneer wordt gekeken naar de product life cycle zoals ontwikkeld door Vernon, is te zien dat een product na de verzadigingsfase in de neergangsfase terecht komt (Vernon, 1979). In deze fase is de interesse in het product dermate afgezwakt, dat een veel voorkomende stap uittreding uit de markt is. De winst die het product genereert weegt niet meer op tegen de kosten van het product in de markt houden. Tegengwoordig wordt er bij bepaalde producten getracht een extra afzet te behalen op het moment dat het product in de neergangsfase dreigt te komen (rode lijn in figuur 5). Dit wordt gedaan door middel van *life cycle extension*



Figuur 5

strategieën, welke als doel hebben de winstgevende periode van het product te verlengen (Mullins, 2005). Enkele voorbeelden van *life cycle extension* strategieën zijn: het toevoegen van nieuwe eigenschappen aan het product, het verkennen van nieuwe geografische markten of het benaderen van een nieuwe doelgroep (Riley, 2012).

Wanneer gekeken wordt naar de afzetsdaling na het verlopen van een patent, kan gesteld worden dat blockbustergeneesmiddelen over het algemeen in de neergangsfase belanden wanneer het patent niet meer voor marktexclusiviteit zorgt. De vraag naar de productgroep hoeft niet af te nemen, maar door de concurrentie van generieke varianten neemt de vraag naar het blockbustergeneesmiddel af (Palmer, 2012). Samen met de langdurige introductiefase van een geneesmiddel benadrukt dit de noodzaak van *product life cycle* management binnen de farmaceutische organisatie. Kvesic beklemtoont dit in zijn onderzoek en onderscheidt daarbij vijf verschillende categorieën van marketingstrategieën na patentafloop van blockbustermedicijnen (Kvesic, 2008). In deze deelvraag zullen verschillende strategische opties voor de fabrikant aan bod komen welke gebruikt kunnen worden na patentafloop. Het hoofdstuk is ingedeeld volgens de vijf categorieën van Kvesic, te weten technische innovatie, merk en promotie, prijsstrategieën, generieke varianten en terugtrekking uit de markt.

## Technische innovatie

De eerste mogelijkheid voor merkmedicijnen die weerstand biedt tegen generieke concurrenten, is het aanvragen van patentverlenging. Een patentverlenging kan voor maximaal 5 jaar extra marktexclusiviteit zorgen, waardoor generieke varianten de markt (nog) niet mogen betreden (U.S. FDA, 2009). Zowel in de Verenigde Staten als in Europa zijn er verschillende eisen waar een medicijn aan moet voldoen wil het een succesvolle aanvraag voor patentverlenging in kunnen dienen bij respectievelijk de FDA of EMEA. De belangrijkste zijn:

1. Het oorspronkelijke patent is nog niet verlopen.
2. Het medicijn heeft nog niet eerder een patentverlenging toegewezen gekregen.
3. Het medicijn voldoet aan alle eisen zoals aan medicijnen gesteld door de betreffende autoriteit.

(U.S. FDA, 2009)

Dit zijn de formele eisen waaraan voldaan moet worden om in aanmerking te komen voor patentverlenging. Echter, een eventuele verlenging wordt pas toegewezen wanneer er een significante aanpassing is gedaan aan het oorspronkelijke medicijn. Dit kan op verschillende manieren bewerkstelligd worden: het creëren van een nieuwe formule, een nieuwe toedieningsvorm, een nieuwe indicatie waar het medicijn voor gebruikt kan worden of het combineren van twee of meer bestaande medicijnen.

Een nieuwe formule houdt in dat het medicijn op een andere manier door het lichaam wordt verwerkt dan oorspronkelijk het geval was. Het voordeel van een dergelijke verandering is dat het aangepaste medicijn geschikt kan zijn voor een groep patiënten die voorheen de behandeling niet kon volgen door de genetische kenmerken van deze patiënten of door andere medicijnen die daarnaast werden gebruikt. Voorbeelden van nieuwe toetredingsvormen zijn een siroop, bruistablet of zetpil in plaats van een oraal tablet. Dit kan voor verschillende groepen patiënten het gebruiksgemak vergroten. Wanneer een nieuwe indicatie voor het oorspronkelijke middel wordt gevonden, betekent dit dat een kenmerk van de werking ook geschikt is om andere aandoeningen te verlichten of te genezen. Zo is het bekende anti-depressivum Prozac niet alleen voor depressie, maar later ook voor obesitas voorgeschreven wegens het verlies van eetlust na het nemen van het middel. Het combineren van verschillende medicijnen is mogelijk wanneer een specifieke combinatie van middelen een significante positieve invloed heeft op een bepaalde aandoening. Deze vorm van patentverlenging wordt meestal toegepast bij medicatie voor aids (Gupta et al., 2010).

Het onderzoek naar deze aanpassingen start al in de eerste fase van ontwikkeling van het oorspronkelijke medicijn. Onderzoekers ontdekken in de pre-klinische fase vaak extra toepasbaarheden of mogelijke vormen van het medicijn. Als dit niet in het eerder aangevraagde patent is opgenomen, kan dit alsnog worden gedaan middels patentverlenging (Kvesic, 2008). Wanneer aan alle eisen wordt voldaan en de betreffende autoriteit (FDA/EMA) besluit dat het middel met de aanpassing een voorheen niet bestaande behandeling kan vormen met significant klinisch voordeel voor de patiënt, wordt patentverlenging toegewezen (Frias, 2013).

Het verlengen van een patent kan lucratief zijn, maar wordt slechts in een klein deel van de gevallen toegewezen (Frias, 2013). Aan het op de markt brengen van de aangepaste variant worden dezelfde eisen gesteld als het oorspronkelijke middel. Dubbel onderzoek is niet nodig, maar toch brengt een nieuwe variant veel investeringen met zich mee in de vorm van extra onderzoek en promotie. Daarnaast is er steeds meer kritiek op de farmaceutische sector wat betreft deze strategie. Patentverlenging zou in veel gevallen alleen zorgen voor extra winsten voor de onderneming, in plaats van significante verbetering van het medicijn voor patiënten (TROS Radar, 2013; Veronese, 2011). Ook de branche zelf geeft toe dat in sommige opzichten voor een nieuwe vorm van een geneesmiddel niet altijd patentverlenging 'nodig is' (Hardeman, 2012). Een bekend voorbeeld hierin is de casus van het middel Glivec van fabrikant Novartis. Na een lang traject werd de aanvraag voor patentverlenging in India op dit middel afgewezen, omdat Novartis bezig zou zijn met 'evergreening': het maken van kleine verbeteringen aan het product omwille het verlengen van het patent (Reddy et al., 2013). Volgens het FDA behoort de drijfveer het verbeteren van het product te zijn, niet het verlengen van het patent. Dergelijke kritieken kunnen er voor zorgen dat de wetenschappelijke geloofwaardigheid van het medicijn wordt ondermijnd (Chandon, 2004).

Mocht een patentverlenging worden afgewezen of niet mogelijk zijn, kan het voor farmaceutische ondernemingen alsnog lonen om het medicijn in aangepaste vormen te introduceren. Generieke varianten hebben vaak geen uitgebreid assortiment maar bieden het geneesmiddel in eerste instantie alleen in de oorspronkelijke vorm aan. Een andere toedieningsvorm of indicatie kan dan zonder patentbescherming alsnog voor een comparatief voordeel zorgen ten opzichte van de generieke middelen (Kvesic, 2008). Daarnaast kan een andere toedieningsvorm zorgen voor een groter gebruiksgemak voor de

patiënt, met als gevolg een hogere therapietrouw binnen de medicijnengroep. Dit kan de totale vraag naar het medicijn vergroten (Chandon, 2004). Zonder patentbescherming kunnen deze variaties natuurlijk wel door generieke varianten worden gekopieerd.

Een laatste mogelijkheid binnen technische innovatie is het schakelen van prescriptief medicijn naar een vrij verkrijgbare variant, ook wel *over the counter* medicijn (hierna: OTC). Binnen OTC-medicijnen wordt er gemiddeld minder marktaandeel afgestaan aan generieke varianten dan bij de prescriptieve middelen (Agrawal en Thakkar, 1997). De overstap van prescriptief naar vrij verkrijgbaar medicijn wordt steeds vaker gemaakt, met verschillende motieven. Voor veel ondernemingen is het een mogelijkheid om de reikwijdte binnen de markt te vergroten. Daarnaast is er een trend gaande die zelfmedicatie aanmoedigt en steeds beter mogelijk maakt. Tot slot kan het bijdragen aan het verminderen van de kosten voor zorgverzekeraars (Cohen et al., 2004). Echter, een aanpassing naar OTC-variant is niet altijd mogelijk, gezien de eisen die worden gesteld aan middelen voor zelfmedicatie. Het oorspronkelijke prescriptieve medicijn zal in een mildere vorm ontwikkeld moeten worden, iets wat lang niet in elke productcategorie mogelijk is. Daarnaast gaan er verschillende organisatorische veranderingen gepaard met deze beslissing. De distributie van OTC-middelen verloopt verschillend ten opzichte van prescriptieve middelen, net als de promotiemogelijkheden binnen de wet- en regelgeving. De nadruk ligt bij deze middelen voornamelijk op de prijs, daar uit onderzoek gebleken is dat patiënten voornamelijk op dit kenmerk selecteren bij de keuze voor een vrij verkrijgbaar middel (Rhinitis, 2008).

### **Merk en promotie**

Na patentverloop wordt er een groot deel van de markt ingenomen door generieke varianten. Merkmedicijnen zoeken dan ook naar manieren om hun marktaandeel ook zonder bescherming van een patent te behouden.

Het creëren van merkloyaliteit bij de consument heeft een bewezen positieve invloed op het marktaandeel van een onderneming (Chaudhuri en Holbrook, 2001). Op dit gebied hebben blockbustermedicijnen duidelijk voordeel ten opzichte van generieke varianten. In de eerste plaats doordat generieke middelen meestal niet onder een merknaam uitgebracht worden, maar onder de naam van het actieve ingrediënt. Zonder goed definieerbare merknaam is het lastig voor een generieke variant om merkloyaliteit op te bouwen. Daarnaast heeft het blockbustermedicijn een lange periode de tijd gehad om de consument vertrouwd te maken met het merk: gedurende de patentbescherming kon de onderneming op dit vlak bijna

geheel ongestoord haar gang gaan. Merkloyaliteit wordt vaak als een van de voordelen van de pionier gezien (ENG: *first mover advantage*) (Santerre en Neun, 2009). Het is daarom belangrijk om ten tijde van marktexclusiviteit te investeren in het merk, wegens het onoverkomelijke moment van patentafloop (Chandon, 2004). Daarnaast is het organisatorisch gezien gemakkelijker om extra aandacht aan het merk te besteden wanneer het middel nog door een patent wordt beschermd, dan wanneer het daarnaast hoofd moet bieden aan verschillende concurrerende middelen.

Merkloyaliteit kan op verschillende manieren in de hand gewerkt worden. Promotie uitgaven aan advertenties, samples en verkoopmedewerkers hebben een significant positieve invloed op het behoud van het marktaandeel van het blockbustermedicijn na patentafloop. Generieke middelen kunnen met hun uitgaven aan promotie ook een positieve invloed uitoefenen op hun marktaandeel, maar dit effect is zwakker en pas op de lange termijn zichtbaar (Hurwitz en Caves, 1988). Daarnaast is er een verband gelegd tussen de uitgaven aan promotiedoeleinden van merkgeneesmiddelen en het aantal nieuwe toetreders binnen de markt: hoe hoger deze uitgaven zijn, des te lager het aantal nieuwe toetreders (Hudson, 2000). Een hoog promotiebudget voor het merkgeneesmiddel kan dus op twee manieren positief uitpakken: het vermindert het aantal potentiële concurrenten binnen de markt én het marktaandeel wordt beter behouden na toetreding van generieke concurrentie.

De boodschap die de promotie communiceert, is verschillend voor en na patentverloop. Ten tijde van marktexclusiviteit bevat de promotie vooral inhoudelijke informatie. Er wordt dan getracht aandacht te vestigen op hoe en voor welke aandoening het middel gebruikt wordt. De nadruk ligt hierbij op de innovativiteit van het product. Na afloop van de marktexclusiviteit verandert de vorm van promotie. Advertenties en verkoopmedewerkers proberen dan voornamelijk de aandacht te vestigen op het merk van het product, en de verschillende manieren waarop het zich heeft gedifferentieerd ten opzichte van generieke varianten (Taylor et al, 1995). Dit kunnen bijvoorbeeld de verschillende toedieningsvormen zijn, welke zijn behandeld in het onderdeel 'Technische innovatie'.

Ondanks dat promotie een van de meest gebruikte middelen is, blijft het opbouwen van merkloyaliteit niet alleen een taak voor de marketingafdeling. Om de consument aan een merk te binden is daarnaast een bepaald serviceniveau nodig. Op het gebied van medicatie



kan worden gedacht aan een telefoondienst voor artsen of patiënten met vragen over het middel (Kvesic, 2008). De Research & Developmentafdeling is ook van invloed: goede communicatie en promotie binnen de farmaceutische wereld valt of staat met wetenschappelijke onderbouwing, vaak in de vorm van klinische tests door de Research & Developmentafdeling. Het onderzoek naar het middel gaat dan ook de gehele levensduur van het medicijn door (Bruce, 2003).

Om zich ook na patentverloop van een aannemelijk marktaandeel te verzekeren, zal een blockbustermedicijn door middel van promotie, service en samenwerking met Research & Development merkloyaliteit moeten creëren. In principe kunnen alle vormen van promotie hierbij geoorloofd zijn: zolang het de consument er van kan overtuigen voor het merkproduct in plaats van de generieke variant te kiezen (Chandon, 2004). Volgens Agrawal en Thakkar kan dit ook bereikt worden door te focussen op nieuwe markten. Zo kan door middel van nichemarketing een nieuwe groep consumenten bereikt worden, maar kan een geografische uitbreiding ook voor een positief resultaat voor de onderneming zorgen (Agrawal en Thakkar, 1997).

### **Prijsstrategieën**

Volgens verschillende onderzoeken is prijs de belangrijkste factor binnen strategieën na patentverloop (Chandon, 2004; Kvesic, 2008; Agrawal en Thakkar, 1997). Dit is het gebied waarop de generieke varianten het grootste voordeel behalen: het product blijft in essentie immers hetzelfde. De keuze voor een bepaalde prijsstrategie is altijd onderdeel van de totale strategie die gekozen wordt voor het medicijn. Er zal dus een bepaalde prijs worden vastgesteld in overeenstemming met de strategie op het gebied van merkloyaliteit en/of technische innovatie (Barak en Geoffrey, 2003).

Over het algemeen zijn er drie verschillende opties op het gebied van prijsstelling waaruit een blockbusterfabrikant kan kiezen na afloop van het patent:

1. Het verlagen van de prijs.

Door het verschil in prijs met generieke varianten te verkleinen, richt het merkmiddel zich op het hoofdprobleem dat wordt veroorzaakt door patentverloop: het merk is niet langer in de positie om een hogere prijs te vragen dan het product in essentie waard is (Chandon, 2003). De prijs verlagen is natuurlijk de minst favoriete optie van de fabrikant, gezien de dalende winstgevendheid van het product als gevolg (Barak en Geoffrey, 2003). Echter, wanneer het imago van het

merk sterk is, kan deze optie een goede keuze zijn. Door een lage prijs kunnen arts, patiënt, apotheek en zorgverzekeraar de voorkeur geven aan het merkmiddel en worden generieke varianten de markt uit geprijsd. Een ander scenario is echter dat de generieke varianten de concurrentie aangaan en er een prijzenoorlog wordt ontketend, wat uiteindelijk beide partijen benadeeld (Kvesic, 2008). Een prijsreductie tot het niveau van een generieke variant is daarom af te raden en gelukkig niet noodzakelijk: het merkmiddel zal door de gekozen strategieën op het gebied van merkloyaliteit en/of technische innovatie meer kunnen bieden dan generieke varianten. De lagere prijs moet binnen een bepaalde marge gesteld worden: enerzijds moet het een signaal aan de consument geven dat het middel zich differentieert ten opzichte van merkloze concurrenten, anderzijds moet het zijn rivaliserende karakter behouden door niet te hoog te zijn (Agrawal en Thakker, 1997). In principe heeft een blockbusterfabrikant op de korte termijn verschillende schaalvoordelen en ervaring binnen de markt die er voor zorgen dat een prijsreductie mogelijk zou zijn (Chandon, 2004).

2. Het behouden van de huidige prijs.

In deze optie blijft de prijs na het verlopen van het patent onveranderd. Deze optie is alleen mogelijk wanneer het middel een zeer sterke merkloyaliteit heeft opgebouwd en het marktaandeel wordt verwacht te groeien. Een belangrijke factor in deze beslissing is in welke mate de toetreding van generieke varianten in de markt wordt verwacht. Deze kwestie zal verder behandeld worden in de beantwoording van de derde deelvraag.

3. Het verhogen van de prijs.

Het verhogen van de prijs behoort tot de mogelijkheden omdat dit op korte termijn de winst voor de onderneming zou verhogen. In sommige markten wordt de prijs van generieke varianten geleid door de prijs van het merkmiddel, dus zou een hogere merkprijs resulteren in een hogere prijs voor generieke middelen. In theorie klinkt dit als een goede optie, maar in werkelijkheid zal de betalende partij (verzekeraar of patiënt) een dergelijke prijsstijging snel opmerken en signaleren dat er ook goedkopere, merkloze varianten in de markt aanwezig zijn. Het is de vraag of de korte periode van een hoge prijs substantieel veel oplevert gezien de risico's voor het marktaandeel. Daarnaast geldt er in veel landen een wettelijk vastgestelde referentieprijs. Het medicijn wordt niet geaccepteerd of niet voorgeschreven wanneer het te ver afwijkt van deze vastgestelde prijs. Deze optie is dan ook alleen

mogelijk wanneer de verhoogde prijs de referentieprij niet overschrijdt en de markt voor het geneesmiddel zich kenmerkt door een lage prijselasticiteit en hoge merkloyaliteit (Barak en Geoffrey, 2003).

In praktijk wordt vaak een combinatie van prijsstrategieën toegepast. Uit onderzoek blijkt dat de prijs de drie jaar voor patentverloop opgeteld zo'n 21,3% stijgt en de drie jaar na patentverloop in totaal weer 19% daalt. Op deze manier kunnen ondernemingen de laatste paar jaar het maximale van hun marktexclusiviteit benutten (Agrawal en Thakkar, 1997). Vaak vestigen merkmiddelen in de eerste periode die op patentafloop volgt hun hoop op merkloyaliteit bij arts en patiënt, dus laten zij nog niet direct de prijs dalen. Naarmate de concurrentie van generieke middelen toeneemt en het marktaandeel van het merkmedicijn daalt, zal de prijs worden gereduceerd (Caves et al., 1991). In verschillende behandelingscategorieën is het op de langere termijn over het algemeen de laagst geprijde variant die het grootste marktaandeel heeft (Grabowski en Vernon, 1992).

### **Generieke varianten**

Onder het motto *'If you can't beat them, join them'* bestaat de optie voor blockbustermedicijnen om zich als directe concurrent in de markt van generieke middelen te begeven. Dit is mogelijk door vanuit de fabrikant na patentverloop een eigen generieke variant op de markt te brengen. Echter, dit klinkt gemakkelijker dan het in praktijk zal blijken. Het businessmodel van generieke varianten focust zich op heel andere punten dan het oorspronkelijk medicijn zal hebben gedaan: het generieke middel zal zich meer op (kost-) prijs focussen, terwijl het oorspronkelijke middel de kwaliteit, service en merknaam benadrukt. De oplossing van dit probleem komt in de vorm van royalties. De merkmiddelenfabrikant kan er voor kiezen om nog voor het patent op het medicijn afloopt, de rechten aan een generieke producent te verkopen. Deze ontwikkelt op basis hiervan een generieke variant en betaalt royalties voor het verkregen recht. De beslissing hiertoe wordt geleid door de trade-off tussen de verkregen royalties en het verlies aan inkomsten doordat het merkmiddel niet tot het einde van het patent in deze vorm verkocht kan worden (Chandon, 2004).

Het generieke middel dat op deze manier ontstaat, zal iets duurder zijn dan de gemiddelde generieke variant, door de royalties die aan de oorspronkelijke fabrikant betaald moeten worden. Echter, dit generieke middel geniet verschillende voordelen ten opzichte van andere generieke concurrenten. Het heeft pioniersvoordelen aangezien het als eerste op de

markt verschijnt en heeft door de structuur met de oorspronkelijke fabrikant gemakkelijker toegang tot benodigdheden voor de productie en kennis over het productieproces. Wat tevens bijdraagt aan deze voordelen is dat in sommige landen de overheid dermate gericht is op kostenbesparingen in de gezondheidszorg, dat generieke middelen actief gestimuleerd worden toe te treden tot de markt. Zo krijgt in de Verenigde Staten de eerste generieke variant die op de markt verschijnt na het patentverloop van een origineel middel, 180 dagen marktexclusiviteit ten opzichte van concurrerende generieke middelen (Parece et al., 2004). Daarnaast is uit onderzoek gebleken dat over het algemeen het eerste generieke middel dat toestemming krijgt de markt te betreden, marktleider zal blijven ten opzichte van de generieke concurrenten (Agrawal en Thakkar, 1997).

De optie om als merkmedicijn een eigen generiek middel op de markt te lanceren brengt verschillende voordelen met zich mee. In de eerste plaats wordt op dit moment een directe strijd aangegaan met generieke concurrenten, met een reële kans hier als winnaar uit te komen. Daarnaast kan het marktaandeel binnen de therapiegroep vergroot worden voor de fabrikant, hetzij door nieuwe patiënten aan te trekken die het medicijn voorheen niet gebruikten wegens een te hoge prijs, hetzij door marktaandeel van andere merkmiddelen in de therapie categorie weg te trekken (Parece et al., 2004). Een groot deel van de voordelen van het zelf op de markt brengen van de generieke variant gelden voor de pionier op dit gebied, dus het is van belang tijdig strategische stappen te ondernemen mocht deze optie overwogen worden.

### **Terugtrekking uit de markt**

Het terugtrekken uit de markt is de laatste optie en een vrij radicale. Hierbij worden alle uitgaven aan reclame, Research & Development en vertegenwoordiging stopgezet. In principe wordt alleen voor deze optie gekozen wanneer het management er van overtuigd is dat het middel niets meer in de huidige markt gaat opbrengen. Hier kunnen verschillende motieven voor zijn: de onderneming voorziet een zeer sterke generieke dreiging waar niet tegenop geconcurrereerd kan worden, de markt is veranderd met een afname van de vraag tot gevolg of het medicijn verkoopt niet goed genoeg om de kosten te dekken (Kvesic, 2008). Vaak kunnen de financiële middelen beter gebruikt worden op andere plaatsen in de organisatie: de samenstelling van het portfolio van de onderneming is dan ook van belang in deze beslissing.

Deze optie wordt wat aantrekkelijker wanneer er een geïnteresseerde partij is om het volledige middel en de productie te kopen. De organisatie van een dergelijke terugtrekking gaat gepaard met veel kosten, te denken aan de kosten om de productie stop te zetten en het afromen van personeel. Een beslissing om het geneesmiddel zonder marktexclusiviteit niet meer voort te zetten gaat meestal samen met een prijsstijging kort voor patentverloop. Vaak is dit voor generieke middelen een signaal om nog agressiever op de markt te opereren, wetende dat ze de markt snel voor zichzelf zullen hebben (Chandon, 2004).

### Conclusie deelvraag 2

Met behulp van voorgaande analyse kan er een antwoord worden geformuleerd op de tweede deelvraag: *Wat zijn de verschillende strategische opties voor blockbustermedicijnen na patentverloop?*

Wanneer het patent op een blockbustermedicijn afloopt, verandert de structuur van de markt drastisch. Door de toegenomen concurrentie komt de focus sterker op de prijs te liggen. De fabrikant kan dan overgaan tot technische innovatie, om zo in aanmerking te komen voor een patentverlenging. Technische innovatie kan bestaan uit het creëren van een nieuwe formule, een nieuwe toedieningsvorm, een nieuwe indicatie waar het medicijn voor gebruikt kan worden of het combineren van twee of meer bestaande medicijnen. Een patentverlenging wordt slechts in een klein deel van de gevallen toegewezen, maar de innovaties aan het product kunnen ook zonder patent zorgen voor comparatief voordeel.

Om marktaandeel te behouden, is het creëren van merkloyaliteit belangrijk. Dit is een proces dat al ten tijde van de patentbescherming gestart moet worden, vaak in de vorm van promotie. Een hoog promotiebudget voor een merkmedicijn heeft dan ook als uitwerking dat het aantal potentiële concurrenten vermindert en het marktaandeel na toetreding van generieke varianten beter in stand kan worden gehouden.

Technische innovatie en het opbouwen van merkloyaliteit gaan altijd gepaard met een beslissing wat betreft de prijsstelling van het middel na patentverloop. De mogelijkheden hierin zijn het verlagen, verhogen of behouden van de prijs. In de praktijk wordt vooral gebruik gemaakt van een combinatie hiervan: de prijs stijgt voorafgaand aan het aflopen van het patent om de maximale winst uit de marktexclusiviteit te halen. Na patentverloop wordt de prijs verlaagd.

Om de concurrentie met generieke varianten direct aan te gaan, kan besloten worden om een eigen generiek middel onder een andere naam op de markt te introduceren. Dit brengt verschillende moeilijkheden met zich mee, door het afwijkende *business model* ten opzichte van merkmiddelen. Een oplossing hiervoor is het verkopen van de rechten op het geneesmiddel aan een geïnteresseerde generieke producent, in ruil voor royalties. Wanneer er geen zicht is op positieve resultaten van het medicijn in de toekomst, kan besloten worden het middel volledig van de markt te halen. Dit gaat alsnog gepaard met kosten binnen de organisatie en is dan ook een makkelijker beslissing als er een geïnteresseerde kopende partij voor het product is.

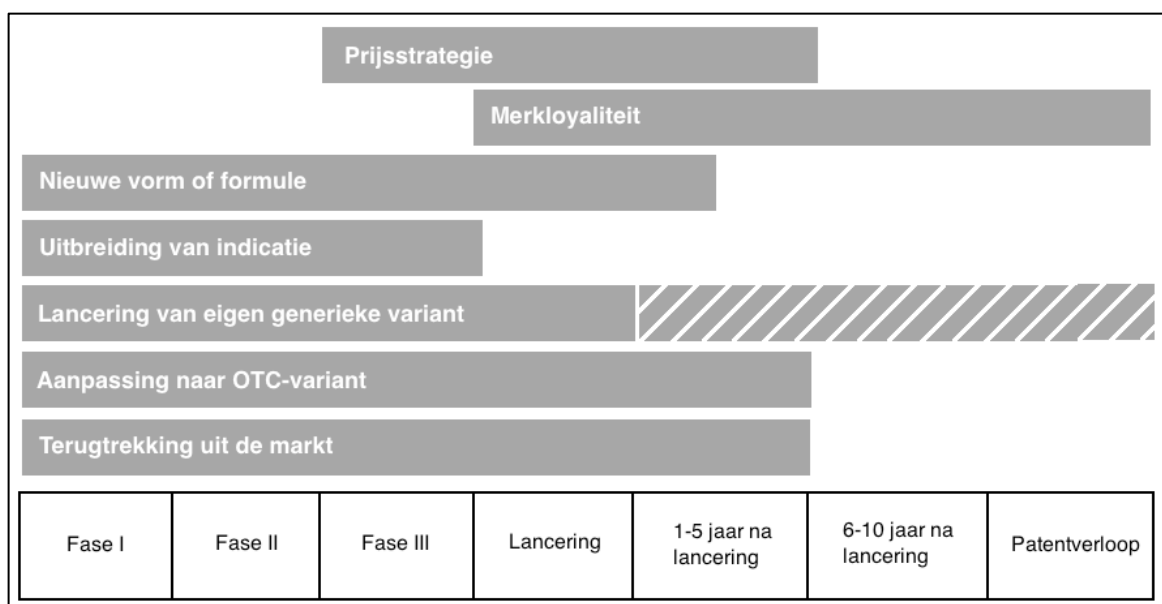
### Deelvraag 3: Welke strategische opties sluiten het best aan op de verschillende marktkarakteristieken voor blockbustermedicijnen?

In de behandeling van de eerste deelvraag is aan het licht gekomen dat de markt voor blockbustermedicijnen zich typeert door een hoog risico, schaalvoordelen en veel wet- en regelgeving. In de beantwoording van de tweede deelvraag zijn de verschillende mogelijkheden voor een blockbustermedicijn behandeld, wanneer het patent en de bijbehorende marktexclusiviteit zijn verlopen. Hiertoe behoren de opties technisch innoveren, het opbouwen van merkloyaliteit, het voeren van verschillende prijsstrategieën, zelf een generieke variant ontwikkelen en het volledig terug trekken uit de markt. Dit zijn product specifieke strategieën die voor het blockbustermedicijn gelden. In de beantwoording van deze derde deelvraag wordt verder gekeken: hoe gaat de onderneming met deze *life cycle extension* strategieën om en hoe passen deze in de huidige markt voor blockbustermedicijnen?

#### Omgevingsfactoren

Zoals in het antwoord op deelvraag twee is behandeld, kleven aan elke strategische optie na patentverloop voor- en nadelen. Deze voor- en nadelen zijn echter niet de enige factoren waar rekening mee gehouden moet worden bij het selecteren van een strategie. Er zijn zowel externe als interne invloeden die deze keuze van de farmaceutische onderneming sturen. De meest invloedrijke factoren zullen hieronder behandeld worden, waarbij de eerste drie de interne omgeving van de onderneming behandelen en de laatste drie de externe omgeving.

#### De beschikbare tijd om een strategie te implementeren



Figuur 6

(origineel figuur Kvesic, 2008. Verdere aanpassingen en toevoegingen a.d.h.v. Agrawal en Thakkar, 1997)

De mogelijkheden na patentverloop kunnen elk binnen een bepaald tijdsbestek overwogen worden. Zoals te zien in figuur 6, dient het overgrote deel van de opties al geconsidereerd te worden ten tijde van de eerste klinische tests in fase I. Dit betreft voornamelijk de strategieën welke vallen onder de categorie 'Technische innovatie'. De reden dat deze strategieën zo vroeg in het proces overwogen dienen te worden, is dat deze hun oorsprong vinden in de Research & Developmentafdeling. Het is gemakkelijker en goedkoper naar verschillende toepasbaarheden te kijken op het moment dat het medicijn al in het laboratorium op verschillende vlakken getest wordt. Het uitwerken van een prijsstrategie start ten tijde van de derde fase, wanneer ook de prijs voor de lancering van het medicijn wordt gezet. De prijsstrategie na patentverloop dient uitgewerkt te zijn voordat deze in gang gezet moet worden. Aangezien de prijs veelal de 3 jaar voor patentverloop hierop wordt aangepast, is de limiet dat hier een beslissing over gemaakt moet worden op de helft van de levensduur van het medicijn. Merkloyaliteit wordt opgebouwd vanaf het moment van lancering en kan doorlopen tot patentverloop: dit is eigenlijk een *never ending story* voor de fabrikant. Wat opvalt aan het figuur is dat eventuele terugtrekking uit de markt ook ruim van tevoren gepland dient te worden. De laatste jaren van de patentbescherming kunnen dan gebruikt worden om een geïnteresseerde koper te benaderen of om door middel van prijsverhogingen het maximale uit het medicijn te halen. Over de tijdslimiet wat betreft de keuze voor een lancering van een eigen generieke variant bestaan verschillende meningen: Kvesic is van mening dat deze beslissing tot het moment van patentverloop relevant is, Agrawal en Thakkar zijn van mening dat dit, gezien de verschillen qua business model, voor de lancering van het originele medicijn besloten moet worden (Kvesic, 2008; Agrawal en Thakkar, 1997).

De conclusie die volgt uit dit schema, is dat een fabrikant al vanaf het moment dat het medicijn in de kinderschoenen staat moet nadenken over strategieën om te implementeren na patentverloop. Wanneer er maar korte tijd beschikbaar is om aan deze keuze te besteden, zullen de opties prijsstrategie en het bouwen van merkloyaliteit voorkeur genieten.



### *Grootte en samenstelling van het portfolio van de onderneming*

Op productniveau is *life cycle management* van belang, waarbij in de gaten wordt gehouden in welke fase van de productlevenscyclus het medicijn zich bevindt en wat de best aansluitende strategie is. Wanneer naar het medicijn als onderdeel van een farmaceutische onderneming wordt gekeken, is portfolio management belangrijk. Het portfolio van een onderneming weergeeft het assortiment aan producten dat zich momenteel op de markt bevindt of in ontwikkeling is. De samenstelling van dit portfolio heeft invloed op de keuze voor de strategie na patentverloop van een product.

Ondanks dat de farmaceutische wereld zich door een hoog risico kenmerkt, eisen de aandeelhouders een bepaalde zekerheid van de onderneming. Daarom is zowel de grootte als de samenstelling van het portfolio van belang (Wuyts et al., 2004). Idealiter bestaat het portfolio van een onderneming uit medicijnen met een verschillend risico. Zo classificeert miljardenfarmaceut Eli Lilly haar producten onder andere op basis van of ze tot een bestaande therapiegroep behoren (laag risico) of een nieuwe groep afbakenen (hoog risico), en probeert hierin een balans te vinden (Burns, 2005). Daarnaast zorgt een grote mate van technologische diversiteit in het portfolio voor een positieve invloed op het aantal innovaties van een onderneming (Wuyts et al., 2004). Dit kan zorgen voor een betere opeenvolging van innovatieve medicijnen met blockbusterpotentieel.

Wanneer de onderneming hier rekening mee houdt, kan het aflopen van een patent makkelijker worden opgevangen binnen het portfolio van de onderneming, bijvoorbeeld door de lancering van een nieuw medicijn in een bestaande productgroep. Als er in de nabije toekomst geen kans is op winst vanuit andere producten in het portfolio, zal de onderneming er sneller naar neigen de concurrentie met de generieken aan te gaan in de hoop hier winst mee te behalen. Echter, wanneer er een veelbelovend medicijn van de onderneming in de laatste testfasen is beland, zal er gemakkelijker over worden gegaan tot het afstoten van het bestaande middel. De financiële middelen zullen dan beter gebruikt kunnen worden voor de lancering van het nieuwe geneesmiddel. In het geval een medicijn de merknaam deelt met andere middelen in het portfolio, is het belangrijk extra zorgvuldig met een *life cycle extension* strategie om te springen. Een flinke prijsreductie na patentverloop is dan af te raden, omdat dit het beeld van de andere middelen met dezelfde merknaam negatief kan beïnvloeden. Soms kan het ook van belang zijn een minder winstgevend middel in een bepaalde therapiegroep te behouden, puur om de aanwezigheid van de merknaam in die therapiegroep te versterken. Deze aanwezigheid kan positieve

invloed hebben op andere middelen in het portfolio met dezelfde merknaam (Barak en Geoffrey, 2003).

#### ***De beschikbare resources binnen de onderneming***

Onder resources worden in dit geval financiële middelen en toegang tot kennis verstaan. Als een onderneming deze ruim tot haar beschikking heeft, zal het medicijn sterker staan in de concurrentiestrijd met generieke middelen. Er is meer ruimte om de prijs te reduceren en er is meer kennis die kan leiden tot verbeterde vormen. Een groter budget voor Research en Development heeft daarnaast ook invloed op het portfolio: er is meer kans dat het product waarop het patent verloopt wordt opgevolgd door een nieuw ontdekt middel. De farmaceutische industrie staat bekend om schaalvoordelen, welke in dit geval kunnen helpen in de concurrentiestrijd met generieke varianten. Een onderneming met minder resources zal zich sneller genoodzaakt zien het medicijn aan een generieke producent te verkopen en royalties te ontvangen (Burns, 2005).

#### ***De dreiging van toetreding van generieke varianten***

Hoe groot de kans is dat er generieke concurrentie ontstaat na patentverloop, beïnvloedt vanzelfsprekend de keuze voor de *life cycle extension* strategie. Immers, wanneer deze dreiging niet groot is, kan een merkmedicijn de strategie van voor patentverloop redelijk ononderbroken voort zetten. Wanneer de kans groot is dat generieke middelen in veelvoud toe zullen treden, is er een agressievere strategie vereist. Deze kans hangt af van verschillende factoren.

Hoe groter de markt, hoe sneller generieke varianten zullen toetreden. Het aantal nieuwe toetreders is positief gerelateerd aan de totale grootte van de markt en de leeftijd van het originele merk (Hudson, 2000). Over het algemeen duurt het 7 maanden voor er een generieke variant op de markt komt, maar voor blockbustermedicijnen met een grote markt is dit 4 maanden (Europese Commissie, 2008). De winst die het merkproduct het jaar voor patentverloop maakt is een goede voorspeller van de toetreding: hoe hoger deze winst is, hoe meer generieken de markt zullen betreden (Bae, 1997).

Ook het type therapiegroep heeft invloed. Generieke varianten treden sneller toe tot markten voor chronische ziekten dan voor middelen die acute ziekten behandelen (Bae, 1997; Morton, 1998). Een ziekte met een groot aantal (potentiële) patiënten zorgt voor een grote markt voor de geneesmiddelen voor deze ziekten. De marges op generieke middelen zijn vaak niet groot, dus een hogere afzet is dan interessanter. Weesgeneesmiddelen met

een kleine patiëntengroep zijn daardoor minder aantrekkelijk. Daar komt bij dat weesgeneesmiddelen vaak ingewikkelder zijn om te produceren, wanneer gekeken wordt naar het maken, vervoeren en verpakken (Barak & Geoffrey, 2003).

### ***Geografische omgeving***

Barak & Geoffrey stellen dat blockbusterfabrikanten eigenlijk niet meer om generieke ondernemingen heen kunnen, gezien de huidige grote omvang van de generieke producenten (Barak, Geoffrey, 2003).

Echter, hier valt iets tegenin te brengen aangezien deze omvang sterk kan verschillen per land. Zo is de markt voor generieke middelen in de Verenigde Staten, Duitsland en Nederland sterk ontwikkeld, maar zijn er weinig tot geen generieke producenten aanwezig op de Japanse geneesmiddelenmarkt. In Frankrijk en Spanje is er slechts sprake van een laag niveau van generieke concurrentie (Kvesic, 2008). Dit komt met name door de wet- en regelgeving op het gebied van geneesmiddelen. Zo reguleert de overheid van Nederland, Italië, Canada, Australië en Japan de prijzen van generieke middelen. Deze prijzen waren in 2003 ongeveer 30% onder de merkprijs vastgesteld (Barak & Geoffrey, 2003). Het is op deze manier makkelijker voor een blockbustermedicijn om de prijs van eventueel toetredende generieken vast te stellen, zodat het marketingbeleid hier effectief op aangepast kan worden. De optie om een prijsstrategie in te voeren na patentverloop, wordt hiermee een stuk aantrekkelijker.

### ***Structuur van vraagzijde van de markt***

Een belangrijke factor die meespeelt in de beslissing voor een strategie, is de structuur van de vraagzijde van de markt. Met name prijselasticiteit en merkloyaliteit zijn hierbij van belang. Een markt die zich typeert door een hoge merkloyaliteit is minder interessant voor generieken, omdat het lastiger is deze patiënten te overtuigen van een merkloze variant. De blockbusterfabrikant kan hier zijn voordeel mee behalen door te kiezen voor de strategische optie die het merk promoot. Het hangt vaak af van het type aandoening dat het medicijn behandelt of een patiënt merkentrouw is: een chronische ziekte met een medicijn dat elke dag genomen moet worden gedurende langere tijd, bouwt vaak sneller merkloyaliteit op dan een geneesmiddel dat slechts eenmaal gebruikt moet worden voor een acute aandoening (Barak & Geoffrey, 2003).

Wanneer een markt zich juist typeert door een zeer prijsbewuste patiënt en daardoor een hogere prijselasticiteit, is de optie 'merkloyaliteit opbouwen' minder aantrekkelijk. De

patiënt zal snel voor het goedkopere generieke middel kiezen dus het is aan te raden de prijs van het merkmedicijn hier op aan te passen of zelf een generieke variant op de markt te brengen. Een blockbusterfabrikant kan optimaal gebruik maken van een lage prijselasticiteit door te investeren in verschillende innovaties en verbeterde formules van het medicijn. Bruce erkent echter de opkomst van *'supergenerics'* (Bruce, 2003). De nieuwe generieke ondernemingen focussen zich niet langer meer alleen op de lage prijs, maar doen daarnaast ook zelf onderzoek naar andere toedieningsvormen. Deze vorm van generieke concurrentie is lastiger tegenop te boksen en vereist dan ook een goed afgestelde combinatie van de verschillende strategische opties.

### Voorbeeld uit de praktijk: Clamoxyl

De levenscyclus van het geneesmiddel Clamoxyl leent zich perfect om voorgaande informatie te illustreren met een voorbeeld uit de praktijk. Clamoxyl is een op amoxicilline-gebaseerde antibioticum van producent SmithKline Beecham (ConsuMed, 1999). Het patent op deze blockbuster verliep in 1980, maar het bleef tot in 1996 het bestverkochte antibioticum. Ondanks verschillende tegenslagen heeft het management van Clamoxyl verschillende strategieën zonder patentbescherming succesvol weten te implementeren.

De therapiegroep antibiotica is erg competitief, waardoor generieke varianten snel op de markt kwamen na het patentverloop. De prijs van deze generieken was zo'n 30% lager dan die van het originele merk. Clamoxyl testte al sinds de start van het originele patent verschillende verbeterde versies van het molecuul en hoopte op een doorbraak die voor extra patentbescherming kon zorgen. Toen deze doorbraak uitbleef, werd het medicijn in veel verschillende vormen geïntroduceerd: orale tabletten met een hogere dosis en een zoete variant voor kinderen. De generieke middelen die op dat moment aanwezig waren in de markt bevestigden door hun ongedifferentieerde vormen des te meer dat Clamoxyl het beste antibioticum in zijn therapiegroep was. Door de verschillende toedieningsvormen en de hoge mate van service die Clamoxyl voor zijn patiënten verzorgde, kon het lange tijd het hoofd bieden aan de generieke concurrentie. Een grote tegenslag kwam echter in de vorm van een officiële brief van de autoriteit op het gebied van terugbetaling van geneesmiddelen in Frankrijk, de CNAM. Met het oog op kostenbesparingen stuurde deze organisatie een brief naar alle artsen in Frankrijk, dat Clamoxyl niet meer opgenomen zou worden in de lijst met vergoede middelen vanwege de hoge prijs. In plaats daarvan zouden generieke amoxicilline-gebaseerde antibiotica voorgeschreven moeten worden. Het gevolg voor

Clamoxyl was een omzetsdaling van 30% binnen drie maanden. Aan de hand van deze tegenslag kon Clamoxyl uit verschillende opties kiezen, welke eerder zijn behandeld:

- Het terugtrekken van Clamoxyl uit de markt. SmithKline Beecham had naast Clamoxyl nog een antibioticum in het portfolio wat nog wel patentbescherming genoot: Augmentin. Door alle financiële middelen te verplaatsen van Clamoxyl naar Augmentin, zou dit middel als verbeterde versie van Clamoxyl op de markt geïntroduceerd kunnen worden. Deze optie was echter niet optimaal omdat Clamoxyl eigenlijk al het beste was: Augmentin had een lagere doeltreffendheid en verhoogde kans op bijwerkingen. Wanneer dit minder goede middel als verbeterde versie van Clamoxyl op de markt gebracht zou worden, zou dit de wetenschappelijke geloofwaardigheid van SmithKline Beecham kunnen verlagen.
- Clamoxyl zou verder kunnen investeren in verschillende toedieningsvormen en doseringen. Maar er waren al heel veel verschillende varianten van het merk verkrijgbaar. Daarnaast zou een dergelijke strategie nooit op korte termijn geïmplementeerd kunnen worden, wat zou betekenen dat Clamoxyl zich niet op tijd zou kunnen herstellen na de actie van de CNAM.
- De prijs van Clamoxyl verlagen. Echter, het merk stond bekend als innovatief en servicegericht: niet als prijsvechter. Daarnaast verwachtte het management dat generieken het uiteindelijk toch wel zouden winnen wat betreft prijs.

Uiteindelijk implementeerde Clamoxyl een combinatie van de verschillende strategieën simultaan. Het CNAM was vooral uit op het besparen van kosten: het doel was niet de ondergang van Clamoxyl. Het management van Clamoxyl kwam daarom overeen met het CNAM dat zij publiekelijk hun woorden terug zouden nemen wanneer de prijs verlaagd zou worden. Clamoxyl hield zich aan deze afspraak en verlaagde de prijs met 30%. Daarnaast stuurden zij een open brief aan alle artsen waarin deze prijsverlaging werd gecommuniceerd, samen met de verklaring dat zij hadden gezorgd voor 'vrijheid van voorschrijven' voor de artsen. Het CNAM draaide haar uitspraak terug, met als gevolg dat Clamoxyl haar oorspronkelijke marktaandeel binnen enkele maanden weer herwonnen had (Chandon, 2004).

De conclusie die Chandon uit de beschrijving van deze case trekt, is dat een medicijn niet zo snel opgegeven dient te worden wanneer het patent verloopt. In het geval van Clamoxyl hebben verschillende strategieën er voor gezorgd dat de omzet van het middel 16 jaar na patentverloop nog steeds 34% van de markt voor amoxicilline-gebaseerde antibiotica innam.

### Huidige situatie

In een reactie op Chandon betoogt A. Knight dat bovenstaande casus tegenwoordig niet meer op gaat. De markt is sterk veranderd en de patiënt en verzekeraar is te prijsbewust om nog voorkeur te geven aan een gedifferentieerd product (Knight, 2004).

Wanneer gekeken wordt naar de huidige omstandigheden op de farmaceutische markt en met name de omgang van ondernemingen met de *patent cliff*, valt op dat veel blockbusterfabrikanten kiezen voor een fusie of overname. Zo heeft Pfizer met als doel heroriëntatie na het aflopen van het patent op blockbuster Lipitor haar veterinaire afdeling en voedingsmiddelentak afgestoten en een bod gedaan op concurrent AstraZeneca. Grote speler Novartis heeft een afdeling van GlaxoSmithKline overgenomen en het Canadese Valeant heeft Allergan, de producent van spierslapper botox, gekocht.

Deze golf van aan- en verkopen maakt kleine bedrijven groter en andersom. Grote bedrijven stoten sectoren af waarin ze geen marktleider kunnen worden, kleine bedrijven zijn angstig opgeslokt te worden door de farmaceutische reuzen. Volgens John Boris, directeur van Suntrust Banks met een geschiedenis aan onderzoek naar de farmaceutische markt, komt dit door de veranderingen in de structuur van de concurrentie. Het motief is vaak het drukken van kosten en een efficiëntere bedrijfsstructuur na patentverloop. Wanneer de researchafdeling van een concurrent in een ver stadium is wat betreft de ontwikkeling van een nieuw medicijn, kan het voor een onderneming met een goede liquiditeitspositie soms lonen deze afdeling of deze onderneming over te nemen. Boris voorspelt dat generieke ondernemingen merkmiddelen zullen overnemen, om zo te kunnen groeien binnen bepaalde therapiegroepen. Duidelijk is dat de structuur van de markt is veranderd door de sterke nadruk op de kosten vanuit zorgverzekeraar en overheid. Voor blockbusterfabrikanten lijkt het steeds lastiger hierin te manoeuvreren (Armstrong, 2014).

### Conclusie deelvraag 3

Met behulp van deze informatie kan het antwoord op de derde deelvraag geformuleerd worden: *Welke strategische opties sluiten het best aan op de verschillende marktkenmerken voor blockbustermedicijnen?*

Uit de analyse is gebleken dat er verschillende factoren zijn waar rekening gehouden mee moet worden wanneer een blockbusterfabrikant kiest voor een bepaalde strategie na patentverloop. Deze factoren kunnen zowel tot de interne als de externe omgeving behoren. Binnen de onderneming zijn de beschikbare resources, de samenstelling van het

portfolio en de beschikbare tijd van invloed op de beslissing. Wanneer wordt gekeken naar de externe omgeving, zijn voornamelijk de nationale wet- en regelgeving, de structuur van de vraagzijde van de markt en de mate van dreiging van generieke toetreders van belang. Verschillende elementen kunnen de dreiging van generieke toetreding voorspellen: de omvang van de markt, de winst van het merkmiddel in het jaar voor patentverloop en het type aandoening zijn hier allemaal mee in verband gebracht. Vaak zal er gekozen worden voor een combinatie van de verschillende strategieën.

Het antibioticum Clamoxyl bleek een goed voorbeeld zijn van de verschillende strategische opties in de praktijk. Niet elke strategische optie was geschikt voor de situatie waarin het middel zich bevond, onder andere vanwege de samenstelling van het portfolio van de onderneming. Clamoxyl heeft hier een goede weg in gevonden en ondanks generieke concurrentie en druk op de prijs vanuit de autoriteiten nog 16 jaar na patentverloop in 1980 een positief resultaat gegenereerd.

De huidige oplossing van veel fabrikanten waarbij de patenten op blockbustermedicijnen zijn verlopen, is het heroriënteren van de onderneming. Als reactie op de teruglopende winsten naar aanleiding van verlopen patenten, zijn er op het moment veel fusies en overnames waar te nemen op de farmaceutische markt. De nadruk ligt voornamelijk op het besparen van kosten en het voeren van een efficiënter beleid. De markt is sterk veranderd door druk op de kosten van overheid en zorgverzekeraar, waardoor de blockbusterstructuur zoals vroeger niet meer lijkt te bestaan.

## Conclusie onderzoeksvraag

Dit literatuuronderzoek heeft als doel het beschrijven van de verschillende strategieën voor medicijnfabrikanten na afloop van het patent top blockbustermedicijnen. Met een groot scala aan bronnen in de literatuur en wetenschappelijke onderzoeken zijn de drie deelvragen beantwoord. Deze drie deelvragen behandelen elk een onderdeel van de hoofdvraag, waardoor er nu een antwoord geformuleerd kan worden op deze.

*Wat zijn de verschillende strategische opties voor blockbustermedicijnen na patentverloop, gegeven de marktkarakteristieken?*

In de beantwoording van de eerste deelvraag is een blik geworpen op de structuur van de farmaceutische markt. Hieruit is gebleken dat deze markt te maken heeft met verschillende factoren die niet snel in andere markten te vinden zullen zijn. Omdat medicijnen vanuit ethisch oogpunt aan verschillende eisen dienen te voldoen, fungeren de overheid en enkele instanties als toezichthouder op dit gebied. Er worden hoge eisen gesteld aan de verschillende tests die de veiligheid van het medicijn moeten bevestigen, wat zorgt voor een markt die zich kenmerkt door een hoog risico, hoge investeringskosten en schaalvoordelen. Daarnaast worden er beperkingen opgelegd ten aanzien van het promoten van prescriptieve medicijnen. Dit zorgt er samen met de marktexclusiviteit welke volgt uit patentbescherming voor dat de werkwijze van de farmaceutische onderneming vaak maatschappelijk onder vuur ligt. Daar komt bij dat de vraagzijde van de markt ingewikkeld is vormgegeven door de vele partijen die invloed uitoefenen: zowel overheid, zorgverzekeraar, arts, apotheker als patiënt zijn betrokken bij het beslissingsproces.

De concurrentie op de markt is het sterkst aanwezig in de vorm van generieke varianten: merkloze geneesmiddelen die de moleculaire structuur van het blockbustermedicijn kopiëren na afloop van het patent. Omdat dit nadelige gevolgen kan hebben voor de winstgevendheid van de blockbusterfabrikant, is het van belang tijdig te kiezen voor een strategie voor het blockbustermedicijn, wanneer deze geen marktexclusiviteit meer geniet.

In de beantwoording van de tweede deelvraag is dieper ingegaan op de verschillende strategische opties in deze fase. De meest winstgevende vorm is het verlengen van een patent door middel van een nieuwe moleculaire structuur of een nieuwe indicatie voor het middel. Echter, het toekennen van een patentverlenging gebeurt slechts in een klein deel van de gevallen. De onderneming kan dan kijken naar het verstevigen van de merkloyaliteit



bij de klanten, het differentiëren van het medicijn ten opzichte van generieke middelen, het aanpassen van de prijs van het merkmedicijn of het zelf ontwikkelen van een generieke variant. De laatste optie is het terugtrekken uit de markt.

Al deze opties zijn gericht op de toekomst van het blockbustermedicijn zelf. Echter, om een gericht antwoord te geven op de hoofdvraag, dient er gekeken te worden naar de omgeving waar het medicijn zich in bevindt op het moment van patentverloop. Bij de beslissing over de toekomst van het medicijn, zullen de aanwezige resources van het bedrijf, de beschikbare tijd om een strategie te implementeren en de structuur van de rest van het portfolio van invloed zijn. Daarnaast zijn er verschillende factoren in de omgeving welke een uitwerking hebben op de uiteindelijke beslissing van de onderneming. Wanneer de onderneming verwacht dat generieke varianten niet in grote mate zullen toetreden na patentverloop, een scenario dat aan de hand van de grootte van de markt en de winst redelijk ingeschat kan worden, zal het beduidend gemakkelijker zijn om het blockbustermedicijn binnen de markt te houden. Een erg agressieve toetreding van generieken zullen er eerder voor zorgen dat de onderneming het merkmiddel uit de markt haalt of als generiek middel op de markt zal laten brengen, in de vorm van een royalty variant. Ook op dit punt oefent de overheid invloed uit. In verschillende landen worden generieke middelen aangemoedigd de markt te betreden met het oog op kostenbesparingen.

In de *patent cliff* welke nu gaande is krijgen blockbustermedicijnen te maken met intensieve concurrentie van generieke middelen. De huidige fabrikanten trachten dit op te lossen door een herstructurering van hun portfolio en het overnemen van succesvolle concurrenten. Maar, met de invloed van overheid en zorgverzekeraar zal het voor blockbustermedicijnen met een verlopen patent steeds lastiger worden als sterkste uit deze strijd te komen.

## Discussie

Dit onderzoek heeft gebruik gemaakt van bronnen in de literatuur om verschillende marktkenmerken en marketingstrategieën te beschrijven. Door middel van een analyse van deze bronnen is getracht een aanbeveling te doen welke strategie het beste gekozen kan worden in specifieke marktomstandigheden. Echter, er is weinig tot geen gebruik gemaakt van kwantitatieve informatie. Om de keuze voor een bepaalde strategie in een specifieke situatie te rechtvaardigen, zou de invloed van de beslissing op de ROI van de onderneming onderzocht kunnen worden. Op deze manier zou de 'beste' marketingstrategie gedefinieerd kunnen worden in termen van zichtbaar resultaat voor de onderneming. Het onderzoek zou hiermee zijn wetenschappelijke relevantie sterker benadrukken en daarnaast voor concretere adviezen kunnen zorgen. De informatie die hiervoor benodigd is zou beschikbaar gesteld moeten worden door de farmaceutische ondernemingen zelf.

Het doel van het onderzoek was een wetenschappelijke analyse bieden, die ook bruikbaar is in de praktijk. De algemene conclusie kan dan ook als handvat fungeren voor farmaceutische ondernemingen die geconfronteerd worden met patentverloop. Het bevat een goed overzicht van de verschillende opties en meespelende factoren. De bruikbaarheid van het onderzoek zou verder verhoogd kunnen worden door de analyse specifiek te richten op subgroepen binnen de farmaceutische markt. Wanneer de marketingstrategieën worden toegespitst op een bepaalde therapiegroep, wordt er meer aandacht besteed aan de factoren die invloed hebben op de keuze voor een bepaalde strategie. Een aanbeveling voor volgend onderzoek is dan ook om de marketingstrategieën na patentverloop voor een specifieke markt te bestuderen. Een voorbeeld is op geografisch vlak, vanwege de grote invloed van nationale wet- en regelgeving of op therapiegroep, vanwege de verschillen in generieke dreiging per aandoening. Daarnaast is het interessant op te merken dat veel van de farmaceutische ondernemingen voor een fusie of overname kiezen, nu zij geconfronteerd worden met de *patent cliff*. Verder onderzoek naar deze strategische optie zou moeten uitwijzen wat de voor- en nadelen van deze handelswijze zijn.

## Appendix

**Figuur 1**

Kans dat geneesmiddel wordt goedgekeurd om door te stromen naar de volgende testfase.

| Testfase            | Kans op succes (doorstroming naar volgende fase) | Conditionele kans op succes |
|---------------------|--|-----------------------------|
| Pre-klinische fase  |  | 40%                         |
| Fase I              | 30%  | 75%                         |
| Fase II             | 14%  | 48%                         |
| Fase III            | 9%   | 64%                         |
| Goedkeuring FDA/EMA | 8%   | 90%                         |

De kolom 'Kans op succes' weergeeft de onvoorwaardelijke kans dat de betreffende testfase wordt bereikt. De kolom 'Conditionele kans op succes' geeft de kans weer om de volgende fase te bereiken, gegeven de fase waar het medicijn zich momenteel in bevindt (DiMasi et al., 2003).

**Figuur 2**

Top 20 wereldwijde farmaceutische ondernemingen in 2013

|                   | Omzet 2013<br>(US \$mn) | Groei t.o.v.<br>omzet 2012 | Omzet 2012<br>(US \$mn) |
|-------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <b>Wereldwijd</b> | <b>874.611</b>          | <b>4.5</b>                 | <b>857.710</b>          |
| Novartis          | 50.576                  | 1.9                        | 50.521                  |
| Pfizer            | 44.330                  | -2.6                       | 46.707                  |
| Sanofi            | 38.181                  | 1.4                        | 38.531                  |
| Merck & CO        | 36.350                  | -7.0                       | 39.891                  |
| Roche             | 36.146                  | 5.3                        | 34.958                  |
| GlaxoSmithKline   | 32.544                  | 1.5                        | 32.736                  |
| Johnson & Johnson | 30.784                  | 12.2                       | 27.717                  |
| Astrazeneca       | 30.257                  | -2.9                       | 31.704                  |
| Teva              | 24.258                  | -1.8                       | 24.762                  |
| Lilly             | 23.045                  | 8.4                        | 21.583                  |

|                             |        |       |        |
|-----------------------------|--------|-------|--------|
| <b>Amgen</b>                | 18.621 | 8.7   | 17.103 |
| <b>AbbVie</b>               | 18.150 | 2.0   | 17.881 |
| <b>Boehringer Ingelheim</b> | 17.375 | 5.7   | 16.889 |
| <b>Bayer</b>                | 17.276 | 8.3   | 16.431 |
| <b>Novo Nordisk</b>         | 14.300 | 15.0  | 12.576 |
| <b>Takeda</b>               | 13.399 | -9.5  | 15.909 |
| <b>Actavis</b>              | 12.742 | 2.9   | 12.375 |
| <b>Mylan</b>                | 11.087 | 7.4   | 10.325 |
| <b>Bristol-Myers SQB.</b>   | 11.023 | -12.9 | 12.756 |
| <b>Gilead Sciences</b>      | 11.011 | 14.8  | 9.540  |

(IMS Health (2014), opgehaald van

[http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Global\\_2013/Top\\_20\\_Global\\_Corporations\\_2013.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Global_2013/Top_20_Global_Corporations_2013.pdf))

**Figuur 3**

| Class                           | First in class   | US approval date | Second entrant                               | US approval date | Time to entry (y) |
|---------------------------------|--|------------------|--|------------------|-------------------|
| K <sup>+</sup> sparing diuretic | Aldactone <sup>®</sup> (spironolactone)                | 01/02/1960       | Dyrenium <sup>®</sup> (triamterene)          | 08/10/1964       | 4.6               |
| benzodiazepine                  | Valium <sup>®</sup> (diazepam)                         | 11/15/1963       | Serax <sup>®</sup> (oxazepam)                | 06/04/1965       | 1.6               |
| first generation quinolone      | NegGram <sup>®</sup> (nalidixic acid)                  | 03/06/1964       | UtiBID <sup>®</sup> (oxolinic acid)          | 07/01/1975       | 11.3              |
| bile acid sequestrant           | Cuemid <sup>®</sup><br>(cholestyramine resin)          | 10/15/1964       | Colestid <sup>®</sup> (colestipol)           | 04/04/1977       | 12.5              |
| loop diuretic                   | Lasix <sup>®</sup> (furosemide)                        | 07/01/1966       | Edecrin <sup>®</sup> (ethacrynic acid)       | 01/10/1967       | 0.5               |
| fibrate                         | Atromid-S <sup>®</sup> (clofibrate)                    | 02/08/1967       | Lopid <sup>®</sup> (gemfibrozil)             | 12/21/1981       | 14.9              |
| benzimidazole (anthelmintic)    | Mintezol <sup>®</sup> (thiabendazole)                  | 04/07/1967       | Vermox <sup>®</sup> (mebendazole)            | 06/28/1974       | 7.2               |
| beta-antagonist                 | Inderal <sup>®</sup> (propranolol HCl)                 | 11/13/1967       | Lopressor <sup>®</sup> (metoprolol tartrate) | 08/07/1978       | 10.7              |
| pyrimidine nucleoside analogue  | Cytosar <sup>®</sup> (cytarabine)                      | 06/17/1969       | FUDR <sup>®</sup> (floxuridine)              | 12/18/1970       | 1.5               |
| first generation cephalosporin  | Keflex <sup>®</sup> (cephalexin)                       | 01/04/1971       | Velosef <sup>®</sup> (cephradine)            | 08/05/1974       | 3.6               |
| rifamycin antibiotic            | Rifadin <sup>®</sup> (rifampin)                        | 05/21/1971       | Mycobutin <sup>®</sup> (rifabutin)           | 12/23/1992       | 21.6              |
| retinoid (dermatologic)         | Retin-A <sup>®</sup> (tretinoin)                       | 10/20/1971       | Accutane <sup>®</sup> (isotretinoin)         | 05/07/1982       | 10.6              |
| beta-agonist                    | Alupent Syrup <sup>®</sup><br>(metaproterenol sulfate) | 07/31/1973       | Bricanyl <sup>®</sup> (terbutaline sulfate)  | 03/25/1974       | 0.7               |

In deze tabel wordt de goedkeuringsdatum van de chemische entiteit van het first-in-class medicijn gegeven en de goedkeuringsdatum van de follow-on variant (DiMasi en Paquette, 2004).

## Literatuurlijst

1. Accenture (2007). Achieving High Performance in Pharmaceuticals: Reversing the R&D Productivity Decline.  
[http://www.accenture.com/Microsites/rdtransformation/Documents/PDFs/Accenture\\_Achieving\\_High\\_Performance\\_in\\_Pharmaceuticals.pdf](http://www.accenture.com/Microsites/rdtransformation/Documents/PDFs/Accenture_Achieving_High_Performance_in_Pharmaceuticals.pdf). Geraadpleegd op 29/05/2014.
2. Adams, C. P., & Brantner, V. V. (2006). Estimating the cost of new drug development: is it really \$802 million?. *Health Affairs*, 25(2), 420-428.
3. Agrawal, M., & Thakkar, N. (1997). Surviving patent expiration: strategies for marketing pharmaceutical products. *Journal of product & brand management*, 6(5), 305-314.
4. Armstrong, D. (2014, 24 april). Miljardenspel versterkt marktmacht farmaceuten. *NRC Handelsblad*, p. E4-E5.
5. Aspinall, M. G., & Hamermesh, R. G. (2007). Realizing the promise of personalized medicine. *Harvard business review*, 85(10), 108.
6. Bae, J. P. (1997). Drug patent expirations and the speed of generic entry. *Health Services Research*, 32(1), 87.
7. Barak, A., & Geoffrey, W. (2003). Pricing policies to handle patent loss or expiry. *Journal of Medical Marketing: Device, Diagnostic and Pharmaceutical Marketing*, 3(3), 245-249.
8. Booz&co (2012) Unleashing the Potential of Therapy Adherence, High-leverage Changes in Patient Behavior for Improved Health and Productivity.  
<http://www.strategyand.pwc.com/global/home/what-we-think/reports-white-papers/article-display/unleashing-potential-therapy-adherence-high>. Geraadpleegd op 01/06/2014
9. Bruce, L. (2003). Defending value and maximising profitability of innovative pharmaceuticals over their entire life cycles. *International Journal of Medical Marketing*, 3(3), 195-197.
10. Burns, L. R. (Ed.). (2005). *The Business of Healthcare Innovation*. Cambridge University Press.
11. Caves, R. E., Whinston, M. D., & Hurwitz, M. A. (1991). Patent expiration, entry, and competition in the U.S. pharmaceutical industry. *Brookings Papers on Economic Activity Microeconomics*, 1—48.

12. CBG-MEB (2008). Generieke geneesmiddelen.  
<http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/generiek>  
Geraadpleegd op 31/05/2014.
13. CDC (2010). Prescription Drug Use Continues to Increase: U.S. Prescription Drug Data for 2007-2008. <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db42.htm>. Geraadpleegd op 28/05/2014.
14. Cegedim (2013). 2012 U.S. Pharmaceutical Promotion Spending. [http://www.skainfo.com/health\\_care\\_market\\_reports/2012\\_promotional\\_spending.pdf](http://www.skainfo.com/health_care_market_reports/2012_promotional_spending.pdf) Geraadpleegd 29/05/2014.
15. Chandon, P. (2004). Innovative marketing strategies after patent expiry: The case of GSK's antibiotic Clamoxyl in France. *International Journal of Medical Marketing*, 4(1), 65-73.
16. Chaudhuri, A., & Holbrook, M. B. (2001). The chain of effects from brand trust and brand affect to brand performance: the role of brand loyalty. *Journal of marketing*, 65(2), 81-93.
17. Cohen, J. P., Paquette, C., & Cairns, C. P. (2005). Switching prescription drugs to over the counter. *BMJ*, 330(7481), 39-41.
18. ConsumeMed (1999). Clamoxyl Bijsluiter.  
<http://www.consumed.nl/bijsluiters/1566/Clamoxyl> Geraadpleegd op 23/06/2014.
19. DiMasi, J. A., Hansen, R. W., & Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of health economics*, 22(2), 151-185.
20. DiMasi, J.A. and Paquette, C. (2004) The Economics of Follow-On Drug Research and Development: Trends in Entry Rates and the Timing of Development. *Pharmacoeconomics* 22(Suppl. 2), 1-14.
21. Efpia (2013). Figures and key data 2013.  
[http://www.efpia.eu/uploads/Figures\\_Key\\_Data\\_2013.pdf](http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf). Geraadpleegd op 27/05/2014.
22. EMEA (2012). European Medicines Agency: regulatory information.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human\\_medicines\\_regulatory.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=). Geraadpleegd op 27/05/2014.
23. Enriquez, J., & Goldberg, R. A. (2000). Transforming life, transforming business: The life-science revolution. *Harvard Business Review*, 78(2), 94-106.

24. Evaluate Pharma Vantage (2011). Patent storm gathering strength. *Evaluate group*.  
<http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=235841&isEPVantage=yes>. Geraadpleegd op 25/04/2014.
25. First Word Pharma (2013). Big Pharma R&D margins - can more be done with less?  
<http://www.firstwordpharma.com/node/1137252#axzz331c4OgMf>. Geraadpleegd op 28/05/2014.
26. Frias, Z. (2013). EMA: Data exclusivity, market protection and paediatric rewards.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf). Geraadpleegd op 12/06/2014.
27. GPhA, (2011). A year of progress, annual report.  
[http://www.gphaonline.org/media/cms/AnnualReport\\_11.pdf](http://www.gphaonline.org/media/cms/AnnualReport_11.pdf) Geraadpleegd op 31/05/2014.
28. Grabowski, H.G. & Vernon, J.M. (1992) Brand Loyalty, Entry, and Price Competition in Pharmaceuticals after the 1984 Drug Act. *Journal of Law and Economics*, 35(2), 331-350.
29. Gupta, H., Kumar, S., Roy, S. K., & Gaud, R. S. (2010). Patent protection strategies. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 2(1), 2.
30. Haarbosch, P. (2012) Volgens Nederland: Wie beslist welke medicijnen je slikt?  
<http://www.volgensnederland.nl/dossiers/goede-zorg/wie-beslist-welke-medicijnen-je-slikt> Geraadpleegd op 31/05/2014.
31. Hardeman, E. (2012). 'Innovatie van geneesmiddelen heft commerciële drive nodig'  
<http://www.dub.uu.nl/artikel/achtergrond/innovatie-geneesmiddelen-heeft-commerciële-drive-nodig.html> Geraadpleegd op 12/06/2014.
32. Herper, M. (2011) Why there will never be another drug like Lipitor. *Forbes*.  
<http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/11/30/why-there-will-never-be-another-drug-like-lipitor/>. Geraadpleegd op 24/04/2014.
33. Herper, M. (2012). The Truly Staggering Cost of Inventing New Drugs.  
<http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/02/10/the-truly-staggering-cost-of-inventing-new-drugs/> Geraadpleegd op 28/05/2014.
34. Hollis, A. (2005) Comment on "The Economics of Follow-On Drug Research and Development: Trends in Entry Rates and the Timing of Development."  
*Pharmacoeconomics* 23(12), 1187-1192.
35. Hood, E. (2003). Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. *Environmental Health Perspectives* 111(11), 1-9.

36. Hudson, J. (2000). Generic take-up in the pharmaceutical market following patent expiry: A multi-country study. *International Review of Law and Economics*, 20(2), 205-221.
37. Hurwitz, M. A., & Caves, R. E. (1988). Persuasion Or Information-Promotion And The Shares of Brand Name And Generic Pharmaceuticals. *JL & Econ.*, 31, 299.
38. IMS (2013) Avoidable Costs in U.S. Healthcare [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Institute/RUOM-2013/IHII\\_Responsible\\_Use\\_Medicines\\_2013.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Institute/RUOM-2013/IHII_Responsible_Use_Medicines_2013.pdf).  
Geraadpleegd op 01/06/2014
39. IMS Health (2014) Top 20 Global Corporation 2013. [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Global\\_2013/Top\\_20\\_Global\\_Corporations\\_2013.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Global_2013/Top_20_Global_Corporations_2013.pdf). Geraadpleegd op 27/05/2014.
40. IPFMA (2012) The pharmaceutical industry and global health, Facts and figures 2012. [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IPFMA\\_-\\_Facts\\_And\\_Figures\\_2012\\_LowResSinglePage.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IPFMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf). Geraadpleegd op 27/05/2014.
41. Knight, A.J. (2004). Case Commentary: Innovative marketing strategies after patent expiry: The case of GSK's antibiotic Clamoxyl in France. *International Journal of Medical Marketing*, 4(1), 65-73.
42. Kvesic, D. Z. (2008). Product lifecycle management: marketing strategies for the pharmaceutical industry. *Journal of Medical Marketing: Device, Diagnostic and Pharmaceutical Marketing*, 8(4), 293-301.
43. Leisinger, K. M. (2005). The corporate social responsibility of the pharmaceutical industry: idealism without illusion and realism without resignation. *Business Ethics Quarterly*, 577-594.
44. Lines, S. A. P. (2012). Drug patent expirations and the "patent cliff". *US Pharm*, 37(6), 12-20.
45. Linn, A. J., Vervloet, M., van Dijk, L., Smit, E. G., & Van Weert, J. (2011). Effects of eHealth interventions on medication adherence: a systematic review of the literature. *Journal of medical Internet research*, 13(4).
46. Lowe, D. (2013). In the pipeline: How much do drug companies spend on R&D, anyway? [http://pipeline.corante.com/archives/2013/05/20/how\\_much\\_do\\_drug\\_companies\\_spend\\_on\\_rd\\_anyway.php](http://pipeline.corante.com/archives/2013/05/20/how_much_do_drug_companies_spend_on_rd_anyway.php). Geraadpleegd op 29/05/2014



47. Mehta, P. (2011) Lipitor Patent Expiration – The End of an Era for Atorvastatin Sales. *IHS Healthcare and Pharma Blog*.  
<http://healthcare.blogs.ihs.com/2011/11/30/lipitor-patent-expiration-atorvastatin-sales/>. Geraadpleegd op 24/04/2014.
48. Mullins, J. W., Walker, O. C., Boyd, H. W., & Larréché, J. C. (2005). *Marketing management: A strategic decision-making approach* (8<sup>th</sup> ed.) New York: McGraw-Hill, pp. 271-278, pp. 453.
49. Narayanan, S., Desiraju, R. and Chintagunta, P.K. (2004) Return on Investment Implications for Pharmaceutical Promotional Expenditures: The Role of Marketing-Mix Interactions. *Journal of Marketing* 68(October), 90-105.
50. Novartis (2014). Our commitment: improving health. <http://www.novartis.com/corporate-responsibility/improving-health/index.shtml>  
Geraadpleegd op 30/05/2014
51. Ohmae, K. (1982). The strategic triangle: A new perspective on business unit strategy. *European Management Journal*, 1(1), 38-48.
52. Orpha (2014) Over weesgeneesmiddelen. <http://www.orpha.net/national/NL-NL/index/over-weesgeneesmiddelen/> Geraadpleegd op 31/05/2014.
53. Palmer, E. (2012). Generic savings tell a different patent-loss tale. <http://www.fiercepharma.com/story/generic-savings-tell-different-patent-loss-tale/2012-08-03> Geraadpleegd op 11/06/2014.
54. Parece, A., Tuttle, E. & Hector, A. (2004). Your patent is about to expire: what now? <http://www.pharmexec.com/pharmexec/article/articleDetail.jsp?id=136706>  
Geraadpleegd op 14/06/2014.
55. Pfizer (2014). Our Responsibility In a Changing World. <http://www.pfizer.com/responsibility> Geraadpleegd op 30/05/2014
56. Pharmaceutical Field, (2014). Get the Message. <http://www.pharmafield.co.uk/features/2013/05/Get-the-Message> Geraadpleegd op 30/05/2014
57. PhRMA, (2007). Drug Discovery and Development, Understanding the R&D process. <http://www.innovation.org/index.cfm/InsideDrugDiscovery> Geraadpleegd op 27/05/2014.
58. PhRMA (2013) 2013 Profile Biopharmaceutical Research Industry. <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA%20Profile%202013.pdf>.  
Geraadpleegd op 27/05/2014.

59. PWC (2011). From vision to decision, Pharma 2020. <http://www.pwc.com/jp/ja/japan-knowledge/archive/assets/pdf/pharma-2020-vision-to-decision.pdf>. Geraadpleegd op 27/05/2014.
60. PWC, (2013). 2013 Trends in R&D Spending. [http://www.strategyand.pwc.com/global/home/what-we-think/multimedia/video/mm-video\\_display/global-Innovation-1000-2013#/2013-trends-in-r-d-spending](http://www.strategyand.pwc.com/global/home/what-we-think/multimedia/video/mm-video_display/global-Innovation-1000-2013#/2013-trends-in-r-d-spending). Geraadpleegd op 28/05/2014.
61. Reddy, S. K., Llewelyn, D. & Mathur, S. (2013). Novartis Loses Patent Battle In India: Time to Realign the Business Model to Emerging Markets? Case verzameling. [http://ink.library.smu.edu.sg/cgi/viewcontent.cgi?article=1050&context=cases\\_coll\\_all](http://ink.library.smu.edu.sg/cgi/viewcontent.cgi?article=1050&context=cases_coll_all) Geraadpleegd op 12/06/2014.
62. Rhinitis, A. (2008). When Rx-to-OTC Switch Medications Become Generic. *US Pharm*, 33(6), 20-27.
63. Rickwood, S. (2012). Redefining the blockbuster model: Why the \$1 billion entry point is no longer sufficient – part 1. Pharmaphorum, <http://www.pharmaphorum.com/articles/redefining-the-blockbuster-model-why-the-1-billion-entry-point-is-no-longer-sufficient-part-1>. Geraadpleegd op 23/05/2014.
64. Rijksoverheid (2014). Geneesmiddelen: welke medicijnen krijg ik vergoed? <http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/vraag-en-antwoord/welke-medicijnen-krijg-ik-vergoed.html> Geraadpleegd op 31/05/2014
65. Riley, J. (2012). Product – the Product Life Cycle. [http://www.tutor2u.net/business/gcse/marketing\\_product\\_life\\_cycle.htm](http://www.tutor2u.net/business/gcse/marketing_product_life_cycle.htm) Geraadpleegd op 11/06/2014.
66. Roselund T, Lovich, D., Lubkeman M., and Flanagan A. (2004) Marketing Strategy Biopharmaceutical Marketing Excellence: Driving Business Results. *International Journal of Medical Marketing*. 4(3), 209-218.
67. Santerre, R. E., & Neun, S. P. (2009). *Health economics: Theories, insights, and industry studies*. Cengage Learning.
68. Scott Morton, F. M. (2000). Barriers to entry, brand advertising, and generic entry in the US pharmaceutical industry. *International Journal of Industrial Organization*, 18(7), 1085-1104.
69. SFK, (2012) Stichting Farmaceutische Kengetallen: Twee op de drie geneesmiddelen generiek. *Pharmaceutisch weekblad*, 147 (28/29).

70. Soumerai, S. B., & Avorn, J. (1990). Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *Jama*, 263(4), 549-556.
71. Taylor, S.D., Sullivan, D.L., & Birdwell, S.W. (1995). A Comparative Analysis of Prescription Drug Advertising Before and After Patent Expiration. *Journal of Pharmaceutical Marketing & Management*, 9(4), 3-18.
72. TROS Radar (2013). Te dure medicijnen. <http://www.trosradar.nl/uitzending/archief/detail/aflevering/18-03-2013/te-dure-medicijnen/> Geraadpleegd op 12/06/2014.
73. U.S. FDA (2009). Small Business Assistance: Frequently Asked Questions on the Patent Term Restoration Program. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm069959.htm>. Geraadpleegd op 12/06/2014.
74. U.S. FDA (2012a). Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079031.htm> Geraadpleegd op 24/04/2014.
75. U.S. FDA (2012b). The Drug Development Process. <http://www.patientnetwork.fda.gov/learn-how-drugs-devices-get-approved/drug-development-process> Geraadpleegd op 27/04/2014.
76. UNFPA (2008). Population Ageing: A Celebration and a Challenge. <http://www.unfpa.org/pds/ageing.html>. Geraadpleegd op 27/05/2014.
77. Vanheste, T. & Martijn, M. (2012) De diabeteslobby. <http://www.vn.nl/Archief/Samenleving/Artikel-Samenleving/De-diabeteslobby.htm>, Geraadpleegd op 30/05/2014.
78. Vernon, R. (1966). International investment and international trade in the product cycle. *The Quarterly Journal of Economics*, 80(2), 190-207.
79. Vernon, R. (1979). The product cycle hypothesis in a new international environment. *Oxford bulletin of economics and statistics*, 41(4), 255-267.
80. Veronese, K. (2011). Three Sleazy Moves Pharmaceutical Companies Use to Extend Patents. <http://io9.com/5865283/three-sleazy-moves-pharmaceutical-companies-use-to-extend-drug-patents> Geraadpleegd op 12/06/2014.
81. Vervloet, M., Linn, A. J., van Weert, J. C., De Bakker, D. H., Bouvy, M. L., & Van Dijk, L. (2012). The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 696-704.

82. WHO (2009). Direct-to-consumer advertising under fire. *Bulletin of the World Health Organization*, 87(8), 565-644.
83. WHO, (2014a). 10 facts on obesity. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/> Geraadpleegd op 31/05/2014.
84. WHO, (2014b). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_introduction.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf) Geraadpleegd op 01/06/2014
85. Wierenga, B., Jong, S.J.T. en Mantel, A.F. (1989) Het beslissingsproces van de huisarts bij de keuze van een geneesmiddel. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 133(3): 115-122.
86. Zorgbalans (2013). Gebruik generieke geneesmiddelen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu <http://www.gezondheidszorgbalans.nl/kosten/doelmatigheid/gebruik-generieke-geneesmiddelen/> Geraadpleegd op 29/04/2014.