

# Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen analyse en toekomstperspectief



**Universiteit Utrecht**

***FACULTY OF GEOSCIENCES***

Copernicus Institute of Sustainable Development



# **Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen analyse en toekomstperspectief**

**Rapport opgesteld door:**

dr. Wouter Boon<sup>1</sup>

Onderzoeker

Innovation Studies Group  
Copernicus Institute of Sustainable Development  
Universiteit Utrecht

PO Box 80115, 3508 TC, Utrecht, NL

**In opdracht van de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen  
Universiteit Utrecht, juli 2011**

---

<sup>1</sup> Wouter Boon werkt op dit moment als onderzoeker bij het Rathenau Instituut en is te bereiken via: [w.boon@rathenau.nl](mailto:w.boon@rathenau.nl).

## Lijst met afkortingen

ACP	Advies Commissie Pakket
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DBC	Diagnosebehandelingcombinatie
DOT	DBC's op weg naar transparantie
EMA	European Medicines Agency
FSIGN	Fabry Support & Informatie Groep Nederland
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health technology assessment
IKER	Incrementele kosteneffectiviteitsratio
IPA	International Pompe Association
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NFU	Federatie van Universitair Medische Centra
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
R&D	Research and development
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
UMC	Universitair Medisch Centrum
VKS	Vereniging Volwassenen Kinderen en Stofwisselingsziekten
VSN	Vereniging Spierziekten Nederland
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Wmg	Wet Marktordening Gezondheidszorg
QALY	Quality-adjusted life years

# Inhoudsopgave

## SAMENVATTING 7

### HOOFDSTUK 1: INLEIDING 15

- 1.1 AANLEIDING VERGOEDINGENPROBLEEM WEESGENEESMIDDELEN 16
- 1.2 BELEIDSREGEL WEESGENEESMIDDELEN 18
- 1.3 DOELMATIGHEIDSONDERZOEK WEESGENEESMIDDELEN 21
- 1.4 PROCEDURE PLAATSING OP BELEIDSREGEL WEESGENEESMIDDELEN 24
- 1.5 ZONMW-PROGRAMMA DURE EN WEESGENEESMIDDELEN 25
- 1.6 PROCEDURE HERBEOORDELING WEESGENEESMIDDELEN 26

### HOOFDSTUK 2: ERVARINGEN MET HET UITKOMSTENONDERZOEK 31

- 2.1 VERZOEK TOT VOORLOPIGE PLAATSING OP DE BELEIDSREGELS 31
  - 2.1.1 *Aanvraagprocedure* 31
  - 2.1.2 *Vraagstelling* 31
  - 2.1.3 *Overgangssituatie voor geneesmiddelen op de subsidieregeling* 33
- 2.2 UITVOERING VAN HET UITKOMSTENONDERZOEK 33
  - 2.2.1 *Dataverzameling* 33
  - 2.2.2 *Data-analyse* 36
  - 2.2.3 *Presentatie van de data-analyse en resultaten* 37
  - 2.2.4 *Inbedding in onderzoeken in andere landen* 37
  - 2.2.5 *Inbedding in post-marketing onderzoek van de fabrikant* 38
- 2.3 ERVARINGEN MET HET ZONMW-PROGRAMMA 39
  - 2.3.1 *Aanleiding en scope* 39
  - 2.3.2 *De eerste ronde* 39
  - 2.3.3 *Tweede en latere ronden* 40
  - 2.3.4 *Afstemming vraagstelling voor CVZ – ZonMw – protocol* 40
  - 2.3.5 *Kritische kanttekeningen bij het programma* 41
- 2.4 INVLOED PARTIJEN 41
  - 2.4.1 *Patiëntenorganisaties* 41
  - 2.4.2 *Fabrikanten en arts-onderzoekers: twee modellen* 42
  - 2.4.3 *METC's* 43
  - 2.4.4 *NFU* 44
- 2.5 EVALUATIE TIJDSPERIODEN 44
  - 2.5.1 *Tijdsbeslag van verschillende fasen* 44
  - 2.5.2 *Verlenging van tijdelijke plaatsing van drie naar vier jaar* 48
  - 2.5.3 *Afronden en nut van verlengen uitkomstenonderzoek* 48

### 3. DOELMATIGHEIDSONDERZOEK BIJ WEESGENEESMIDDELEN IN EUROPA 51

- 3.1 VERENIGD KONINKRIJK 51
- 3.2 FRANKRIJK 54
- 3.3 DUITSLAND 55
- 3.4 SPANJE 56
- 3.5 ITALIË 56
- 3.6 ZWEDEN 57
- 3.7 LANDENVERGELIJKING 59
- 3.8 EUROPESE INITIATIEVEN 63

### HOOFDSTUK 4: TOEKOMSTSCENARIO'S 65

### HOOFDSTUK 5: VERGOEDING VAN WEESGENEESMIDDELEN OP DE MIDDELLANGE TERMIJN 73

- 5.1 HET INDALEN VAN DOELMATIGHEIDSONDERZOEK IN EERDERE FASEN VAN HET GENEESMIDDELONTWIKKELPROCES 73
- 5.2 ONAFHANKELIJK FONDS 73
- 5.3 LEREN OMGAAN MET DOELMATIGHEIDSONDERZOEK VOOR WEESGENEESMIDDELEN 74

5.4 ADD-ON-DBC 74

5.5 MOGELIJKE ALTERNATIEVE ROUTES VOOR VERGOEDING VAN WEESGENEESMIDDELEN 75

5.6 EXPERTISECENTRA 76

**HOOFDSTUK 6: CONCLUSIES 79**

**BIJLAGE 1: LIJST MET INTERVIEWRESPONDENTEN 84**

# Samenvatting

## Aanleiding en doel van het rapport

Medicijnen voor patiënten met zeldzame aandoeningen die worden voorgeschreven in ziekenhuizen beantwoorden aan een grote medische behoefte. Het gaat vaak om dure behandelingen die gecentraliseerd in een Universitair Medisch Centrum plaatsvinden. Dit leidde in een aantal gevallen tot een grote druk op het budget van ziekenhuizen. Deze behandelingen konden leiden tot een financieringsprobleem dat een ongelijke of geen toegang tot weesgeneesmiddelen voor patiënten tot gevolg kon hebben.

Als oplossing voor dit probleem stelde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport per 2006 een Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in. Ziekenhuizen worden voor 100% gecompenseerd voor de uitgaven die ze doen aan deze geneesmiddelen. Daarnaast bestaat er de Beleidsregel Dure geneesmiddelen waar dure weesgeneesmiddelen op geplaatst kunnen worden die in niet-academische ziekenhuizen worden voorgeschreven. Deze ziekenhuizen worden voor 80% gecompenseerd voor de uitgaven die ze doen aan deze geneesmiddelen. Opname op de beleidsregels is in eerste instantie tijdelijk en de betrokken partijen committeren zich om gedurende vier jaar aanvullende gegevens over therapeutische waarde, kostenbeslag en doelmatigheid (gedefinieerd als incrementele kosteneffectiviteit en als doeltreffende toepassing) te verzamelen. Na vier jaar vindt een herbeoordeling plaats.

In 2011 vindt de evaluatie plaats van de eerste weesgeneesmiddelen die opgenomen werden op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. In dit kader vindt de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen het zinvol inzicht te krijgen in 1) de invulling van het uitkomstenonderzoek en de vertraging in de procedures; 2) doelmatigheidsonderzoek bij weesgeneesmiddelen in andere Europese landen; 3) scenario's die kunnen ontstaan bij de herbeoordeling van de weesgeneesmiddelen; 4) de vergoeding van weesgeneesmiddelen op de middellange termijn.

Voor alle onderdelen van het verslag is een uitgebreid literatuuronderzoek gedaan waarbij geput is uit rapporten van betrokken partijen, wetenschappelijke artikelen, beoordelingsrapporten, etc. Daarnaast is voor de cijfermatige onderbouwing een analyse gemaakt van openbare data van het CVZ, de EMA en ZonMw. De ervaringen met het doelmatigheidsonderzoek en hoe verschillende actoren denken over de nabije toekomst is gemeten aan de hand van interviews met een breed spectrum aan vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, bedrijven, ziekenhuizen, overheidsorganen en arts-onderzoekers<sup>2</sup>.

## 1. Invulling van het uitkomstenonderzoek en de vertraging in de procedures

### *Aanvraagprocedure en vraagstelling*

Het verzoek tot voorlopige plaatsing op de beleidsregels komt officieel van de NFU (Beleidsregel Weesgeneesmiddelen) en NVZ (Beleidsregel Dure geneesmiddelen). Echter, in de praktijk wordt het dossier opgesteld door de fabrikanten en/of de betrokken arts-onderzoekers.

---

<sup>2</sup> Het betreft 17 diepte-interviews waarbij bij 9 van de op de beleidsregel opgenomen 12 weesgeneesmiddelen tenminste twee partijen te spreken.

### *Uitvoering van het uitkomstenonderzoek*

Gegevens voor het uitkomstenonderzoek worden verzameld uit wetenschappelijke literatuur, klinische trialdata, natural history databanken, registries en aanvullende gebruikersonderzoeken. Overigens leveren arts-onderzoekers, bedrijven en patiëntenorganisaties een actieve bijdrage aan de gegevensverzameling. De analyse van de gegevens wordt doorgaans uitgevoerd door de arts-onderzoeker of de fabrikant.

### *Presentatie van het uitkomstenonderzoek*

Bij enkele weesgeneesmiddelen bestaan er gebruikerscommissies waarin patiënten en andere belanghebbenden op de hoogte worden gehouden van de voortgang en feedback kunnen leveren.

### *ZonMw-programma*

ZonMw kreeg in 2007 van VWS de opdracht een programma op te zetten rond de beoordeling van dure en weesgeneesmiddelen. Het programma Dure en Weesgeneesmiddelen is momenteel bedoeld voor onderzoek dat niet door de industrie wordt opgepakt, maar dat wel noodzakelijk is om de vraagstelling van het uitkomstenonderzoek te beantwoorden.

### *Invloed van verschillende partijen*

- Patiëntenorganisaties: bij het samenstellen van het aanvraagdossier zijn zij slechts indirect betrokken. Bij het doelmatigheidsonderzoek zelf informeren arts-onderzoekers de patiëntenorganisaties goed over de voortgang en in sommige gevallen worden tussentijds de resultaten besproken. In één geval is een patiëntenorganisatie betrokken geweest bij de opzet van een registry en in één geval heeft de patiëntenorganisatie invloed gehad op de uitvoering van het onderzoek.
- Fabrikanten en arts-onderzoekers: voor het initiëren en uitvoeren van het doelmatigheidsonderzoek bestaan er wat betreft de inzet van de fabrikant en arts-onderzoekers twee modellen. In het eerste model is de fabrikant nauwelijks betrokken bij het doelmatigheidsonderzoek. De arts-onderzoekers voeren het onderzoek onafhankelijk van de fabrikant uit. Zij nemen een coördinerende en sturende rol in en hebben een centrale positie tussen overheid, fabrikant en patiënt(enorganisatie). In het tweede model wordt het doelmatigheidsonderzoek bij andere geneesmiddelen op de beleidsregels in zijn geheel gecoördineerd en uitgevoerd door de fabrikant. Veel arts-onderzoekers en patiëntenvertegenwoordigers pleiten voor een nadruk op het eerste model en een bijbehorende, bescheiden rol voor fabrikanten bij het doelmatigheidsonderzoek. Fabrikanten stellen hiertegenover dat zij voldoende kennis en kunde in huis hebben om het uitkomstenonderzoek zelf te coördineren.
- NFU: voor de eerste weesgeneesmiddelen op de beleidsregel gold dat de NFU ad hoc betrokken was en later de begeleidende rol overliet aan een externe partij. Formeel is de NFU verantwoordelijk voor het opleveren van een dossier. Vooral bij de weesgeneesmiddelen die al wat langer op de beleidsregel staan maar waar de betrokkenheid van artsen en industrie, de gemaakte afspraken en de voortgang van het uitkomstenonderzoek niet duidelijk zijn, ligt er een mogelijke begeleidende of coördinerende taak voor de NFU.

### *Analyse van vertragingen*

Verschillende veldpartijen hebben aangegeven dat er vertraging is ontstaan in de verschillende fasen van de vergoedingsprocedure, van het doelmatigheidsonderzoek zelf en van de eventuele aanvraagprocedure voor een ZonMw-project. Voor de weesgeneesmiddelen die op de beleidsregels staan, is de



gemiddelde tijdsduur van deze fasen bestudeerd, alsmede de mogelijke redenen voor de eventuele vertragingen:

- fase goedkeuring EMA – aanvraag op de agenda van de CFH (gemiddeld 143 dagen): onwennigheid en tijdgebrek van de aanvragers.
- fase aanvraag op de agenda van de CFH – publicatie CVZ-besluit (gemiddeld 91 dagen): veel partijen zijn betrokken; redenen voor vertraging diffuus; voor weesgeneesmiddelen voor zeldzame kankers wellicht door complexe bepaling van therapeutische waarde.
- fase publicatie CVZ-besluit – NZa-besluit (gemiddeld 79 dagen): het NZa-bestuur bundelde eerst een set adviezen en nam dan in één keer een besluit.
- fase NZa-besluit – call for proposals ZonMw-programma (gemiddeld 140 dagen): het accorderen van de financiering en het afstemmen van verantwoordelijkheden en doelstellingen tussen VWS, CVZ en ZonMw zorgden voor een vertraging bij het opzetten van het ZonMw-programma.
- fase call for proposals ZonMw-programma – goedkeuring project (gemiddeld 169 dagen): vaak vertoonden de onderzoeksvoorstellen nog hiaten die moesten worden hersteld in een hernieuwd voorstel.
- fase goedkeuring project – start project (gemiddeld 192 dagen): onderzoekers gebruikten deze tijd om personeel te werven voor dit project en andere praktische zaken te regelen.
- fase start project – moment waarop de gegevens bij de NZa moeten worden ingeleverd ('T=4'). Voor de eerste vijf geneesmiddelen die op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen waren geplaatst, geldt een gemiddelde van -122 dagen. Ten eerste, voor het produceren van de data die nodig is voor het bepalen van de doelmatigheid hebben deze geneesmiddelen gemiddeld 122 dagen minder onderzoekstijd. Ten tweede is het onduidelijk wat er moet worden onderzocht in de resterende 122 dagen omdat ze in principe hun beloofde taken al hebben uitgevoerd voor de deadline van T=4. Overigens laat het recentste geneesmiddel op de lijst een ander beeld zien: hier zijn 226 dagen over tussen het moment van afronden van het ZonMw-project en de T=4-deadline. Er vindt dus een leereffect plaats.

In het algemeen geldt dat vooral bij de eerste weesgeneesmiddelen die geplaatst zijn op de beleidsregels enige vertraging is opgelopen en het doelmatigheidsonderzoek niet meteen na een positief CVZ-advies is gestart. Dit blijkt uit het feit dat voor deze geneesmiddelen gemiddeld 122 dagen minder onderzoekstijd is om data op te leveren dan de vier jaar die er staat voor het doelmatigheidsonderzoek. De vertraging zit nauwelijks in de fasen waarvoor een maximale termijn geldt (bv. fase goedkeuring project – start project, fase aanvraag op de agenda van de CFH – publicatie CVZ-besluit). Voor andere fasen, zoals de termijn 'goedkeuring EMA – aanvraag op de agenda van de CFH' en 'NZa-besluit – call for proposals ZonMw-programma', kan wel gesproken worden van een vertraging omdat het redelijk lange termijnen betreft die bij een goed procesmanagement tot het minimum zouden kunnen worden beperkt.

#### *Verlenging van tijdelijke plaatsing van drie naar vier jaar*

Omdat in veel gevallen het doelmatigheidsonderzoek met enige vertraging op gang was gekomen, bestond er een sterke roep om de tijdelijke plaatsing, en dus ook het moment van oplevering voor het doelmatigheidsonderzoek, te verlengen van drie naar vier jaar. Hierover is veel discussie geweest tussen de NZa, het CVZ, VWS en de fabrikanten. Een aantal respondenten legt de schuld voor de vertraging expliciet bij een bepaalde partij neer, maar beschuldigingen gaan niet unaniem één richting uit.

### *Mogelijkheden om uitkomstenonderzoek af te ronden*

Bedrijven vinden dat een evaluatieperiode van vier jaar in veel gevallen te kort is om voldoende te leren over een innovatief geneesmiddel. Voor zeldzame ziekten gelden specifieke karakteristieken, zoals kleine patiëntenpopulaties en een heterogeen ziektebeeld. Dit betekent dat een onderzoek naar doelmatigheid bij voorbaat heel lastig is. Een aantal onderzoekers geeft aan dat de extra tijd weliswaar nuttig maar niet per se nodig was: zij hadden gewoon toegewerkt naar de deadline. De overheidsinstanties benadrukken dat het verder oprekken van de termijn niet per se zin heeft. Er moet voor worden gewaakt dat het optimale punt niet gepasseerd wordt: op een gegeven moment levert meer en langer data verzamelen geen extra informatie op.

Conclusie: er waren veel opstartproblemen; taken en procedures moesten eerst worden "uitgeslepen". Bovendien was de coördinatie van het doelmatigheidsonderzoek niet in alle gevallen helder. Dit gebrek aan coördinatie kan leiden tot problemen in de uitvoering, het niet op tijd op kunnen leveren van de gegevens, gebrekkige kennisuitwisseling en onvoldoende leren over hoe een doelmatigheidsonderzoek er inhoudelijk uit moet zien. De interactie binnen de driehoek arts-onderzoeker, patiëntenorganisatie en fabrikant moet goed worden gecoördineerd. De regie van het doelmatigheidsonderzoek moet bij één partij worden belegd. Tot slot zijn de meningen verdeeld over of de termijn van vier jaar te kort of te lang is voor het doen van zinnige uitspraken over doelmatigheid. De algemene opvatting is wel dat er weliswaar enige resultaten zijn te rapporteren na vier jaar, maar dat onderzoek waarbij de doelmatigheid over een langere tijdsperiode wordt bepaald, nodig blijft.

## **2. Doelmatigheidsonderzoek bij weesgeneesmiddelen in Europa**

Voor een aantal Europese landen is beschreven hoe de vergoeding van intramurale weesgeneesmiddelen is geregeld. In Engeland wordt de doelmatigheid van een geneesmiddel bepaald en afgezet tegen een bepaalde grenswaarde. Voor 'ultra-orphans' en 'late stage cancers' bestaan er alternatieve vergoedingsroutes. Zweden kent eveneens een doelmatigheidsbepaling met bovengrens, hoewel daar rekening wordt gehouden met de budgetimpact van een geneesmiddel. In Frankrijk is de therapeutische meerwaarde de belangrijkste maat, hoewel er wel wordt nagedacht over doelmatigheid. Ook in Spanje en Italië wordt overwogen om doelmatigheid in vergoedingsbeoordelingen mee te nemen. Tot slot, in Duitsland wordt doelmatigheid alleen meegenomen binnen een klasse van medicijnen. In dergelijke gevallen moeten er dus alternatieven aanwezig zijn. Alleen in Frankrijk en Nederland kent men het systeem van voorwaardelijke financiering van (wees)geneesmiddelen.

## **3. Scenario's naar aanleiding van het uitkomstenonderzoek**

Nadat de termijn van vier jaar is verstreken, is het aan de NZa om een beslissing te nemen over het handhaven van een geneesmiddel op de beleidsregels op grond van advies van het CVZ. Ondanks de heldere procedures en criteria die gesteld zijn, is het opvallend dat alle respondenten aangeven dat ze het "spannend vinden" en "niet weten hoe het af gaat lopen". Verschillende partijen, en dan vooral de patiëntenorganisaties, zijn optimistisch over de uitkomst van de herbeoordeling. Enkele respondenten vragen zich af of vier jaar niet te kort is om definitieve uitspraken te doen en in hoeverre bij de beslissing omgegaan wordt met onzekerheden en het innovatieve karakter van het geneesmiddel en de investeringen die een bedrijf doet in doelmatigheidsonderzoek. Het besluit wordt in eerste instantie zelfstandig genomen door de NZa, maar de uitkomst kan alsnog politiek worden als het parlement of patiëntenorganisaties vraagtekens gaan zetten bij de besluiten. Het is van belang te onderstrepen dat de

beleidsregel slechts een financieringsinstrument is en niets zegt over de aanspraak op een geneesmiddel. De aanspraak op het geneesmiddel blijft bestaan en ziekenhuizen zullen bij behandeling met dure weesgeneesmiddelen moeten bezuinigen op andere posten.

Naast de mogelijkheid dat een geneesmiddel ongewijzigd op de beleidsregel blijft staan, kunnen de volgende scenario's zich ontvouwen.

*Scenario 1: de gevraagde informatie is niet tijdig aangeleverd bij de NZa*

Veel respondenten, voornamelijk in de overheidshoek, kunnen zich voorstellen dat het geneesmiddel dan van de lijst wordt gehaald. Er moet een gewenste prikkel zijn voor partijen om het uitkomstenonderzoek op tijd af te ronden en in te leveren.

*Scenario 2: het benodigde minimale kostenbeslag wordt niet gehaald*

Ook bij deze mogelijkheid geldt dat veel respondenten zich kunnen voorstellen of accepteren dat het middel geschrapt zou worden. De vraag is namelijk of er dan nog wel sprake is van een financieringsprobleem op instellingsniveau. Overigens kan het wel een probleem worden als in één academisch ziekenhuis een breed scala aan dure weesgeneesmiddelen wordt voorgeschreven.

*Scenario 3: de klinische relevantie van het geneesmiddel is klein: er geldt een therapeutische minderwaarde*

Wederom kunnen veel respondenten zich voorstellen dat het geneesmiddel wordt geschrapt van de lijst als er een therapeutische minderwaarde zou zijn. Er zal echter wel een (maatschappelijke) discussie ontstaan, wellicht geïnitieerd door patiënten. Men verwacht niet dat deze situatie zal gelden voor een geneesmiddel als geheel, maar slechts voor gebruik bij bepaalde subgroepen. Artsen schrijven zelf namelijk geen geneesmiddelen voor als er een therapeutische minderwaarde geldt.

*Scenario 4: een geneesmiddel is niet kosteneffectief of heeft (extreem) hoge kosten per gewonnen levensjaar of er is onzekerheid over de uitkomsten van het onderzoek*

Een brede groep van respondenten denkt dat voor alle weesgeneesmiddelen een hoog bedrag per gewonnen levensjaar of QALY zal gelden. Men kan hier op drie manieren mee omgaan.

Een eerste manier is door de kostengrens per gewonnen levensjaar in volledige gezondheid strikt te hanteren. Dit zal leiden tot een politieke discussie omdat de kostengrens nooit officieel is vastgesteld en verwacht mag worden dat verschillende actoren, patiënten maar ook politieke partijen, hier vragen over gaan stellen. Een aantal respondenten geeft aan dat zij het niet erg vinden als hier een keer een maatschappelijke en politieke discussie over komt.

Een tweede manier zou zijn dat men de kostengrens wel hanteert maar dat andere criteria ook mee worden gewogen, zoals ernst van de ziekte en het 'zeldzame' karakter van de ziekte. Het hangt ervan af vanuit welk perspectief men doelmatigheid benadert. Aan de ene kant staat het utilitaristische perspectief dat uitgaat van een zo groot mogelijke gezondheidswinst voor een zo groot mogelijke groep individuen. Zeldzame aandoeningen hebben het moeilijk binnen deze benadering: het gaat dan vaak om relatief hoge prijzen en een relatief hoog budgetimpact voor een kleine groep patiënten. Naast het utilitaristische perspectief staat het perspectief van de billijkheid ('equity') ofwel de rights-based benadering: individuen in een samenleving hebben recht op een minimaal niveau van gezondheid. Dit principe is vastgelegd in de Nederlandse wet en in de EU-wetgeving rond weesgeneesmiddelen en stoelt op het idee van solidariteit. Voor beide perspectieven bestaat een theoretische en empirische onderbouwing.

Een derde manier om om te gaan met onduidelijkheden rond de resultaten van de kosteneffectiviteit, is door meer aandacht te besteden aan de doeltreffende toepassing. Een brede groep respondenten geeft aan dat ze verwachten dat de nadruk komt te liggen op de doeltreffende toepassing bij de herbeoordeling in het kader van weesgeneesmiddelen. Echter, dat de doeltreffende toepassing meer aandacht zal krijgen en een belangrijker beslissingscriterium wordt bij de herbeoordeling, is niet zeker.

Conclusie: een breed spectrum aan partijen geeft aan dat ze niet goed kunnen inschatten hoe de herbeoordeling gaat lopen en wat de verwachte uitkomst zal zijn. Vooral patiëntenorganisaties zijn optimistisch over het handhaven van weesgeneesmiddelen op de beleidsregels. Een scenario waarbij het geneesmiddel voor bepaalde subgroepen en onder bepaalde voorwaarden op de beleidsregel mag blijven, wordt door velen als waarschijnlijk aangeduid. Bij de verwijdering van een geneesmiddel van de beleidsregels verwachten veel partijen wel dat er ophef zal ontstaan, deels geïnitieerd door patiënten- en artsorganisaties. De media en Tweede Kamerleden zullen hierbij een belangrijke rol spelen. Een brede maatschappelijke discussie over de vergoeding van weesgeneesmiddelen is niet verkeerd. Het is wel van belang dat in deze discussie naast het utilitaristische perspectief ook plaats is voor een perspectief dat gebaseerd is op billijkheid ('equity') en solidariteit.

#### **4. Vergoeding van weesgeneesmiddelen op de middellange termijn**

Momenteel werken VWS, het CVZ en de NZa aan de bekostiging van weesgeneesmiddelgebruik in ziekenhuizen. Dit gebeurt in het kader van de invoering van prestatiebekostiging in de ziekenhuiszorg per 1 januari 2012. De belangrijkste veranderingen daarbij zijn het afschaffen van de bestaande ziekenhuisbudgetten en de invoering van DOT (DBC's op weg naar transparantie). De minister heeft ervoor gekozen de dure geneesmiddelen via zogenaamde add-ons te bekostigen. Op die manier wordt geneesmiddelengebruik transparant gemaakt, wat doelmatig gebruik, richtlijnconform handelen en prijsonderhandelingen tussen ziekenhuizen en fabrikanten in de hand werkt.

De NZa werkt in de tweede helft van 2011 aan de beleidsregelcriteria die bepalen of een geneesmiddel wordt toegelaten als add-on. Het kan zijn dat deze criteria worden afgeleid van de criteria zoals die momenteel gelden voor de beleidsregels. De NZa geeft aan dat bij het bepalen van de beleidsregelcriteria rekening gehouden dient te worden met de plannen van VWS wat betreft een nieuw systeem van snelle, voorwaardelijke opname van dure extramurale en intramurale geneesmiddelen in het verzekerde pakket. VWS ziet bij een dergelijk systeem een duidelijke plaats voor verplicht vervolgonderzoek gekoppeld aan een herbeoordeling, mogelijke prijs/volumeafspraken en eventueel 'pay for performance'.

Andere uitdagingen die respondenten naar voren brengen, zijn:

- Het indalen van doelmatigheidsonderzoek in eerdere fasen van het geneesmiddelontwikkelproces.
- Het oprichten van een onafhankelijk fonds voor het uitvoeren van doelmatigheidsonderzoek, waaruit bijvoorbeeld farmaco-economische onderzoeksinstituten kunnen worden gefinancierd.
- Het opzetten van trainingen en leertrajecten voor het doen van doelmatigheidsonderzoek.
- Expertisecentra: bij de discussies over de bekostiging van intramurale weesgeneesmiddelen moet goed worden nagedacht over de positie van expertisecentra op het gebied van zeldzame ziekten.

In hoofdstuk 6 zijn tien aanbevelingen geformuleerd op grond van de in dit rapport beschreven bevindingen over en ervaringen met het doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen.



## Hoofdstuk 1: inleiding

Medicijnen voor patiënten met zeldzame aandoeningen die worden voorgeschreven in ziekenhuizen beantwoorden aan een grote medische behoefte. Het gaat om vaak dure behandelingen die gecentraliseerd in een Universitair Medische Centrum (UMC) plaatsvinden. Dit heeft er in een aantal gevallen toe geleid dat de uitgaven aan deze geneesmiddelen een grote druk uitoefenden op het budget van dat ziekenhuis. Het betrof dus een financieringsprobleem dat kon leiden tot ongelijke of geen toegang tot weesgeneesmiddelen voor patiënten<sup>3</sup>.

Als oplossing van dit probleem stelde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) per 2006 een Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in. Ziekenhuizen worden voor 100% gecompenseerd voor de uitgaven die ze doen aan deze geneesmiddelen. De NZa (Nederlandse Zorgautoriteit) besluit of een geneesmiddel wordt opgenomen op de stofnamenlijst van de beleidsregels op basis van advies van het CVZ (College voor zorgverzekeringen). Daarbij moet de aanvrager voor het geneesmiddel de therapeutische waarde, de kostenprognose en een vraagstelling voor doelmatigheidsonderzoek laten zien. De plaatsing op de beleidsregel is in eerste instantie voorlopig van aard. Na vier jaar vindt een herbeoordeling plaats. De criteria zijn dan feitelijk kostenbeslag, therapeutische waarde, en de resultaten van het doelmatigheidsonderzoek.

Beroepsorganisaties, patiëntenorganisaties, bedrijven en andere partijen zagen het belang van een dergelijke voorlopige vergoeding in. Ze onderstreepten dat een snelle toegang tot innovatieve geneesmiddelen belangrijk is, maar dat daarbij de doelmatigheid van die geneesmiddelen in acht moet worden genomen<sup>4</sup>. Dezelfde partijen hadden echter ook enkele bezwaren zoals onduidelijkheden over het doel en de inrichting van het doelmatigheidsonderzoek, welke gegevens verzameld moeten worden en hoe die worden beoordeeld, hoe het doelmatigheidsonderzoek wordt gefinancierd en of de termijn van het onderzoek (vier, maar in eerste instantie drie jaar)<sup>5</sup> niet te kort was.

In 2011 vindt de evaluatie plaats van de eerste weesgeneesmiddelen die opgenomen werden op de beleidsregel. In dit kader vindt de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen het zinvol om een inventarisatie te maken van het huidige doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen met een analyse van de maatschappelijk-ethische vragen. Daarnaast heeft de stuurgroep aan het ministerie van VWS aangegeven een analyse te maken van door veldpartijen gesuggereerde vertraging van de doelmatigheidsstudies in het kader van de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen.

In dit rapport staan deze twee doelstellingen centraal. De volgende vier lijnen vormen de structuur van dit rapport.

1. *De aanleiding, procedure en huidige stand van zaken van het doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen in Nederland.*

---

<sup>3</sup> Heemstra noemt de onzekerheid van toegang tot weesgeneesmiddelen één van de grootste bedreigingen voor onderzoek naar en ontwikkeling van weesgeneesmiddelen (Heemstra, H. (2010) From research on rare diseases to new orphan drug development. Universiteit Utrecht).

<sup>4</sup> CVZ (2006) Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen (p. 3 en 11).

<sup>5</sup> CVZ (2006) Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen (p. 28).

In hoofdstuk 1 wordt de aanleiding (paragraaf 1.1), invulling van de beleidsregel (1.2) en het doelmatigheidsonderzoek (1.3), de procedures (1.4 en 1.6) en de opzet van het ZonMw-programma (1.5) beschreven op basis van desk research. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk ook een inventarisatie van de onderzoeksprojecten, de betrokken zeldzame aandoeningen/weesgeneesmiddelen en de betrokken onderzoeksgroepen gegeven, alsmede welke opdrachtgevers en welke partners hierbij betrokken zijn, zowel inhoudelijk als ook financieel.

*2. Analyse van de invulling van het doelmatigheidsonderzoek en de vertraging in de procedures.*

In hoofdstuk 2 worden de verschillende aspecten van het doelmatigheidsonderzoek en de procedure daaromheen besproken aan de hand van ervaringen van betrokken partijen. Daartoe is een breed spectrum aan vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, bedrijven, ziekenhuizen, overheidsorganen en arts-onderzoekers bevraagd in de vorm van interviews<sup>6</sup>.

*3. Quick-scan van het doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen in andere Europese landen.*

Hoofdstuk 3 presenteert een internationale vergelijking van de manier waarop de vergoeding van weesgeneesmiddelen is georganiseerd in andere Europese landen en de mate waarin doelmatigheidsonderzoek daarbij een rol speelt. Dit is vooral onderzocht aan de hand van het bestuderen van rapporten en wetenschappelijke artikelen.

*4. Analyse van maatschappelijk-ethische vragen rondom (mogelijke) uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek ten behoeve van de Beleidsregels Dure en Weesgeneesmiddelen.*

Hoofdstuk 4 en 5 geven weer hoe de interviewrespondenten denken over de nabije toekomst (wat verwacht men van de resultaten van de herbeoordeling en wat zullen de reacties daarop zijn?) en de toekomst op middellange termijn (hoe wordt de vergoeding van weesgeneesmiddelen op termijn geregeld?). Tot slot worden in hoofdstuk 6 de conclusies en aanbevelingen gepresenteerd.

## **1.1 Aanleiding vergoedingenprobleem weesgeneesmiddelen**

De prijzen van intramurale (vaak biotechnologische) weesgeneesmiddelen liggen over het algemeen hoger dan die van andere geneesmiddelen. De intramurale geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen<sup>7</sup> variëren in prijs van 15000 tot 600000 euro per patiënt per jaar<sup>8</sup>. Vooral biotechnologische producten zoals

---

<sup>6</sup> Dit is gedaan in de vorm van 17 diepte-interviews. Sommige uitspraken uit de interviews zijn geanonimiseerd opgenomen in dit rapport. Deze uitspraken staan tussen dubbele aanhalingstekens en hebben geen bronvermelding. Er is getracht met een breed scala van actoren te spreken, bestaande uit betrokken bedrijven, arts-onderzoekers en patiëntenorganisaties. Bij 9 van 12 weesgeneesmiddelen die opgenomen zijn op beleidsregels is het gelukt om tenminste twee van de drie partijen te spreken. Daarnaast is het gelukt zowel geneesmiddelen op de beleidsregels Dure als Weesgeneesmiddelen te bestrijken, alsmede 2 van de 3 geneesmiddelen waarvan de aanvraag tot opname is afgewezen of nog onder behandeling is. Ook is met vertegenwoordigers gesproken van diverse overheidsorganisaties en de academische ziekenhuizen.

<sup>7</sup> Zeldzame aandoeningen zijn levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoeningen die weinig voorkomen. Volgens de Europese definitie gaat het dan om maximaal 5 patiënten per 10000 mensen in de Europese Unie (Verordening nr. 141/2000, gepubliceerd in het Publicatieblad nr. L018 van 22 januari 2000). Hoewel deze aandoeningen zelf niet vaak voorkomen, gaat het wel om een groot aantal aandoeningen (5000 tot 8000) en patiënten (27-36 miljoen mensen in de EU waarvan mogelijk 1 miljoen in Nederland). Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor behandeling, diagnose of preventie van zeldzame aandoeningen. Deze geneesmiddelen worden op Europees niveau bij de EMA geregistreerd.

<sup>8</sup> Kosten per patiënt per jaar komen uit de kostenprognoses die onderdeel zijn van de CFH-rapporten. De cijfers zijn vergeleken met de werkelijke kosten uit de GIP database over 2008 en de SFK monitor Dure geneesmiddelen 2008 (gecteerd uit Stuurgroep



antilichamen en enzymen, die bij uitstek intramuraal worden voorgeschreven, behoren tot het duurdere segment van het spectrum.

Bedrijven rechtvaardigen deze hoge prijzen door te wijzen op de geringe omvang van de afzetmarkt<sup>9</sup>. Het aantal patiënten is bij zeldzame ziekten per definitie klein en de ontwikkelkosten verschillen nauwelijks van de gewone geneesmiddelen. Investerings moeten dus worden terugverdiend in de vorm van hogere prijzen voor de geneesmiddelen. Daarnaast wordt het risico van de ontwikkeling van nieuwe weesgeneesmiddelen als hoog geschat. Investeerders verwachten van een project met hoge risico's een compensatie in de vorm van een hoog winstpotentieel. Een Alcimed-studie uit 2004 over de eerste tien geregistreerde weesgeneesmiddelen toont aan dat zeldzaamheid van de ziekte de enige variabele is die van invloed is op de hoogte van de prijs<sup>10</sup>. Een studie van Van Ekdome geeft echter aan dat ook andere factoren een rol kunnen spelen, namelijk: werkzaamheid, klinisch nut en R&D-kosten<sup>11</sup>. Roos en collega's wijzen erop dat productiekosten, moleculaire complexiteit en medische behoefte niet correleren met de hoogte van de prijs, terwijl prevalentie dat voor een gedeelte wel doet<sup>12</sup>.

De financiering van dure intramurale geneesmiddelen komt van oudsher uit het budget van de ziekenhuizen. Voor weesgeneesmiddelen is dit in potentie problematisch omdat voor veel zeldzame aandoeningen geldt dat de zorg gecentreerd is in één of enkele behandelcentra in Nederland. Dit wordt zelfs gestimuleerd omdat het de kwaliteit van de zorg en het ontwikkelen van expertise op het gebied van deze aandoeningen ten goede komt. Zo behandelt het Erasmus MC alle patiënten die lijden aan de ziekte van Pompe. Als een dergelijke ziekte wordt behandeld met dure weesgeneesmiddelen dan is de druk op het budget van dergelijke ziekenhuizen groot<sup>13</sup>. Dit kan leiden tot discussies binnen de ziekenhuizen over het stellen van prioriteiten op basis van financiële afwegingen. Ziekenhuizen en artsen voelen zich "gestraft" voor hun inzet op het gebied van innovatieve zorg<sup>14</sup>. Dit zou kunnen leiden tot verschillen in de toegang tot de zorg (in de jaren '00 werd in debatten gesproken over 'postcodegeneeskunde'). Veel veldpartijen beschouwen dit bovendien als een ongewenst uitgangspunt in de zorgsector.

In Nederland staat de vergoeding van intramurale dure geneesmiddelen al sinds de jaren '90 ter discussie, onder andere in het kader van de financiering van taxoiden. Dit leidde in 2002 tot de introductie van de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Ziekenhuizen en zorgverzekeraars waren samen

---

weesgeneesmiddelen (2010) "Zeldzame aandoeningen: facts and figures". Overigens is een onderscheid te maken tussen oncologische behandelingen die tussen de 15000 en 54407 euro per patiënt per jaar kosten en de biotechnologische behandelingen die tussen de 194000 en 600000 euro per patiënt per jaar kosten.

<sup>9</sup> Tambuyzer, E. (2010) Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 921-929.

<sup>10</sup> Alcimed (2004) Study on orphan drugs. Report for the European Union.

<sup>11</sup> Van Ekdome, L. (2006) Price setting orphan drugs – identifying the influential factors on the price setting of orphan drugs. MSc thesis, Universiteit Utrecht.

<sup>12</sup> Roos, J.C.P., H.I. Hyry & T.M. Cox (2010) Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ*; 341:c6471.

<sup>13</sup> De SFK monitor Dure geneesmiddelen 2008 toont aan dat de uitgaven in 2008 voor geneesmiddelen op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen 56,9 miljoen euro bedroegen. In 2006 en 2007 was dit respectievelijk 8,6 en 37,3 miljoen euro. Ter vergelijking bedroegen de totale kosten ten laste van de regeling dure geneesmiddelen in 2008 379,5 miljoen euro (alle ziekenhuizen) en 63,8 miljoen euro (academische ziekenhuizen). Voor de huidige vergoedingspraktijk geldt overigens dat ziekenhuizen voor weesgeneesmiddelen 100% worden gecompenseerd en voor de dure geneesmiddelen 20% uit eigen budget moeten financieren.

<sup>14</sup> Interviewresultaat.

verantwoordelijk om te komen tot een verdeling van de kosten. De bijdrage van de zorgverzekeraar aan het ziekenhuis varieerde van 0 tot maximaal 75%. De discussie is nooit verstomd en vooral ziekenhuizen en patiëntenorganisaties ijverden voor een andere invulling van de vergoeding van intramurale geneesmiddelen. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) bleef echter voorstander van financiering uit het ziekenhuisbudget, omdat dit kostenbeheersing en doelmatig gebruik zou stimuleren. Uiteindelijk leidden deze discussies tot een aangepaste Beleidsregel Dure geneesmiddelen die per 1 januari 2006 inging. Ziekenhuizen werden door zorgverzekeraars voor 80% gecompenseerd voor de uitgaven aan de dure geneesmiddelen die in de beleidsregel waren opgenomen.

## 1.2 Beleidsregel Weesgeneesmiddelen

De vergoeding van weesgeneesmiddelen kwam later op gang omdat de eerste Europees geregistreerde geneesmiddelen pas medio 2001 in Nederland op de markt kwamen. Het ging om agalsidase alfa en beta voor de ziekte van Fabry. Omdat voor deze geneesmiddelen bij registratie al weinig data overlegd konden worden<sup>15</sup>, verwachtte men dat er ook voor de vergoedingsbeslissing te weinig data over bijvoorbeeld therapeutische waarde en kosteneffectiviteit zou zijn. De overheid onderkende dit probleem in een vroeg stadium en creëerde een subsidieregeling. Met deze regeling werden per 1 januari 2002 deze twee geneesmiddelen vergoed<sup>16</sup>.

Analoog aan de Beleidsregel Dure geneesmiddelen en anticiperend op een groei aan nieuwe weesgeneesmiddelen, heeft de minister van VWS per 1 januari 2006 ook een Beleidsregel Weesgeneesmiddelen ingesteld. 100% van de werkelijke kosten voor deze geneesmiddelen worden op nacalculatiebasis aan het ziekenhuisbudget toegevoegd<sup>17</sup>.

De Beleidsregel Weesgeneesmiddelen<sup>18</sup> geldt voor geneesmiddelen die Europees geregistreerd zijn en die worden voorgeschreven bij de behandeling van een weesindicatie<sup>19</sup>. Bovendien is de toepassing van het geneesmiddel in het belang van de volksgezondheid (er is bijvoorbeeld nog geen adequate behandeling beschikbaar). De beleidsregel geldt slechts voor de behandeling met die geneesmiddelen in UMC's. De concentratie van behandeling in expertisecentra voor die aandoeningen wordt expliciet bevorderd<sup>20</sup>. Bij een aanvraag voor

---

<sup>15</sup> Interviewresultaat.

<sup>16</sup> Het gaat om tijdelijke subsidiemaatregelen die zijn ondergebracht bij de Regeling Subsidies AWBZ en Ziekenfondswet. Deze subsidie had toen ook al "tot doel de therapeutische waarde en de doelmatigheid van de behandeling in de praktijk te onderzoeken terwijl tegelijkertijd de betreffende patiënten kunnen worden behandeld met het enig voor deze ziekte beschikbare middel" (CVZ 27024247 def. versie Kostenprognose van agalsidase a en  $\beta$  (Fabrazyme<sup>®</sup> en Replagal<sup>®</sup>)). Later kwam laronidase eveneens in aanmerking voor deze subsidieregeling. Bij het aflopen van deze subsidieregelingen (op 31 december 2005 voor laronidase en op 31 december 2006 voor agalsidase a en  $\beta$ ) zijn deze middelen voorwaardelijk opgenomen in de beleidsregel.

<sup>17</sup> In eerste instantie was dit nacalculatiepercentage overigens 95% maar de minister besloot om het met terugwerkende kracht vanaf 1 januari 2006 te verhogen naar 100%.

<sup>18</sup> NZa (2006-2010) Beleidsregel C1-892/-952/-986/-1043/-1061/-1133/CU-2000: Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen. NZa, Utrecht.

CVZ (2006) Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

<sup>19</sup> En/of een algemeen aanvaarde medische indicatie die niet vaak voorkomt (1 op de 150000 inwoners), waar nog geen alternatieve behandeling voor is en waarvan voor die indicatie de werkzaamheid wetenschappelijk is onderbouwd.

<sup>20</sup> Mocht een medicijn wel als weesgeneesmiddel aangewezen zijn, maar niet slechts in UMC's worden voorgeschreven dan kan het wellicht in aanmerking komen voor de Beleidsregel Dure geneesmiddelen als aan de voorwaarden van deze beleidsregel kan

opname van een weesgeneesmiddel op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen moeten dus altijd één of meerdere UMC's betrokken zijn. Een belangrijke voorwaarde is verder dat de uitgaven aan dat weesgeneesmiddel op basis van geprognosticeerde kosten hoger zijn dan de financiële grens van 5% van de gemiddelde geneesmiddeluitgaven van de academische ziekenhuizen<sup>21</sup>. Dit komt neer op minimaal 600000 euro per jaar<sup>22</sup>.

Kortom, het gaat bij zeldzame aandoeningen om ernstige aandoeningen waarvoor een grote onbeantwoorde medische behoefte bestaat. Tegelijkertijd zijn de geneesmiddelen die in deze behoeften voorzien duur; individueel maar in toenemende mate ook op macroniveau. Bij registratie zijn geneesmiddelen omgeven door onzekerheden: wat is de doeltreffende toepassing? Voor welke subpopulaties werkt het het best? De behoefte bestaat echter om een geneesmiddel snel te introduceren maar tegelijkertijd moeten de kosten wel worden beheerst. De Beleidsregel Weesgeneesmiddelen is in het leven geroepen om de druk op het academische ziekenhuisbudget te verminderen. Aan dit voornemen is toen wel de voorwaarde gesteld dat men verantwoordelijk is om de praktijkervaring te monitoren in de vorm van uitkomstenonderzoek. Dit onderzoek, en de beoordeling van het onderzoek, is complex.

Eén van de belangrijkste redenen voor het instellen van een aparte beleidsregel was het gebrek aan data voor de beoordeling van bijvoorbeeld de therapeutische waarde. De opname van de weesgeneesmiddelen op de beleidsregel is in eerste instantie slechts tijdelijk. Na vier jaar<sup>23</sup> vindt een hernieuwde beoordeling plaats waarbij de therapeutische waarde, het feitelijke kostenbeslag en de doelmatigheid van het geneesmiddel moeten worden aangetoond. Mocht een weesgeneesmiddel aan die eisen voldoen dan wordt besloten tot een continuering van de plaatsing van het medicijn op de stofnamenlijst van de beleidsregel. De beleidsregel kan dan ook worden beschouwd als een soort regeling voor voorlopige vergoeding<sup>24</sup>. Wanneer is besloten de voorlopige plaatsing te verlengen dan behoudt de NZa zich het recht voor om op elk moment opnieuw een advies aan het CVZ te vragen over een geneesmiddel<sup>25</sup>. De komende paragrafen gaan dieper in op het doelmatigheidsonderzoek en de procedures voor opname op de beleidsregels.

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de weesgeneesmiddelen die zijn geplaatst op de beleidsregels. Het CVZ verwacht binnenkort weer nieuwe weesgeneesmiddelen te kunnen plaatsen op de beleidsregels.

---

worden voldaan. Dit geldt bijvoorbeeld voor azacitidine (Vidaza). In uitzonderlijke gevallen is het wel mogelijk dat de behandeling wordt gedelegeerd naar niet-universitaire ziekenhuizen, maar dan moet het betrokken UMC de kosten declareren via de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen en onderling verrekenen.

<sup>21</sup> Overigens geldt deze 5% niet alleen voor de totale geneesmiddelenuitgaven van alle UMC's maar ook op instellingsniveau, d.w.z. een UMC krijgt een weesgeneesmiddel pas bekostigd als de kostendrempel binnen het UMC ook wordt gehaald.

<sup>22</sup> NZa (2010) Beleidsregel BR/CU-2000 Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen. NZa, Utrecht.

<sup>23</sup> Oorspronkelijk besloeg deze termijn drie jaar. In sectie 2.5.2 wordt meer gezegd over de redenen voor de verlenging.

<sup>24</sup> Het systeem wordt ook vaak aangeduid met de term "Coverage with Evidence Development (CED)".

<sup>25</sup> Het ligt in dat geval voor de hand dat de NZa het CVZ wederom verzoekt de herbeoordeling uit te voeren.

**Tabel 1.1: weesgeneesmiddelen op de beleidsregels (per 15 mei 2011).**

datum plaatsing beleidsregel (T=0)	stofnaam	Merksnaam	ziekte	bedrijf	betrokken arts-onderzoekers	betrokken patiëntenorganisaties
	laronidase	Aldurazyme	mucopolysaccharidose I	Genzyme	Erasmus MC, AMC (UMCU alleen bij de review)	VKS
26-02-'07	alglucosidase alfa	Myozyme	ziekte van Pompe	Genzyme	Erasmus MC	VSN, IPA
25-06-'07	agalsidase alfa	Replagal	ziekte van Fabry	Shire (vroeger TKT Europe AB)	AMC	FSIGN
25-06-'07	agalsidase beta	Fabrazyme	ziekte van Fabry	Genzyme	AMC	FSIGN
25-06-'07	galsulfase	Naglazyme	mucopolysaccharidose VI	Biomarin	Erasmus MC	VKS
25-06-'07	idursulfase	Elaprased	ziekte van Hunter/MPS II	Shire	Erasmus MC	VKS
07-01-'08	clofarabine	Evoltra	acute lymfatische leukemie in kinderen	Genzyme (Bioenvision)	Erasmus MC	NFK, VOKK
16-06-'08	eculizumab	Soliris	paroxismale nachtelijke hemoglobinurie	Alexion	UMC Nijmegen	Stichting AA PNH contactgroep
15-12-'08	temsirolimus*	Torisel	gemetastaseerd niercelcarcinoom	Wyeth/Pfizer	iMTA/IKC	NFK, Vereniging Waterloop
15-12-'09	azacitidine*	Vidaza	myelodysplastisch syndroom (MDS)	Celgene	HOVON, iMTA, 4 integrale kankercentra	NFK, onbekend
15-07-'10	trabectedin	Yondelis	Weke delen sarcoom	PharmaMar	LUMC	NFK
08-02-'11	canakinumab	Ilaris	cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)	Novartis Europharm Ltd.	onbekend	onbekend
in aanvraag	histamine dihydrochloride	Ceplene	Acute myeloïde leukemie AML	EpiCept GmbH	n.v.t.	NFK, Stichting contactgroep leukemie
aanvraag afgewezen	icatibant – acetate	Firazyr	Acuut erfelijk angio-oedeem	Shire (Jerini AG)	AMC	Vereniging HAE-QE
aanvraag afgewezen	plerixafor	Mozobil	progenitorcellen voorafgaand aan stamceltransplantatie	Genzyme	VUMC (e.a. stamcelcentra)	Contactgroep stamceltransplantaties

\* = twee weesgeneesmiddelen staan op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen<sup>26</sup>.  
VKS: Vereniging Volwassenen Kinderen en Stofwisselingsziekten; VSN: Vereniging Spierziekten Nederland; IPA: International Pompe Association; FSIGN: Fabry Support & Informatie Groep Nederland; VOKK: Vereniging voor Ouders van Kinderen met Kanker; Vereniging HAE-QE: Vereniging voor Hereditair Angio-oedeem en Quincke's oedeem. Indien er 'onbekend' staat dan betekent dat niet dat er geen patiëntenorganisatie bekend is voor de aandoening maar dan is het onbekend of die organisatie betrokken is bij het uitkomstenonderzoek.

### 1.3 Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen

In de Beleidsregels Dure en Weesgeneesmiddelen van de NZa staat dat een aanvraag voor voorlopige plaatsing op de beleidsregel gepaard moet gaan met gegevens over de therapeutische meerwaarde van het geneesmiddel, een minimaal kostenbeslag op basis van een kostenprognose en een vraagstelling voor doelmatigheidsonderzoek. Na een periode van vier jaar wordt gekeken naar het feitelijke kostenbeslag en "de vraag of opname van het [dure of] weesgeneesmiddel met het oog op de therapeutische waarde en de doelmatigheid nog steeds in het belang van de volksgezondheid is." <sup>27</sup> De tijdelijke opname van een weesgeneesmiddel is dus duidelijk gekoppeld aan de onderzoeksverplichting die erop gericht is meer data te genereren over de therapeutische waarde, kostenbeslag en doelmatigheid.

Bij de aanvraag moet het volgende worden aangeleverd<sup>28</sup>:

- Gegevens ter bepaling van de therapeutische waarde: deze wordt gemeten aan de hand van de zes criteria die het CVZ ook toepast op andere geneesmiddelen, te weten: werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Veel van de gegevens zijn afkomstig uit klinische studies. Voor de bepaling van de klinische meer- of minderwaarde wordt een vergelijking gemaakt met de gebruikelijke behandeling, indien beschikbaar. Deze hoeft niet per se medicamenteus van aard te zijn<sup>29</sup>.
- De kostenprognose: de CFH (Commissie Farmaceutische Hulp) schat de totale kosten op basis van schattingen van de patiëntenpopulatie, dosering, behandelduur en -frequentie en de prijs van het geneesmiddel. Er wordt gebruikgemaakt van onderbouwde schattingen door de beroepsgroep, epidemiologische gegevens voor de aandoening, gebruikersgegevens uit het buitenland, verwachtingen omtrent off-labelgebruik, etc.
- Een plan van aanpak voor het doelmatigheidsonderzoek: de doelmatigheid zelf kan vaak niet worden vastgesteld vlak na registratie van het geneesmiddel vanwege zijn nieuwe en innovatieve karakter en een gebrek aan data. Daarom is het in de aanvraag slechts nodig een beschrijving op te stellen van het doelmatigheidsonderzoek dat na de termijn van vier jaar

<sup>26</sup> Twee weesgeneesmiddelen zijn opgenomen op de Beleidsregel dure geneesmiddelen. Het kan zijn dat weesgeneesmiddelen in meer dan één of twee centra worden voorgeschreven waardoor het minimale kostenbeslag per ziekenhuis zoals die is vastgelegd in de beleidsregel, niet wordt gehaald. Het kan ook komen omdat de patiëntenpopulatie vooral in perifere ziekenhuizen te vinden is. Zo wordt de uitbehandelde, oudere kankerpatiënt met myelodysplastisch syndroom niet geconcentreerd behandeld in academische ziekenhuizen.

<sup>27</sup> NZa (2010) Beleidsregel BR/CU-2000 Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen. NZa, Utrecht.

<sup>28</sup> CVZ (2006) Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen

<sup>29</sup> Bij zeldzame aandoeningen is er meestal geen gebruikelijke, medicamenteuze behandeling voor handen. Niet-medicamenteuze, palliatieve behandelingen mogen daarom ook worden meegenomen als 'best mogelijke ondersteunende zorg'.

wel de benodigde gegevens oplevert. Het plan van aanpak bevat in ieder geval de volgende onderdelen:

- definitie te bestuderen patiëntenpopulatie
- vergelijkende behandeling
- de manier van dataverzameling en de te gebruiken bronnen (hierbij hoort ook een gedegen inventarisatie van gepland of in uitvoering zijnd (internationaal) onderzoek en registers)
- de voorgenomen manier van data-analyse (klinische en patiëntgebonden uitkomstmaten)
- de te bestuderen tijdshorizon
- overige randvoorwaarden en knelpunten

Na vier jaar wordt het weesgeneesmiddel opnieuw beoordeeld. Bij de herbeoordeling moeten de volgende aspecten worden betrokken<sup>30</sup>:

- Het feitelijke kostenbeslag: in het derde jaar<sup>31</sup> moet per individueel academisch ziekenhuis voor minimaal 600000 euro netto inkoopkosten gerealiseerd zijn. Het kostenbeslag wordt getoetst door het CVZ (aan de hand van incidentie/prevalentie en gemiddelde behandelkosten) en geldt als een absolute voorwaarde. Als een duur of weesgeneesmiddel hier niet aan voldoet dan hoeven de andere twee aspecten niet meer te worden onderzocht. Het kostenbeslag moet grondig worden onderbouwd met gegevens over het feitelijke aantal behandelde patiënten, dosering, duur van de behandeling en kosten. Medische richtlijnen fungeren onder andere als bron.
- De actuele therapeutische waarde: aan de hand van de nieuwe gegevens afkomstig uit klinische trials kan een nieuwe uitspraak worden gedaan over de therapeutische (meer)waarde. De zes criteria zoals hierboven beschreven zijn wederom leidend. Er moet expliciet aandacht worden besteed aan ontwikkelingen op het gebied van de standaard- of gebruikelijke behandeling.
- De doelmatigheid van het geneesmiddel in de praktijk (uitkomstenonderzoek). De aanvrager en het CVZ zijn het op T=0 eens geworden over de ideale aanpak van en vraagstelling voor het onderzoek<sup>32</sup>. Het CVZ zal dan ook deze vraagstelling als basis gebruiken voor de beoordeling van het uitkomstenonderzoek. Het uitkomstenonderzoek levert uitspraken op over 1) de doelmatigheid uitgedrukt in kosten per QALY (Quality-adjusted life years) en/of in kosten per gewonnen levensjaar, ten opzichte van de standaardbehandeling (dit noemt men de incrementele kosteneffectiviteit); 2) doeltreffende toepassing, "gedefinieerd als het gebruik van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk bij een omschreven groep patiënten, waarbij het geneesmiddel een therapeutische waarde heeft die aantoonbaar groter is dan die van reeds beschikbare behandel mogelijkheden."<sup>33</sup>

De aanvragende partij is verantwoordelijk voor het indienen van de benodigde data bij het CVZ. Het CVZ heeft vervolgens maximaal drie maanden de tijd om een advies uit te brengen over het doelmatigheidsonderzoek<sup>34</sup>. De NZa zal dit

---

<sup>30</sup> CVZ (2010) Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

<sup>31</sup> Er is gekozen voor het derde jaar omdat kalenderjaar en jaar van plaatsing meestal niet synchroon vallen. Er wordt vanuit gegaan dat op T=4 de gegevens over het derde jaar volledig bekend zijn.

<sup>32</sup> Dit houdt overigens niet gelijk een onontkoombaar commitment in om de suggesties van het CVZ op te nemen in het uiteindelijke plan van aanpak van het onderzoek of om de studie daadwerkelijk volgens dat plan uit te voeren.

<sup>33</sup> CVZ (2010) Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

<sup>34</sup> Standaard duurt de procedure twee maanden, maar er is een mogelijkheid voor een klokstop ingebouwd als er meer gegevens gewenst zijn.

advies meenemen in haar uiteindelijke besluit om een duur of weesgeneesmiddel al dan niet (voorlopig) te handhaven op de beleidsregel. Dit besluitvormingstraject kan enkele maanden in beslag nemen<sup>35</sup>. De hierna volgende paragrafen gaan verder in op de procedures over opname op de beleidsregels.

#### **Uitkomstenonderzoek: methoden in het kort**

De bepaling van de doelmatigheid vindt plaats door het verzamelen gegevens over kosten en effecten van een geneesmiddel in een empirische, patiëntgebonden studie. Omdat de herbeoordeling al na vier jaar plaatsvindt, is een extrapolatie in tijd (of op andere manieren) nodig om de kosteneffectiviteitsratio representatief te maken. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van kosteneffectiviteitsmodellen, zoals beslisbomen (mogelijke klinische eindtoestanden gekoppeld aan kansen) en Markov-modellen (klinische toestanden met kansen die door de tijd heen in waarde kunnen veranderen).

Het verzamelen van de kostengegevens vindt plaats vanuit een breder maatschappelijk perspectief: directe en indirecte kosten worden meegenomen voor zowel de gezondheidszorg als de maatschappij als geheel. Dit betekent dat niet alleen de prijzen en omzetcijfers van een geneesmiddel belangrijk zijn maar ook inzicht in bijvoorbeeld het werkzame leven van patiënten. Deze gegevens kunnen worden verzameld door gebruik te maken van dagboeken, interviews of vragenlijsten. Daarnaast kunnen databanken van artsen, zorgregistraties en arbeidsregistraties behulpzaam zijn.

Voor de effecten moeten gegevens over primaire en intermediaire/zachte eindpunten worden meegenomen. Als bronnen hiervoor kunnen lopende klinische trials, patiëntenregistries, patiëntstatussen en prospectieve observationele studies dienen. Overigens geldt dat effecten voor het grootste deel worden gemeten in de kliniek. Het is belangrijk dat het onderzoek naar effectiviteit, dat gestart is in klinische trials, wordt voorgezet in de dagelijkse klinische praktijk omdat effectiviteit in de dynamiek van klinisch handelen anders is, bijvoorbeeld door voortschrijdend inzicht en off-labelgebruik. Bovendien zijn patiënten in klinische trials streng geselecteerd; ze hebben bijvoorbeeld geen andere ziekten waardoor de effectiviteit van een geneesmiddel potentieel groter is. Vooral voor de effectkant van de analyse geldt dat sommige onderdelen niet eenvoudig te achterhalen zijn bij (ontwikkeling van) een behandeling voor een zeldzame aandoening omdat er vaak zo weinig gegevens zijn over de aandoening (prevalentie, natuurlijk verloop, primaire en secundaire uitkomstmaten, kwaliteit van leven, etc.).

Als de kosteneffectiviteit wordt uitgedrukt in QALY's (quality-adjusted life years) dan heet dat een onderdeel van de utiliteitsanalyse (KUA). Een QALY is een gewonnen levensjaar gewogen naar kwaliteit van leven, waarbij een jaar in volmaakte gezondheid een weefactor 1 heeft en de dood een 0. Voor een breed scala aan invaliderende situaties, zoals gebonden zijn aan een rolstoel of de noodzakelijkheid van beademing, geldt een weefactor tussen 0 en 1. Het gaat dan om het bepalen van de kwaliteit van leven. Dit vindt doorgaans plaats aan de hand van patiëntgerapporteerde uitkomsten die verzameld worden in gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijsten, zoals de EQ-5D. vanuit de hoek van de patiënten(organisaties) wordt de roep om patiëntgerapporteerde

<sup>35</sup> Volgens de laatste aanpassing aan de beleidsregels mag er tussen T=4 en het finale besluit van de NZa zes maanden verlopen, waarvan CVZ er vier mag opmaken en NZa twee. NZa (2011) Beleidsregel BR/CU-2018 Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen. NZa, Utrecht.

kwaliteit van leven mee te nemen in registratie- en vergoedingsbeslissingen steeds groter<sup>36</sup>.

Voor de doeltreffende toepassing moet een database worden gecreëerd met daarin patiëntenkarakteristieken, geneesmiddelenkarakteristieken, effectiviteit en bijwerkingen, kwaliteit van leven-gegevens en kostengegevens. Die gegevens kunnen worden verzameld in patiëntenregistries (prospectief, retrospectief en natural history), naturalistische of pragmatische gerandomiseerde studies of gerandomiseerde klinische studies.

#### 1.4 Procedure plaatsing op Beleidsregel Weesgeneesmiddelen

De procedure van de beoordeling ten behoeve van de voorlopige toelating van een geneesmiddel doorloopt drie fasen: het voortraject, de beoordeling door de CFH en de bestuurlijke besluitvorming.

##### *Voortraject*

Tijdens het samenstellen van de vraagstelling voor het doelmatigheidsonderzoek kunnen belanghebbenden wetenschappelijk advies inwinnen bij het CVZ. Zij kunnen bijvoorbeeld informatie opvragen of uitgangspunten bediscussieren die helpen bij de invulling van het plan van aanpak.

Vervolgens dient de aanvragende partij een proefdossier te overleggen dat wordt besproken tijdens een vooroverleg. Het doel van een dergelijk vooroverleg is om "zo snel en efficiënt mogelijk te komen tot een compleet dossier van voldoende kwaliteit voor een beoordeling"<sup>37</sup>. Het CVZ stelt een verslag op van het vooroverleg.

Het is van belang dat de aanvrager in het proefdossier duidelijk maakt dat hij het geneesmiddel in aanmerking wenst te laten komen voor de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen.

Fase		Termijnen
Voortraject	Wetenschappelijk advies	
	Indienen proefdossier	
	↓	2 weken
	Vooroverleg	
	↓	2 weken
	Verslag vooroverleg	

Het verzoek tot opname van een duur of weesgeneesmiddel in de beleidsregels moet worden gedaan door een direct belanghebbende in de zin van de Wet marktordening gezondheidszorg (Wmg). Dit is een partij die op grond van de Wmg een verzoek kan indienen bij de NZa<sup>38</sup>. In de praktijk vindt de indiening plaats via twee aanvragers: de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) voor de dure geneesmiddelen en de Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) voor de weesgeneesmiddelen. De NZa vraagt vervolgens het CVZ om advies te geven over de vraagstelling doelmatigheidsonderzoek, therapeutische waarde en de kostenprognose. De aanvrager heeft formeel de

<sup>36</sup> Dit werd onder andere duidelijk gedurende The Meeting, Optimal role of patient organisations in drug development, March 24th 2011, De Rode Hoed, Amsterdam, Nederland.

<sup>37</sup> CVZ (2006) Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

<sup>38</sup> Het gaat dan om de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), de Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), de Orde van Medisch Specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), VWS, het CVZ en het secretariaat van de NZa.



verantwoordelijkheid voor het (laten) uitvoeren van het uiteindelijke doelmatigheidsonderzoek.

#### *Beoordelingsfase CVZ/CFH*

De definitieve versie wordt vervolgens door de aanvrager aan het CVZ verstuurd. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) wordt vervolgens ingeschakeld voor de beoordeling van het dossier. Het CVZ streeft naar een voltooiing van de beoordeling binnen twee maanden. Het schema hieronder presenteert een ideale tijdas. Die as wordt in de praktijk slechts hoogst zelden gerealiseerd, omdat tijdens de commentaarronde een klokstop kan worden afgekondigd.

Fase	Maand	
Beoordelingsfase	Indiening dossier bij CVZ	0
	NZa verzoekt CVZ om beoordeling	0
	Secretariaat CFH stelt beoordelingsrapport op	1
	4 <sup>e</sup> maandag van de maand: CFH-vergadering: bespreken conceptrapport	1
	Laatste week van de maand: secretariaat verwerkt commentaar en stuurt rapport naar belanghebbenden	1
	Commentaarronde <sup>39</sup>	2
	Secretariaat verwerkt commentaar consultatie in nieuwe versie rapport	2
	4 <sup>e</sup> maandag van de maand: CFH-vergadering: bespreken rapport	2
	Definitieve rapport naar NZa	2

#### *Bestuurlijke besluitvorming CVZ*

Het CVZ-bestuur neemt meestal het advies van de CFH over en biedt het aan als CVZ-advies aan de NZa. Doorgaans delegeert het CVZ-bestuur dit aan zijn voorzitter maar die kan in bijzondere gevallen besluiten toch de mening van het volledige college te vragen. Ook het college zelf kan vragen om het bespreken van het advies. Mocht dit nodig worden geacht dan kan het college een bestuurlijk traject starten waarbij plaats is voor inspraak van de aanvrager en andere belanghebbenden.

### **1.5 ZonMw-programma Dure en Weesgeneesmiddelen**

Met het instellen van de (aangepaste) beleidsregels Dure en Weesgeneesmiddelen in 2006 kwam de vraag naar voren wie verantwoordelijk was voor het uitvoeren en financieren van het uitkomstenonderzoek. De formele verantwoordelijkheid ligt, zoals hierboven al gemeld, bij de aanvragende partij. In veel gevallen zijn dit de NFU en de NVZ.

De aanvragende partijen en de bedrijven hebben al tijdens het opstellen van de beleidsregels aangegeven dat ze over weinig middelen beschikken om dergelijk onderzoek te financieren. Het ministerie van VWS wilde in de financiering tegemoet komen en heeft daarom ZonMw gevraagd een programma op te zetten om antwoord te kunnen geven op vragen die leven in het kader van de

<sup>39</sup> De partijen die worden aangeschreven, zijn de organisaties die vertegenwoordigd zijn in de commissie Cure Instellingen van de NZa (in de praktijk alleen de verzekeraars via ZN; zij hebben zich echter sinds 2009 in toenemende mate onttrokken aan de becommentariëring, enkele uitzonderingen daargelaten), andere belanghebbende organisaties van patiënten, behandelaren en de fabrikant.

besluitvorming over deze geneesmiddelen. Het resultaat is het programma Dure en Weesgeneesmiddelen<sup>40</sup>.

Binnen dit programma wordt onderzoek gesubsidieerd waarvan de resultaten bijdragen aan de beantwoording van de vraagstelling van het uitkomstenonderzoek. Dit aanvullende onderzoek kan betrekking hebben op de effectiviteit of veiligheid van het middel, maar ook op andere aspecten zoals directe medische kosten (van bijvoorbeeld bijwerkingen) of de waardering die patiënten hebben voor de behandeling. Het onderzoek komt alleen in aanmerking als het redelijkerwijs niet kan worden gefinancierd en uitgevoerd door de aanvrager of de fabrikant. Dit laatste is een aanscherping ten opzichte van de oorspronkelijke programmatekst, wat het resultaat is van de evaluatie van de eerste subsidieronde door VWS en ZonMw zelf. Financiering uit het programma is expliciet voorbehouden aan onderzoeksprojecten die een publiek belang dienen en die niet worden opgepakt door (markt)partijen. Het gaat dan bijvoorbeeld om onderzoeksprojecten die niet relevant zijn voor wat het CVZ uiteindelijk wil weten (en dus voor de fabrikant) maar wel voor de beroepsgroep. Onderzoek ten behoeve van het beantwoorden van de vraagstelling doelmatigheid wordt niet gefinancierd uit dit programma omdat dit primair de verantwoordelijkheid is van de aanvrager (in de praktijk meestal de fabrikant). Een uitzondering kan worden gemaakt als een (deel van) het onderzoek naar doelmatigheid niet wordt getrokken door de fabrikant maar door de beroepsgroep. Voor alle ZonMw-projecten in dit programma geldt overigens een verplichting tot co-financiering van 50% door fabrikant of beroepsgroep.

Een belangrijk aandachtspunt voor de betrokkenen van dit programma is dat de projecten binnen een afzienbare termijn, en bij voorkeur voor de herbeoordeling van de dossiers, resultaten opleveren. In dat kader wordt ook gestreefd naar het zo snel mogelijk signaleren van weesgeneesmiddelen die op de beleidsregel komen en een snelle indiening van een onderzoeksvoorstel.

## **1.6 Procedure herbeoordeling weesgeneesmiddelen**

Vier jaar na de plaatsing van een weesgeneesmiddel op de stofnamenlijst van de beleidsregel moet de NZa een beslissing nemen over een verlenging. De NZa baseert haar beslissing op de herbeoordeling van het weesgeneesmiddel door het CVZ. De criteria die het CVZ bij deze herbeoordeling hanteert, zijn reeds beschreven in sectie 1.3.

De aanvragende partij die op T=0 het verzoek tot tijdelijke opname op de beleidsregel heeft ingediend, is verantwoordelijk voor het op T=4 indienen van het verzoek tot herbeoordeling bij de NZa. De NZa verzoekt vervolgens het CVZ om een herbeoordeling aan de hand van de afgesproken criteria. De procedure voor de herbeoordeling wordt hieronder beschreven<sup>41</sup>.

---

<sup>40</sup> Het ZonMw-programma Dure- en Weesgeneesmiddelen (DG) "biedt de mogelijkheid om relevant onderzoek te financieren op het gebied van doelmatigheid en doeltreffende inzet van dure- of weesgeneesmiddelen". Naast dit programma bestaat er een programma HTA methodologie dat zich met name richt op methodologieontwikkeling. Beide programma's vallen samen onder het onderwerp Doelmatigheidsonderzoek farmacotherapie. Projecten hebben doorgaans een looptijd van drie maanden. Er zijn ongeveer twee subsidierondes per jaar die worden beoordeeld door een programmacommissie. In die commissie zitten apothekers, artsen (internist, oncoloog), epidemiologen, gezondheidswetenschappers, etc. Opdrachtgever VWS en het CVZ (levert inhoudelijk input) zijn betrokken als waarnemers.

<sup>41</sup> CVZ (2010) Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

### *Voortraject*

Analoog aan het voortraject bij de beoordeling voor voorlopige opname (zie sectie 1.4) vindt bij de herbeoordeling eveneens een vooroverleg plaats. Dezelfde reden geldt ook hier, namelijk het zo efficiënt mogelijk komen tot een compleet dossier. Het vooroverleg moet omstreeks drie maanden voor het moment van definitieve indiening plaatsvinden. Vertegenwoordigers van de fabrikant, uitvoerder van het uitkomstenonderzoek en de medische beroepsgroep moeten aanwezig zijn tijdens het overleg.

Fase	Termijnen
Voortraject	
Indienen proefdossier	
↓	
Vooroverleg	2 weken
↓	
Verslag vooroverleg	2 weken

### *Beoordelingsfase CVZ/CFH*

Deze fase doorloopt dezelfde stappen en termijnen als bij de beoordeling voor T=0 (zie sectie 1.4).

Fase	Maand
Beoordelingsfase	
Indiening dossier bij CVZ en NZa	0
NZa verzoekt CVZ om beoordeling	0
Secretariaat CFH stelt beoordelingsrapport op	1
4 <sup>e</sup> maandag van de maand: CFH- vergadering: bespreken rapport	1
Laatste week van de maand: secretariaat verwerkt commentaar en stuurt rapport naar belanghebbenden	1
Commentaarronde (reactietijd: 7-10 dagen <sup>42</sup> )	2
Secretariaat verwerkt commentaar consultatie in nieuwe versie rapport	2
4 <sup>e</sup> maandag van de maand: CFH- vergadering: bespreken rapport	2
Definitief rapport naar NZa	2

### *Bestuurlijke besluitvorming CVZ*

De voorzitter van de Raad van Bestuur (RvB) van het CVZ weegt af of de beoordeling van de CFH moet worden besproken in de Raad van Bestuur van het CVZ. De voorzitter is bevoegd om namens de RvB een uiteindelijk oordeel richting de NZa te doen uitgaan. Dit ligt voor de hand wanneer een geneesmiddel ruimschoots aan de gestelde criteria voldoet (advies: continueren), of juist in gebreke blijft op het gebied van het kostenbeslag, de therapeutische waarde of de onderbouwing van doelmatigheid van een geneesmiddel (advies: van de beleidsregel afhalen). Tabel 1.2 geeft een overzicht van mogelijke situaties die zich kunnen voordoen bij de herbeoordeling en de gevolgen voor het CVZ-advies richting de NZa.

<sup>42</sup> Als een partij aangeeft meer tijd nodig te hebben voor de reactie dan kan een klokstop worden ingesteld van maximaal één maand. Dezelfde partijen worden hier aangeschreven als bij de commentaarronde bij de beoordeling op T=0.

### *Besluitvorming NZa*

De NZa verwacht dat het CVZ met een 'binair' advies komt: of wel of niet opnemen. Vervolgens bereiden ambtenaren van de NZa een notitie voor die wordt besproken in de vergadering van de Raad van Bestuur van de NZa, alwaar een besluit wordt genomen. Tegen dit besluit is pas beroep mogelijk zodra er een tariefconsequentie is, namelijk als een ziekenhuis merkt dat zij in de nacalculatie van het jaar erop niet wordt gecompenseerd voor het dure of weesgeneesmiddel waarvan het NZa-bestuur had besloten het niet op te nemen op de stofnamenlijst van de beleidsregel. Overigens heeft de NZa voor een tweetal dure geneesmiddelen al enkele verzoeken gehad of het dossier later dan T=4 ingeleverd mag worden, maar zij heeft deze afgewezen.

**Tabel 1.2: uitkomsten van de besluitvorming als gevolg van verschillende invullingen van criteria.**

Invulling criteria	Gevolg
Geen dossier ingediend op T=4 Onvoldoende data in dossier <sup>43</sup> Kostendrempel niet gehaald	Mededeling van de CFH dat zij niet kan adviseren en negatief advies richting NZa
Kostendrempel wel gehaald maar therapeutische minderwaarde (dus geen gelijkwaardige therapeutische waarde of therapeutische meerwaarde)	Negatief advies richting NZa (waarschijnlijk niet besproken door RvB van het CVZ)
Kostendrempel gehaald, therapeutische meerwaarde, maar onvoldoende onderbouwde doelmatigheid of onvoldoende doelmatigheid	Negatief advies richting Nza (waarschijnlijk niet besproken door RvB van het CVZ)
Kostendrempel gehaald, therapeutische meerwaarde, voldoende onderbouwde doelmatigheidsdata, maar onzekerheid over doelmatigheid	Discussie in RvB en waarschijnlijk advies van Advies Commissie Pakket
Kostendrempel gehaald, therapeutische meerwaarde, voldoende onderbouwde doelmatigheidsdata, voldoende doelmatigheid	Positief advies richting Nza (waarschijnlijk niet besproken door RvB van het CVZ)

### *Advies Commissie Pakket*

Als er discussie is over de doelmatigheid van een geneesmiddel dan zullen andere aspecten een rol gaan spelen, zoals de mate van onzekerheid rond de kosteneffectiviteit en de hoogte van de ziektelast. In dat geval zal de voorzitter besluiten om de beoordeling van de CFH te behandelen in de RvB. De CFH beoordeelt het dossier op farmacotherapeutische waarde maar uiteindelijk moet het CVZ beoordelen of de opname van het geneesmiddel op de beleidsregel in het belang van de volksgezondheid is. Daar kunnen allerlei maatschappelijke en bestuurlijke belangen een rol spelen die door de RvB moeten worden afgewogen. Indien relevante maatschappelijke argumenten in het advies moeten worden meegenomen dan zal de RvB de Advies Commissie Pakket (ACP) om een mening vragen.

<sup>43</sup> Een aantal respondenten geeft aan dat ten tijde van de publicatie over de procedure van de beoordeling intramurale geneesmiddelen in 2006 het hen niet duidelijk was dat het niet op tijd inleveren van data bij de herbeoordeling zou leiden tot een direct negatief advies.

De ACP is in het leven geroepen om de 'assessment' los te koppelen van de 'appraisal'<sup>44,45</sup>. De CFH voert de assessment uit en concentreert zich op farmacotechnische en farmaco-economische aspecten van een geneesmiddel. De ACP voert een appraisal uit waarbij verschillende aspecten worden gewogen<sup>46</sup>. De belangrijkste aspecten zijn de vier pakketprincipes van het CVZ: kosteneffectiviteit, effectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Noodzakelijkheid wordt geoperationaliseerd als de ziektelast. De weging van kosteneffectiviteit en ziektelast is bediscussieerd in het RVZ [Raad voor de Volksgezondheid en Zorg]-rapport Zinnige en Duurzame Zorg<sup>47</sup> waarbij de maximale kosten per QALY kan variëren van 10000 tot 80000 euro, afhankelijk van de ziektelast<sup>48</sup>. Grotere effectiviteit en uitvoerbaarheid zorgen ervoor dat de kosteneffectiviteit in de weging minder zwaar meetelt. Naast de vier pakketprincipes kunnen nog andere aspecten een rol spelen. De zeldzaamheid van een aandoening is één van de aspecten, die in de twee RVZ rapporten verder worden uitgewerkt.

De CVZ-achtergrondstudie Het pakketprincipe kosteneffectiviteit<sup>49</sup> zegt hier het volgende over: "Doordat de omzet van geneesmiddelen voor deze groep per definitie laag is, is de prijs per patiënt van nieuw ontwikkelde medicatie vaak hoog. De RVZ stelt bijvoorbeeld dat: '[patiënten] niet de dupe mogen worden van het feit dat de aandoening, ziekte of handicap die zij hebben sporadisch voorkomt...'<sup>50</sup>. Met andere woorden: patiënten met veel voorkomende ziektebeelden zijn solidair met patiënten met zeldzame ziektebeelden. Een hoge ziektelast en zeldzaamheid van de aandoening geven dus aanleiding om te overwegen meer kosten per QALY te accepteren dan anders het geval was geweest"<sup>51</sup>. Het criterium zeldzaamheid kan de eis van kosteneffectiviteit dus milder maken.

Het CVZ-rapport wijst op de argumenten voor een uitzonderingspositie van zeldzame aandoeningen, zoals een breed maatschappelijk draagvlak, de lage budgetimpact, de hoge ziektelast, en herkenbare slachtoffers bij onthouding van zorg. Het rapport wijst ook op een belangrijke discussie die vooral in Groot-Brittannië is geïnitieerd door gezondheidseconomen die stellen dat er geen

---

<sup>44</sup> RVZ (2006) Zinnige en duurzame zorg, RVZ, Den Haag.

<sup>45</sup> Dit is internationaal de trend.

<sup>46</sup> Busschbach, J.J. van en G.O. Delwel (2010) Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. CVZ, Diemen.

<sup>47</sup> RVZ (2006) Zinnige en duurzame zorg, RVZ, Den Haag.

<sup>48</sup> Overigens heeft de minister expliciet geen bovengrens aan de kosten per QALY gesteld. De voorstellen rond de financiële grens uit het RVZ-rapport zijn niet verder ontwikkeld. CVZ heeft de RVZ rapporten wel gebruikt als basis voor het uitwerken van de appraisal fase voor de ACP. Het genoemde CVZ-rapport noemt het zelfs complex om een dergelijke bovengrens te stellen vanwege andere (pakket)principes die een rol spelen, mogelijk strategisch gedrag van fabrikanten die hun vraagprijs afstemmen op de maximale kostengrens, en de praktische en theoretische onmogelijkheid om een uitspraak te ontlokken van het publiek over de aanvaardbare hoogte van de kostengrens. Het CVZ-rapport stelt dat de NICE wel een harde kostendrempel formuleert maar dat ook daar variatie mogelijk is als gevolg van ziektelast en dat de NICE in de praktijk soms veel hogere kosten per QALY accepteert (Devlin, N. & D. Parkin (2004) Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Economics*; 13(5): 437-52). Blijkbaar spelen daar dus ook andere criteria een rol dan alleen de kosteneffectiviteit.

<sup>49</sup> Busschbach, J.J. van & G.O. Delwel (2010) Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. CVZ, Diemen.

<sup>50</sup> RVZ (2007) Rechtvaardige en duurzame zorg. RVZ, Den Haag, p. 22.

<sup>51</sup> Busschbach, J.J. van & G.O. Delwel (2010) Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. CVZ, Diemen.

sluitend bewijs is voor de uitzonderingspositie voor zeldzame aandoeningen. De ziektelast, de grote spin-off van weesgeneesmiddelontwikkeling voor onderzoek naar andere ziekten en het gebrek aan alternatieven, zijn niet per definitie karakteristiek voor zeldzame aandoeningen<sup>52</sup>. Bovendien heeft volgens McCabe geen enkel onderzoek aangetoond dat het publiek een dergelijke uitzondering expliciet zou prefereren<sup>53</sup>. Deze discussie zal worden voorgezet in hoofdstuk 3 wanneer de vergoedingssituatie in Groot-Brittannië wordt besproken en in een box in hoofdstuk 4. Feit blijft dat een dergelijke afweging van voor- en tegenargumenten “de beoordeling van weesgeneesmiddelen [tot een] een belangrijke uitdaging voor de ACP”<sup>54</sup> maakt.

In december 2010 zijn de eerste dossiers voor de herbeoordeling van dure weesgeneesmiddelen ingediend. Het eerste weesgeneesmiddel dat moet worden herbeoordeeld is Myozyme. De indiening van het dossier was eind februari 2011.

Dit hoofdstuk heeft inzicht verschaft in de geschiedenis van de vergoedingsproblemen die aanleiding vormde tot het opzetten van een instrument van voorwaardelijke financiering voor dure weesgeneesmiddelen. Het daaraan gekoppelde en daarbij vereiste doelmatigheidsonderzoek is eveneens, inhoudelijk en procedureel toegelicht. In het volgende hoofdstuk worden de ervaringen met verschillende aspecten van het uitkomstenonderzoek van de afgelopen vier jaar opgetekend.

---

<sup>52</sup> McCabe C., K. Claxton K & A. Tsuchiya (2005) Orphan drugs and the National Health Service: should we value rarity? *BMJ*; 331: 1016-9.

<sup>53</sup> McCabe, C., T. Stafinski & D. Menon (2010) Editorial – Is it time to revisit orphan drug policies? *BMJ*; 341:c4777.

<sup>54</sup> Busschbach, J.J. van & G.O. Delwel (2010) Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de ‘appraisal’ fase in pakketbeheer. CVZ, Diemen.

## Hoofdstuk 2: ervaringen met het uitkomstenonderzoek

In dit hoofdstuk komen de ervaringen die de verschillende veldpartijen<sup>55</sup> hebben met de verschillende aspecten van het uitkomstenonderzoek aan bod. Zo worden het hele proces van verzoek tot voorlopige plaatsing (paragraaf 2.1) en de verschillende stappen in de uitvoering van het doelmatigheidsonderzoek (2.2) besproken. Er wordt gereflecteerd op het ZonMw-programma (2.3), de verschillende rollen van de betrokken partijen wordt belicht (2.4) en tenslotte wordt de doorlooptijd van de termijnen in het proces geëvalueerd (2.5).

### 2.1 Verzoek tot voorlopige plaatsing op de beleidsregels

#### 2.1.1 Aanvraagprocedure

De officiële aanvrager voor de opname van een geneesmiddel op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen of Dure geneesmiddelen is een Wmg partij; voor de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen is dit in de praktijk de NFU omdat alleen UMC's van deze beleidsregel gebruik kunnen maken. Voor de twee weesgeneesmiddelen die zijn geplaatst op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen is de aanvraag ingediend door de NVZ.

#### 2.1.2 Vraagstelling

Vanuit een UMC of niet-academisch ziekenhuis wordt aan de NFU of NVZ de vraag gesteld om voor een bepaald geneesmiddel additionele financiële compensatie te regelen. Binnen dat UMC of niet-academisch ziekenhuis komt die vraag voort uit een gesignaleerde druk op het ziekenhuisbudget of door agendering van de medisch specialist die het geneesmiddel voorschrijft of verwacht te gaan voorschrijven. Het gaat dan vaak om een bepaalde groep artsen in het ziekenhuis die (de facto) een expertisecentrum vormt op het gebied van een bepaalde zeldzame aandoening.

De NFU is als aanvrager formeel verantwoordelijk voor het dossier voor de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Dat dossier met aanvraagbrief wordt door de NFU (in de praktijk tegelijkertijd) ingediend bij de NZa en het CVZ. Het dossier bestaat uit een vraagstelling voor het uitkomstenonderzoek, en het onderzoek naar de therapeutische waarde van het geneesmiddel en het geprognosticeerde kostenbeslag. Vaak wordt de invulling van de verschillende onderdelen gedaan door de fabrikant en de betrokken arts-onderzoeker, waarbij de fabrikant verantwoordelijk is voor de therapeutische waarde en de arts-onderzoeker voor de vraagstelling van het uitkomstenonderzoek.

Voor de eerste set van vijf weesgeneesmiddelen zijn de aanvragen voor de plaatsing op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen ingediend door de arts-onderzoekers en waren bij het vormen van de dossiers de fabrikanten nauwelijks betrokken. De arts-onderzoekers stelden het onderzoeksvoorstel en het protocol geheel onafhankelijk op. Ook de therapeutische waarde en het kostenbeslag

---

<sup>55</sup> Hiervoor zijn 21 vertegenwoordigers van 17 veldpartijen geïnterviewd, zie bijlage 1.

worden door de arts-onderzoekers zelf onderzocht<sup>56</sup>, waarbij ze overigens wel gebruikmaken van gegevens afkomstig van de fabrikant, bijvoorbeeld over bijwerkingen. Arts-onderzoekers vonden dat er wel wat “kinderziekten” waren bij het opstellen van de dossiers. Zo was het voor hen onduidelijk hoe het doelmatigheidsonderzoek er precies uit moest zien.

De fabrikanten hadden geen inhoudelijke inbreng en “vonden dat ook de bedoeling”. Zeker in het geval van de geneesmiddelen voor de ziekte van Fabry, waarbij sprake is van twee concurrerende producten, zagen partijen in dat onafhankelijkheid van de onderzoekers belangrijk was. Aan de andere kant merken de fabrikanten op dat veel uitkomstenonderzoek nu een soort “black box” voor ze is geworden. De fabrikanten hebben veel vertrouwen in de expertise van de arts-onderzoekers, maar men merkt op dat het bedrijf ook expertise heeft, en dat fabrikant en onderzoeker samen meer weten dan elk apart. Bovendien kunnen het perspectief en de interesse van de arts-onderzoekers anders zijn dan van wat in het kader van de CVZ-beoordeling noodzakelijk is, of kan het gebeuren dat de uitvoering van het doelmatigheidsonderzoek te afhankelijk is geworden van de expertise van één of enkele personen.

De genoemde taakverdeling tussen arts-onderzoeker en fabrikant gaat echter niet altijd op. Bij één medicijn dat bij de eerste vijf hoort waarvoor een aanvraag is gedaan, hadden zowel de fabrikant als de arts-onderzoeker een dossier samengesteld. “Dit was uiteindelijk niet de bedoeling” maar de betrokken partijen hadden toen nog geen idee wat van ze verlangd werd. Voor enkele andere weesgeneesmiddelen hebben de fabrikanten de coördinatie van het uitkomstenonderzoek opgepakt. In dergelijke gevallen moesten de fabrikanten “veel bijleren want zoiets is geen ‘core business’ van bedrijven”. Voor één weesgeneesmiddel gold dat de aanvraag is gedaan door de arts-onderzoeker maar na twee jaar de regie is overgenomen door de fabrikant. Dit gaat niet zonder problemen omdat het bedrijf vindt dat de door de arts-onderzoeker beloofde analyse niet uit te voeren is.

Voor bijna alle geneesmiddelen die geplaatst zijn op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen, en ook voor de twee weesgeneesmiddelen, geldt dat de fabrikant de leidende en coördinerende rol heeft bij het samenstellen van het dossier. De NVZ is de wettelijk gedefinieerde partij maar heeft “geen expertise om het doelmatigheidsonderzoek te doen of te coördineren; ze zijn slechts een ‘carrier’”.

Voordat het dossier definitief wordt ingediend, wordt het dossier besproken in een zogenaamd vooroverleg bij het CVZ. Tijdens dit vooroverleg is soms alleen de fabrikant aanwezig, soms alleen de beroepsgroep en soms beiden. Op het proefdossier geeft het CVZ commentaar. Naar aanleiding van het commentaar op het proefdossier krijgt de aanvrager de mogelijkheid om aanpassingen te doen. Als het dossier compleet is dan wordt het dossier beoordeeld door de CFH. De aanvrager en andere partijen krijgen de mogelijkheid te reageren op een conceptbeoordeling alvorens de CFH in een vervolgvergadering een uiteindelijk oordeel uitspreekt.

Voor de recentere aanvragen zit de NFU er iets dichter op en heeft kritisch meegekeken naar het aanvraagtraject. Zo stellen zij vragen over welke centra betrokken zijn, en welke UMC's gaan gelden als expertisecentra, hoe het uitkomstenonderzoek wordt opgezet en hoe dat wordt afgestemd. Ook wordt

---

<sup>56</sup> Eén onderzoeker heeft een ziekenhuisapotheker een database laten bijhouden met daarin gegevens over het gebruik van bepaalde weesgeneesmiddelen waardoor het kostenbeslag makkelijk te berekenen is.



bevraagd om hoeveel patiënten het gaat per centrum; versnippering van patiëntenaantallen kan namelijk leiden tot het niet halen van het minimale kostenbeslag. Aanvragers moeten zich ervan bewust zijn dat er veel komt kijken bij het traject om een weesgeneesmiddel op de beleidsregel te krijgen. Voor veel behandelaars en bedrijven is het een eenmalige aangelegenheid en ze hebben dus niet de expertise om een dergelijke aanvraag te doen. De NFU en het CVZ zijn onlangs overeengekomen dat als aanvullend onderdeel van het dossier een plan van aanpak voor de organisatie van de behandeling moet worden ingeleverd. Het CVZ had hier in het verleden altijd veel vragen over en dat wordt op deze manier proactief opgepakt.

Het komt wel eens voor dat fabrikanten aan de NFU vragen of zij niet mogelijkheden zien om via de beleidsregel een bepaald geneesmiddel te financieren. De NFU houdt dit altijd af omdat de geëigende route moet zijn dat artsen en hun ziekenhuis een knelpunt signaleren en dit bij de NFU agendeert. De NZa heeft op advies van het CVZ onlangs de aanvraag van twee weesgeneesmiddelen afgewezen: één vanwege het niet halen van de minimale geprognosticeerde kostendrempel en één vanwege het niet vertonen van therapeutische (meer)waarde. De NFU en de fabrikanten onderstrepen dat ziekenhuizen goed moeten coördineren waar de geneesmiddelen worden voorgeschreven om ervoor te zorgen dat de kostendrempel gehaald wordt.

### *2.1.3 Overgangssituatie voor geneesmiddelen op de subsidieregeling*

In de eerste periode na marktregistratie werden de Fabry-middelen opgenomen in een subsidieregeling. In de context van deze regeling gold wel een maximaal aantal patiënten dat kon worden behandeld. Dat bracht overigens wel onrust met zich mee: wat zou er gebeuren als er meer patiënten werden geïndiceerd dan begroot? Aldurazyme is via eenzelfde subsidieregeling vergoed. Het maximum aantal patiënten dat begroot was, is overigens nooit gehaald, wat vragen oproept over de onzekerheden rond het opstellen van een dergelijke begroting. De drie geneesmiddelen zijn uiteindelijk overgezet naar de Beleidsregel Weesgeneesmiddel. Bij die overplaatsing zijn de Fabry-middelen opnieuw beoordeeld door de CFH en is als onderdeel van die beoordeling een vraagstelling voor het uitkomstenonderzoek opgesteld. Voor Aldurazyme is nooit een vraagstelling geëist voor doelmatigheidsonderzoek. "Aldurazyme viel dus tussen wal en schip". Eind 2010 moest wel een review over Aldurazyme ingediend worden dat zich richtte op de plaatsbepaling van dit weesgeneesmiddel voor de indicatie MPS-I (zie 2.3.5).

Concluderend, het verzoek tot voorlopige plaatsing op de beleidsregels komt officieel van de NFU en NVZ. Echter, in de praktijk wordt de vraagstelling opgesteld door de fabrikanten en/of de betrokken arts-onderzoekers.

## **2.2 Uitvoering van het uitkomstenonderzoek**

### *2.2.1 Dataverzameling*

Voor het uitkomstenonderzoek wordt gebruikgemaakt van verschillende databronnen.

Ten eerste wordt een review gedaan van onderzoeken die zijn gepubliceerd in *wetenschappelijke literatuur*. Voordat artikelen worden meegenomen in het overzicht worden ze kritisch bekeken door de onderzoekers want de kwaliteit van de onderzoeken kan verschillen.

Ten tweede maakt men gebruik van de data die zijn gegenereerd in het kader van de *klinische trials*. Het opzetten van randomized controlled trials (RCTs) is niet altijd te prefereren in een post-marketing setting om zo meer informatie te

verkrijgen over kosteneffectiviteit. Een ethische reden hiervoor is dat bij een door de EMA (European Medicines Agency) vastgestelde effectieve en veilige therapie niet van patiënten gevraagd kan worden om de kans te lopen terecht te komen in een placebogroep. Daarnaast is de populatie bij zeldzame aandoeningen vaak heterogeen, waardoor analyses van klinische trials complex kunnen zijn.

Ten derde zijn er *natural history databanken* opgezet die het natuurlijke beloop van de ziekte in kaart brengen. Een voordeel hiervan is dat na de introductie van een geneesmiddel beter kan worden gemeten wat de invloed van het medicijn is op het ziekteverloop en of bepaalde bijwerkingen worden overschat omdat bijvoorbeeld verschijnselen zoals moeheid en hoofdpijn ziektegerelateerd blijken te zijn. Een voorbeeld van een databank is de IPA/Erasmus MC survey die opgezet is rond de ziekte van Pompe door de International Pompe Association (IPA) en de arts-onderzoekers van het Erasmus MC. In het geval van MPS-III was het AMC (groep van Wijburg) al een longitudinale natural history study gestart. Dit is vrij uniek in de wereld en dit heeft ertoe geleid dat het AMC als één van de twee klinische triallocaties is uitgekozen voor een geneesmiddel tegen MPS-III dat momenteel in ontwikkeling is.

Ten vierde zijn er *registraties* opgezet door arts-onderzoekers en/of fabrikanten waarbij een bepaald geneesmiddel centraal staat. In deze zogenaamde prospectieve cohortstudies worden patiënten longitudinaal gevolgd. In veel gevallen worden ook patiënten die het geneesmiddel niet gebruiken als een soort controlegroep meegenomen.

Soms financieren fabrikanten de registries van de arts-onderzoekers. Daarnaast bestaan er verschillende registries van fabrikanten en van arts-onderzoekers naast elkaar, zoals bij de ziekte van Fabry. Dergelijke registries verhouden zich vaak slecht tot elkaar: arts-onderzoekers klagen over een gebrek aan inzicht over de opzet van databanken van de industrie, de keuze van de bestudeerde parameters en de validiteit van de registry. De industrie klaagt over het gesloten karakter van de registries die opgezet zijn door de arts-onderzoekers. Zo is het voor bedrijven onduidelijk of hun registries worden gebruikt in het doelmatigheidsonderzoek.

Een voorbeeld van een registry waar zowel arts-onderzoekers als fabrikanten bij betrokken zijn is de globale PNH Patient Registry waarin 430 PNH-patiënten zijn geïncludeerd (waarvan 80 uit Nederland) die al dan niet Soliris gebruiken. De internationale executive board bestaat uit wetenschappers en twee vertegenwoordigers van Soliris-fabrikant Alexion, die de registry financiert. De registry wordt gevuld met data die wordt verzameld in de verschillende expertisecentra. Het gaat om gegevens die patiënten elke zes maanden zelf rapporteren door middel van vragenlijsten. In de lijst wordt gevraagd naar kwaliteit van leven, werkverzuim, verminderd werken, minder energie hebben, vermoeidheid, hoe vaak men ziek thuiszit, het aantal bloedtransfusies. Vaak wordt in het kader van de patient-reported vragenlijsten gevraagd naar de (in)directe kosten. De antwoorden op deze vragen dragen bij aan een score op de kwaliteit van leven, de algemene gezondheidstoestand en de werkzaamheid van de PNH-behandeling. Voordat patiënten mee mogen doen met het onderzoek moeten ze eerst een informed consent-formulier invullen. De arts-onderzoeker koppelt vervolgens de patiëntgerapporteerde gegevens aan de gegevens uit het medische dossier, alvorens het wordt opgenomen in de databank. De data wordt vervolgens verwerkt door een monitorbedrijf.

Een ander voorbeeld is de Pharos (Population based HAematological Registry for Observational Studies)-database van de Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland HOVON. Dit is een 'population based registry' die opgezet is om de

kosten en baten van een behandeling in de praktijk te registreren. Het doel van de database is uiteindelijk ook om de effecten van interventies op die kosten en baten te meten. Bedrijven kunnen hun vraagstellingen 'inpluggen' in dit onderzoek. Zo maakt Celgene voor het medicijn Vidaza gebruik van de data die worden verzameld via de Pharos-database. Celgene coördineert de uitvoering (dataverzameling, -analyse en -rapportage) maar besteedt veel van die onderdelen uit aan de HOVON, het iMTA of onafhankelijke HTA-consultants.

In het algemeen speelt bij registries een discussie over onafhankelijkheid, mogelijke selectie bias en betrouwbaarheid. Dit geldt zeker als (een deel van) de financiering afkomstig is van de farmaceut. Een interviewrespondent ziet de registries "als een soort marketing tool". In de meeste gevallen zijn patiëntenorganisaties niet of zeer summier betrokken bij de opzet van de registry, de vragenlijst en de informed consent-procedure. Zo zijn sommige vragenlijsten maar slordig vertaald naar de situatie van Nederlandse patiënten. Soms worden patiënten wel betrokken bij initiële gesprekken, maar vaak wordt hun rol beperkt tot het werven van patiënten voor en het communiceren over de databank. Een enkele patiëntenorganisatie zou wat meer betrokken willen zijn bij de opzet en het beheer van een registry, omdat "een dergelijke databank belangrijk is voor de zorg van de ziekte (het blijft een experimenteel medicijn), omdat ze betrokken kunnen zijn bij de bescherming van de data en omdat ze zo eigenaar blijven van de data die eigenlijk van de patiënt zijn"<sup>57</sup>. Een respondent wijst erop dat de grote commerciële waarde van de databank voor een deel door de patiëntenorganisatie kan worden gevaloriseerd. In slechts één geval was de patiëntenorganisatie betrokken bij de opzet van de registry (zie hierboven als het gaat over de IPA/Erasmus MC registry).

Overigens is recruitment van patiënten bij zeldzame ziekten altijd een uitdaging, want het gaat om een kleine, verspreide en mogelijk ondergediagnosticeerde groep ("lost in the forest"). Voor het uitkomstenonderzoek is van belang zoveel mogelijk patiënten te identificeren: vaak zijn degene met een zware variant van de ziekte al gediagnosticeerd en (bijvoorbeeld via de patiëntenorganisatie) betrokken. Het identificeren van patiënten met een milde variant is moeilijker maar zeker ook belangrijk omdat bij hen vaak de grootste effectiviteit te behalen is. Het kost dus enige tijd voordat het onderzoek een uitgebalanceerde patiëntengroep kent.

Onderzoekers zijn niet onverdeeld enthousiast over de bedrijfsregistries omdat ze vaak slecht worden bijgehouden en ingevuld en omdat de maten die worden meegenomen niet goed aansluiten bij wat zij belangrijk vinden. In het kader van een weesgeneesmiddel merkte een respondent het volgende op: "die registry was vooral gericht op het verkrijgen van marktregistratie bij de EMA en bevat weinig klinische parameters. Bovendien waren er veel onherleidbare patiënten want artsen mochten bij het invullen openlaten wat ze wilden. Zo is dus bij veel patiënten niet bekend wat bijvoorbeeld de gebruikte doses en kosten waren. De fabrikant heeft voor deze missende waarden vaak gerekend met de standaarddosis zoals die tijdens de klinische trials is gebruikt. Dit leidt echter bij kinderen tot een overschatting". Daarnaast hebben de onderzoekers slechts toegang tot de gepubliceerde data uit deze registers, en niet tot de ruwe data. Ze gebruiken de gepubliceerde data wel maar zijn op hun hoede voor mogelijke bias: zo worden in de analyses die de bedrijven zelf doen slechts een fractie van de geïncludeerde patiënten meegenomen. Deze selectie kan ertoe leiden dat bijvoorbeeld patiënten die slecht reageren of een sterke ziekteprogressie vertonen, niet worden meegenomen. De kwaliteit van leven en het tegengaan

---

<sup>57</sup> Overigens is de eigendomsvraag van patiëntgegevens niet zo eenduidig als deze respondent beweert en is goed nadenken over de governance van registries vereist.

van ziekteprogressie kan bij een dergelijke selectie worden overschat. Het gevolg hiervan is dat onderzoekers vaak eigen registries opzetten en dat er verschillende (soorten) registries naast elkaar bestaan.

Patiëntenorganisaties zijn evenmin aanhangers van de bedrijfregistries omdat zij ijveren voor één registry die niet wordt beheerd door en geen eigendom is van de industrie. "De bedrijfsregistries waren bedoeld voor de beoordeling door de FDA en de EMA in het kader van de marktregistratie, maar nu worden ze commercieel uitgebuit. Registries zouden idealiter moeten worden opgezet vanuit het oogpunt van de behandelaars en patiënten." De organisaties zien de data die in de databanken worden geregistreerd als (deels) eigendom van de patiënt.

Ten vijfde zijn er de *aanvullende gebruikersonderzoeken*. Vaak zijn ze geïnitieerd en opgezet door patiëntenorganisaties. Bij Aldurazyme heeft de VKS een vragenlijst uitgezet onder Nederlandse patiënten met als doel aanvullende informatie te genereren voor de review van dit weesgeneesmiddel (2.3.5). Onderwerpen van de vragenlijst waren de duur van de behandeling, hoe vaak de patiënt een infuus moet krijgen, wat de subjectieve tevredenheid over het middel is en de ervaren effectiviteit. Dit laatste is bevraagd in de vorm van een inschaling en een ervaringsverhaal. Het gebruikersonderzoek heeft nu nog weinig zeggingskracht omdat het om kleine aantallen respondenten gaat en omdat de effectiviteit niet wordt geschaald, maar een longitudinale opzet met metingen over de tijd kan de validiteit van het onderzoek vergroten. De resultaten van de Aldurazyme-gebruikersstudie zijn meegenomen in de review. Een ander voorbeeld is de studie naar het ziekteverloop bij vrouwen met de ziekte van Fabry. Een gebruikersonderzoek dat niet is geïnitieerd door patiënten maar dat wel wordt gepubliceerd en meegenomen in het doelmatigheidsonderzoek is de MPS Survey bij het middel Elaprase. Hierin wordt de patient-reported quality of life, weliswaar niet op een gestandaardiseerde manier, bevraagd. Dit is bij de ziekte van Hunter ook lastig want er zijn geen afdoende bevraagbare (klinische) parameters of meetbare klinische eindpunten voor de hele populatie (deze is namelijk niet homogeen). Van elke individuele patiënt moet de uitgangssituatie en het ziekteverloop goed bestudeerd worden. Door het ontbreken van objectieve eindpunten is het lastig te bepalen in hoeverre de effecten van een geneesmiddel in zijn geheel toe te schrijven zijn aan het geneesmiddel. In de vragenlijst over de patient-reported quality of life wordt naast effectiviteit ook naar andere zaken gevraagd, zoals de socio-economische achtergrond van patiënten. Een patiëntvertegenwoordiger merkt op dat het meenemen van ervaringen van patiënten op zich al van grote waarde is. Zij hebben een schat aan ziektespecifieke kennis ('wat is vermoeidheid?').

### 2.2.2 Data-analyse

Net als de gegevensverzameling wordt de analyse van de gegevens doorgaans uitgevoerd door de arts-onderzoeker of de fabrikant. Bij de analyse zelf is er nauwelijks bemoeienis van buitenaf, met uitzondering van de assistentie die wordt verleend door gezondheidseconomen (in het geval van de onderzoekers) en consultants (in het geval van fabrikanten). Zo geldt voor het uitkomstenonderzoek rond de Fabry- en Pompe-middelen dat de industrie niet is betrokken. Voor andere geneesmiddelen, zoals Soliris, is het juist de fabrikant die de analyses uitvoert.

Patiëntenorganisaties zijn niet betrokken bij de analyses, maar hebben soms wel zitting in de gebruikerscommissie van het uitkomstenonderzoek. Daar kunnen zij vragen stellen over en reflecteren op de analyses vanuit de beleving en ervaring van patiënten. Uitzondering hierop vormt Aldurazyme waarbij de patiëntenorganisatie VKS nauw betrokken was bij het samenstellen van de

review. Er zijn ook patiëntenorganisaties die geen enkel inzicht hebben in de voortgang van het onderzoek.

Een aantal partijen geeft aan dat ze het vreemd vindt dat het CVZ zo laat is gekomen met de procedure en formats voor het inleveren van het dossier ten behoeve van de herbeoordeling. De formats bieden verder weinig ruimte voor data die via niet-gebaande paden zijn verzameld.

### *2.2.3 Presentatie van de data-analyse en resultaten*

Vooraf bij de eerste vijf geneesmiddelen op de beleidsregel zijn er, zoals hierboven al is beschreven, gebruikerscommissies waarin een breed scala van partijen zitting hebben, zoals patiëntenorganisaties, de NFU, gezondheidseconomen, de fabrikant en de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen. Voor deze partijen geldt dat ze de resultaten en het eindrapport voor indiening te zien krijgen en daar commentaar op mogen leveren. Het blijft aan de onderzoekers om te bepalen in hoeverre dit commentaar wordt meegenomen: "de onderzoeker blijft 'in charge'". De inbreng van patiëntenorganisaties is vooral het in een ander perspectief plaatsen van de gezondheidswinst die wordt behaald door die geneesmiddelen: "die winst is uniek". Verder benadrukken patiënten in deze gebruikerscommissies dat zij het belangrijk vinden dat de maatschappelijke baten, zoals arbeidsparticipatie, ook worden meegenomen. Respondenten vinden dat de organisatie en uitwerking van het uitkomstenonderzoek bij deze vijf geneesmiddelen "schoolvoorbeelden" zijn van hoe het moet.

Een dergelijke infrastructuur is bij andere, daaropvolgende weesgeneesmiddelen minder aanwezig. Dit komt door een gebrek aan geconcentreerde behandeling in één expertisecentrum. Of er is wel één expertisecentrum maar die laat het uitvoeren van het doelmatigheidsonderzoek over aan de betrokken fabrikant. In dergelijke gevallen weten actoren vaak niet goed van elkaar wat de ander doet of gedaan heeft. Dit gebrek aan coördinatie kan leiden tot problemen in de uitvoering, het niet op tijd op kunnen leveren van de gegevens, gebrekkige kennisuitwisseling en onvoldoende leren over hoe een doelmatigheidsonderzoek er inhoudelijk uit moet zien.

De respondenten becommentariëren ook resultaten van enkele specifieke weesgeneesmiddelen:

- Aldurazyme: de review zegt uiteindelijk weinig over de doelmatigheid want daarvoor is de patiëntenpopulatie te heterogeen en te klein.
- Evoltra: omdat het gaat om jonge patiënten die met Evoltra hun leven met enkele maanden verlengen, is het wellicht niet ethisch om bij deze groep een doelmatigheidsstudie te doen. Dit zou namelijk betekenen dat ze bijvoorbeeld vragenlijsten over de kwaliteit van leven moeten invullen. Het kan zijn dat de partijen slechts een beschrijvend rapport op kunnen stellen met data uit een retrospectieve registry.
- Myozyme: respondenten geven aan dat het vaststellen van de effectiviteit van het geneesmiddel lastig is en variabel is voor bijvoorbeeld 'late onset' patiënten die pas later in hun leven het geneesmiddel konden gebruiken (omdat het geneesmiddel toen pas op de markt verscheen) versus patiënten die het geneesmiddel meteen na diagnose gebruiken.

### *2.2.4 Inbedding in onderzoeken in andere landen*

De EMA richt zich op de beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van geneesmiddelen. Op basis van het advies van de EMA beslist de Europese Commissie over het verkrijgen van een handelsvergunning voor de volledige Europese Unie. Beslissingen over vergoedingen van geneesmiddelen worden op nationaal niveau genomen, waarbij regelmatig om aanvullend (doelmatigheids)onderzoek wordt gevraagd. Dit zorgt ervoor dat het

doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen gefragmenteerd wordt uitgevoerd en (te) kleine nationale cohortstudies door nationale vergoedingsautoriteiten worden geïnstigeerd. Die cohortstudies leveren hierdoor te weinig op. Dat komt nog eens bovenop het feit dat veel weesgeneesmiddelen 'under exceptional circumstances' geregistreerd zijn door de EMA op basis van beperkte datasets.

Eigenlijk zou het uitkomstenonderzoek zo veel mogelijk op internationaal niveau moeten worden uitgevoerd. Het zou een effectieve en snellere aanpak zijn, die uiteindelijk ook in het belang van de patiënt is. Internationale samenwerking is dus gewenst waarbij data wordt verzameld ten behoeve van uitkomstenonderzoek in de vorm van een post-marketing register. Dit zou dan een gezamenlijke verantwoordelijkheid zijn van overheden, artsen, patiëntenorganisaties en de industrie. Financiering moet dan komen van bedrijven en de overheid. Het CAVOD-initiatief kan daarvoor een goed startpunt zijn (zie meer hierover in paragraaf 3.8). Overigens zal in deze internationale samenwerking vooral onderzoek gedaan kunnen worden naar de therapeutische waarde van een geneesmiddel. Voor de bepaling van de doelmatigheid is gedeeltelijk data op nationaal niveau nodig, bijvoorbeeld rond de inpassing van het geneesmiddel in de medische praktijk en de bijbehorende zorgkosten. Eén fabrikant meldde dat zij ook data over kosten uit internationale studies betrokken omdat de DBC-structuur de Nederlandse kosten onoverzichtelijk maakt.

Naast het samenwerken in het kader van de klinische trials willen Nederlandse arts-onderzoekers wel internationaal samenwerken op het vlak van doelmatigheidsonderzoek maar ze hebben daar nog geen tijd voor gehad. Het zou interessant zijn om hypothesen die ze hebben over de behandeling, bijwerking, en ziekteverloop te toetsen op internationaal niveau. ZonMw (bij de projectaanvragen) en het CVZ (bij het beoordelen van de vraagstelling) stimuleren het gebruik van bestaande internationale data.

### *2.2.5 Inbedding in post-marketing onderzoek van de fabrikant*

Na de marktregistratie en voordat een beslissing is genomen over de vergoeding, bieden bedrijven op verschillende manieren hun geneesmiddelen aan. In de eerste plaats krijgen de patiënten die hebben meegedaan aan de klinische trials, ook degene die in de placebogroep zaten, de geneesmiddelen aangeboden op kosten van de fabrikant. Dit gebruik wordt (waarschijnlijk) gemonitord in het kader van follow-up studies. Ten tweede worden medicijnen ter beschikking gesteld aan patiënten die een grote medische behoefte hebben, via 'compassionate use' programma's. Waarschijnlijk worden er in het kader van de compassionate use programma's geen data verzameld over de doelmatigheid van de medicijnen. Ten derde, artsen anticiperen op de plaatsing op de beleidsregel en schrijven nieuwe geneesmiddelen al voor. Ze weten namelijk dat de vergoedingsbeslissing met terugwerkende kracht tot 1 januari van dat jaar geldig is.

Bedrijven blijven na marktregistratie data verzamelen. Zij doen dit in het kader van verplichtingen die ze zijn aangegaan met de EMA, bijvoorbeeld in het kader van het monitoren van bijwerkingen. In sommige gevallen bestaan die verplichtingen uit het continueren van de klinische trials of registries om zo meer data te genereren over de werkzaamheid. In andere gevallen zetten de fabrikanten nieuwe registries op. In de board van deze registries nemen vaak prominente arts-onderzoekers plaats. De onderzoekers vinden het belangrijk om zich in deze setting onafhankelijk en objectief te blijven opstellen. In paragraaf 2.2.1 is meer te vinden over hoe onderzoekers en patiëntenorganisaties denken over deze bedrijfsregistries.

Tot slot, een belangrijk punt dat ook wordt aangehaald en waar bedrijven zelf ook stevig over nadenken, is dat tijdens het voorbereiden van de (fase 3) klinische trials in de toekomst meer rekening moet worden gehouden met het verzamelen van gegevens ten behoeve van de vergoedingsbeslissing. Het gaat dan om het "indalen van HTA [Health technology assessment]-onderzoek in het klinisch onderzoek".

## **2.3 Ervaringen met het ZonMw-programma**

### *2.3.1 Aanleiding en scope*

ZonMw kreeg in 2007 van VWS de opdracht een programma op te zetten rond de beoordeling van dure en weesgeneesmiddelen. De beleidsregels die VWS had opgesteld (en die door de NZa verder waren vormgegeven) en de bijbehorende verplichting om uitkomstenonderzoek te verrichten, vormden de aanleiding.

Een aantal aanvragende partijen (waaronder de NFU en NVZ), die officieel verantwoordelijk waren voor het uitvoeren van dergelijke onderzoeken, had aangegeven deze onderzoeken niet te kunnen betalen. De NFU en de NVZ hadden graag geld gekregen om dit onderzoek uit te laten voeren, maar VWS besloot de coördinatie van de subsidies bij ZonMw te leggen, omdat op die manier de onafhankelijkheid gewaarborgd zou zijn.

In eerste instantie was het de bedoeling dat het programma zich zou richten op het ondersteunen van onderzoek dat niet door de fabrikant betaald of opgepakt wordt. Wel streefde de overheid toen eveneens naar publiek-private samenwerking in het uitvoeren van het doelmatigheidsonderzoek. Later vond echter een herpositionering plaats. Het programma is daarna voornamelijk bedoeld voor onderzoek dat niet door de industrie wordt opgepakt (marktfaalen), maar dat wel noodzakelijk is om de vraagstelling van het uitkomstenonderzoek op T=4 te beantwoorden. Overigens geldt voor de gesubsidieerde projecten nog steeds een verplichting tot co-financiering van 50% door fabrikant of onderzoeksinstituut.

Bij weesgeneesmiddelen zijn soms kleine bedrijven betrokken en het komt dan nogal eens voor dat zij geen geld hebben voor doelmatigheidsonderzoek. Daarnaast zijn bedrijven in enkele gevallen niet betrokken bij (delen van) het doelmatigheidsonderzoek omdat de onderzoekers dit onafhankelijk willen uitvoeren (bij de ziekte van Fabry zijn er bijvoorbeeld twee concurrerende geneesmiddelen). Het kan ook voorkomen dat de onderzoeksvragen niet relevant zijn voor de beantwoording van de vraagstelling van het uitkomstenonderzoek waar de fabrikant primair in geïnteresseerd is. Dit laatste komt echter vooral voor bij geneesmiddelen die op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen staan. Fabrikanten, maar ook bijvoorbeeld patiëntenorganisaties zijn niet betrokken bij de aanvraag voor een ZonMw-project. De NFU wijst behandelaars slechts op de mogelijkheid om een subsidieaanvraag te doen maar laat de aanvraag verder over aan de behandelaars. De NFU gaat daar niet tussen zitten.

### *2.3.2 De eerste ronde*

De eerste ronde van het programma was vrij pragmatisch ingestoken: de vijf weesgeneesmiddelen-indicatiecombinaties waarvoor nader onderzoek nodig was, werden expliciet genoemd in de 'call for proposals' en de indienende onderzoekers werden één-op-één gematcht met de indicaties.

Tijdens de eerste vergadering van de commissie bleken de geraadpleegde externe internationale referenten heel kritisch commentaar te hebben gegeven over het uitkomstenonderzoek. Het resultaat van de onderzoeken zou bij voorbaat al bekend zijn, namelijk dat weesgeneesmiddelen niet doelmatig zijn. Het doen van

het onderzoek zou dan weggegooid geld zijn. De commissie heeft het daar moeilijk mee gehad maar vond wel dat zij nu eenmaal de opdracht had gekregen om dergelijk onderzoek uit te zetten en daar dus maar verder mee moest gaan. Deel van het probleem was wellicht ook dat het CVZ al had bepaald hoe zij doelmatigheid zou gaan beoordelen. ZonMw werd bij het opzetten van haar programma voor deze voldongen feiten gesteld en kon geen eigen invulling meer geven aan het doelmatigheidsonderzoek.

### *2.3.3 Tweede en latere ronden*

Na de eerste ronde waarin de projecten van de eerste vijf geneesmiddelen op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen waren goedgekeurd, is het aantal aanvragen beperkt gebleven tot twee. Voor het eerste geneesmiddel is de aanvraag al geruime tijd in behandeling. Het onderzoeksvoorstel is deels afgewezen vanwege een mismatch tussen het begrote bedrag en het lage aantal patiënten dat werd meegenomen in het project. De aanvrager draagt aan dat een dergelijk onderzoek een minimale hoeveelheid uitgaven vergt, ongeacht de grootte van de patiëntpopulatie. Overigens zij opgemerkt dat in dit specifieke geval de belangen en wensen van de arts-onderzoeker, fabrikant en patiëntenorganisatie niet op één lijn liggen. Bovendien wordt ook niet openlijk met elkaar gecommuniceerd, zoals dat bij de verschillende partijen rondom andere weesgeneesmiddelen wel gebeurt. De aanvraag voor het tweede geneesmiddel is recentelijk goedgekeurd en het lijkt erop dat voor het eerst het ZonMw-project zijn data moet opleveren ruim voordat het dossier moet worden ingeleverd bij de NZa.

Daarnaast is het review dat geschreven is voor Aldurazyme uitgezet door ZonMw. De call is uiteindelijk gehonoreerd aan het WKZ in Utrecht. Deze partij was geen expertisecentrum maar acteerde als onafhankelijke partij om het review te coördineren (anders zou het een beetje “de slager die zijn eigen vlees keurt” zijn). De eigenlijke centra, Erasmus MC en het AMC beheerden de data en participeerden in het review. Het doel van het review was om bij ontstentenis van een vraagstelling voor het doelmatigheidsonderzoek bij opname van het geneesmiddel op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen, toch een soort van overzicht te verkrijgen van de witte vlekken op het gebied van doeltreffend gebruik en doelmatigheid.

### *2.3.4 Afstemming vraagstelling voor CVZ – ZonMw – protocol*

De vraagstelling doelmatigheid zoals die door het CVZ is vastgesteld, moet (deels) in het ZonMw-project worden beantwoord. Onderzoekers die een projectaanvraag indienen bij ZonMw hebben doorgaans ook meegeschreven aan de vraagstelling voor het CVZ. Eventuele hiaten tussen het onderzoeksvoorstel zoals dat bij ZonMw is ingeleverd en de vraagstelling doelmatigheid die is vastgesteld door het CVZ, kunnen veroorzaakt zijn doordat er een verschil van mening bestaat tussen het CVZ en de onderzoekers over hoe het onderzoek moet worden opgezet. ZonMw kan niet treden in deze discussie omdat zij niet de beschikking heeft over de onderliggende stukken op basis waarvan het CVZ zijn beslissing heeft genomen (deze zijn beperkt toegankelijk<sup>58</sup>). Wel beoordeelt de programmacommissie of het onderzoek in de richting gaat van wat het CVZ vraagt. Meestal is de scope van het ZonMw-project breder; er wordt bijvoorbeeld een bredere patiëntenpopulatie meegenomen (zoals bij trabectedin). Het project sluit dan beter aan bij wat er in de praktijk gebeurt en klinisch relevanter is, wat in lijn is met de doelstelling van het ZonMw-programma. Het CVZ kan overigens als waarnemer in de programmacommissie wel input leveren.

---

<sup>58</sup> Na afloop van de CVZ-procedure zijn de dossiers in principe opvraagbaar door middel van een beroep op de Wet Openbaarheid Bestuur. Commercieel of persoonlijk riskante passages zullen worden geschrapt.



Voor de praktische uitwerking van het onderzoek dienen de onderzoekers een protocol op te zetten. Dit is een soort draaiboek van het onderzoek. Het onderzoeksprotocol is doorgaans nog niet af op het moment van de projectaanvraag<sup>59</sup>, omdat het schrijven van een protocol veel tijd vergt. Overigens is een protocol wel verhelderend want dat geeft aan wat de onderzoekers precies gaan doen. De commissie wil het protocol daarom wel graag inzien maar het is niet verplicht. De aanvraag moet zelfstandig leesbaar zijn en men mag dus niet slechts verwijzen naar het protocol. Het protocol gaat ook niet naar de referenten.

### *2.3.5 Kritische kanttekeningen bij het programma*

Sommige respondenten klagen over de tijd die het hen kost om een onderzoeksprotocol op te stellen en het papierwerk dat daarmee gemoeid is in te vullen. Daarnaast geldt dat de opstart van het ZonMw-programma enigszins is vertraagd (zie ook paragraaf 2.5). Daardoor is de periode tussen de start van een ZonMw-project tot het moment dat het dossier voor herbeoordeling moet worden ingediend (T=4) korter dan de lengte van een ZonMw-project (drie jaar). Dit levert één van deze twee problemen op: of de data zijn nog niet allemaal geproduceerd op T=4, of de data zijn wel opgeleverd maar is het voor de onderzoekers onduidelijk wat ZonMw van hen verwacht in de resterende projecttijd. Verder, als de NZa de plaatsing van een geneesmiddel op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen afwijst op grond van onvoldoende data, dan kan men geen projectgeld aanvragen bij ZonMw. Sommige partijen ervaren dit als een Catch-22-situatie: het project had juist meer data kunnen opleveren die kunnen helpen bij een toekomstige aanvraag voor vergoeding.

## **2.4 Invloed partijen**

### *2.4.1 Patiëntenorganisaties*

Bij het samenstellen van het aanvraagdossier zijn patiëntenorganisaties slechts indirect betrokken. Zij worden op de hoogte gehouden van de voortgang van de aanvraag maar zij hebben geen inspraak of inzage in de inhoud van het dossier zelf. Slechts in één geval heeft een patiëntenorganisatie sturing gegeven aan onderzoeksmaten: de Fabry Support & Informatie Groep Nederland had aangegeven dat er meer aandacht moest komen voor vrouwelijke patiënten met de ziekte van Fabry<sup>60</sup>.

Bij het doelmatigheidsonderzoek zelf informeren arts-onderzoekers de patiëntenorganisaties eveneens goed over de voortgang en in sommige gevallen worden tussentijds de resultaten besproken. Dit gebeurt bijvoorbeeld doordat artsen voordrachten geven op een patiëntendag van de patiëntenvereniging of dat patiëntenvertegenwoordigers zitting hebben in de gebruikerscommissie van het doelmatigheidsonderzoek. In een dergelijke commissie, die overigens vooral bestaat rond het gebruik van de eerste set van weesgeneesmiddelen op de lijst van de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen zijn gezet, is er een grote mate van tevredenheid en begrip over de noodzaak van het doelmatigheidsonderzoek.

Patiënten en artsen vinden het verder belangrijk om samen op te trekken. Twee respondenten zeggen onafhankelijk van elkaar dat "we elkaar nodig hebben". Patiëntenorganisaties hebben eveneens als functie de deelname aan de registry

---

<sup>59</sup> Overigens waren bij de aanvragen van de eerste ronde de protocollen al wel af omdat de onderzoekers deze projecten al een tijd in voorbereiding hadden.

<sup>60</sup> De vragenlijst is opgesteld door de FSIGN maar met hulp van de arts-onderzoekers. De vragenlijst is ingevuld door 50-60 patiënten die allemaal hebben gezorgd dat de vragenlijst ook is ingevuld door een vrouwelijke niet-zieke controlepersoon. De resultaten van de enquête zullen niet worden gebruikt als input voor het doelmatigheidsonderzoek.

en het doelmatigheidsonderzoek te communiceren en promoten bij hun leden. Op die manier zorgen zij ervoor dat het aantal patiënten in het onderzoek groot is en ook dat er patiënten worden aangedragen die nog niet bekend waren bij de arts-onderzoekers. Bij de inhoudelijke invulling van het onderzoek, bijvoorbeeld met betrekking tot de vragenlijst of de opzet van de registry, zijn de organisaties niet betrokken. Dit terwijl sommige van hen aangeven dat zij wel wat zouden willen veranderen aan de vragenlijst. In één geval is een patiëntenorganisatie betrokken geweest bij de opzet van een registry: de VSN was mede-initiator van de IPA/Erasmus MC Pompe Registry (zie hierboven). Slechts in één geval heeft de patiëntenorganisatie invloed gehad op de uitvoering van het onderzoek: de VKS zat bij vergaderingen over de review over Aldurazyme, heeft commentaar mogen leveren en heeft resultaten uit een eigen ervaringenonderzoek aangedragen.

Tot slot, bij de analyse en de presentatie van de resultaten worden patiënten doorgaans geïnformeerd door de arts-onderzoekers in de context van de gebruikerscommissies. Het CVZ geeft aan dat patiëntenorganisaties standaard bij de beoordelingen voor de beleidsregels op de hoogte worden gesteld van de voortgang van de besluitvorming. Zij krijgen ook de gelegenheid om te reageren op het conceptrapport dat wordt ingediend bij het CVZ. Bij discussies over de farmacotherapeutische waarde levert de patiëntenorganisatie dan vaak actief input. Een patiëntvertegenwoordiger merkt op dat er een patiënt zit in de ACP, maar niet in de CFH.

Patiëntenorganisaties hebben dus veel contact met arts-onderzoekers, enig contact met overheidsorganen, zoals het CVZ, en nauwelijks met de koepelorganisaties van de ziekenhuizen. Met de bedrijven is geregeld contact over allerlei (aanpalende) onderwerpen, zoals de kwesties rond de tekorten van Fabrazyme en Myozyme (patiëntvertegenwoordigers waren uitgenodigd om hierover mee te praten bij de EMA) en of en welke expertisecentra moeten worden aangewezen voor de behandeling van een zeldzame ziekte. Er is met hen geen contact over het doelmatigheidsonderzoek.

#### *2.4.2 Fabrikanten en arts-onderzoekers: twee modellen*

Voor het initiëren en uitvoeren van het doelmatigheidsonderzoek bestaan er wat betreft de inzet van de fabrikant en arts-onderzoekers twee modellen.

In het eerste model is de fabrikant nauwelijks betrokken bij het doelmatigheidsonderzoek. De arts-onderzoekers voeren het onderzoek onafhankelijk van de fabrikant uit. Zij nemen een coördinerende en sturende rol in en hebben een centrale positie tussen overheid, fabrikant en patiënt(enorganisatie). Dit speelt onder andere bij de ziekte van Fabry waar het gaat om twee concurrerende geneesmiddelen. Fabrikanten stellen deze onafhankelijkheid op prijs maar storen zich nog wel eens aan het gebrek aan transparantie rond de voortgang en de resultaten van het onderzoek. Verder leveren fabrikanten in dit geval wel data aan voor het dossier, vooral op het gebied van de bijwerkingen. Zij doen dit op basis van de data die ze ook hebben verzameld voor de registratie bij de EMA. In sommige gevallen hebben zij ideeën over hoe de behandeling moet worden georganiseerd/verdeeld in Nederland, of hebben ze input voor het uitkomstenonderzoek vanuit onderzoek dat ze internationaal hebben uitstaan.

In het tweede model wordt het doelmatigheidsonderzoek bij andere geneesmiddelen op de beleidsregels in zijn geheel gecoördineerd en uitgevoerd door de fabrikant. Dit was ook de intentie van de overheid: waarom zouden publieke middelen moeten worden aangewend voor onderzoek dat feitelijk een doorontwikkeling van het product betreft?

Het eerste, arts-onderzoekergedreven model is vooral van toepassing op de set van vijf weesgeneesmiddelen die als eerste op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen is geplaatst. Het gaat dan ook veel om enzymtherapieën en bedrijven die gewijd zijn aan weesziekten. Het tweede model geldt voornamelijk voor de latere geneesmiddelen, waarvan er een tweetal ook via de Beleidsregel Dure geneesmiddelen wordt vergoed. Onder deze groep vallen vooral zeldzame kankers en bedrijven die wat betreft grootte niet verschillen van het eerste model, maar wel wat betreft de mate van specialisatie op weesziekten<sup>61</sup>. De modellen moeten overigens vooral worden opgevat als ideaaltypen want voor één weesgeneesmiddel geldt bijvoorbeeld dat de arts-onderzoeker het dossier heeft ingediend op T=0, terwijl het bedrijf na twee jaar de regie heeft overgenomen en een andere analysemethode verkiest voor het uitkomstenonderzoek dan die is beloofd in het dossier dat was goedgekeurd door het CVZ.

Veel arts-onderzoekers en patiëntenvertegenwoordigers pleiten voor een nadruk op het eerste model en een bijbehorende, bescheiden rol voor fabrikanten bij het doelmatigheidsonderzoek. De betrokkenheid van fabrikanten moet in het algemeen zo beperkt mogelijk zijn, omdat de belangen van de bedrijven enorm groot zijn. Een respondent heeft het over een "potentiële 'conflict-of-interest'". De centrale en coördinerende positie van arts-onderzoekers wordt door een aantal partijen gezien als een "ideaal model", omdat zo de onafhankelijkheid gewaarborgd blijft: "de actieve participatie van de beroepsgroep is essentieel bij het opstellen van het uitkomstenonderzoek"<sup>62</sup>. Fabrikanten stellen hiertegenover dat zij wel vaak financieel bijdragen aan het onderzoek en dus tenminste inzicht moeten kunnen hebben in de (voorlopige) resultaten en dat zij ook kennis en gegevens (onder andere uit bedrijfsdatabases en -registries) in huis hebben die kan bijdragen aan een kwalitatief goed doelmatigheidsonderzoek. Ook stellen zij dat het perspectief van één arts uit een bepaalde discipline wellicht te nauw is: men redeneert bijvoorbeeld vooral dat een geneesmiddel veel dingen niet kan en minder dat het veel wel doet. Fabrikanten pleiten daarom voor meer samenwerking. Bij het doelmatigheidsonderzoek dat wordt gedaan volgens het tweede model zijn ook arts-onderzoekers betrokken, maar hun expertise wordt veel meer ingekocht. Er zijn overigens geen indicaties dat deze arts-onderzoekers ontevreden zijn over deze rol.

Patiëntenorganisaties geven aan dat ze voorzichtig opereren in hun contact met de fabrikanten. Ze vinden het contact waardevol en krijgen financiële steun voor hun activiteiten maar ze zijn er zich van bewust dat ze een middenpositie in de gezondheidszorg moeten innemen met het belang van de patiënt als uitgangspunt: "de onafhankelijkheid is het enige wat we hebben".

### 2.4.3 METC's

Het onderzoeken of een METC-aanvraag nodig is en het doen van een dergelijke aanvraag is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker. Andere partijen, zoals patiëntenorganisaties en fabrikanten, zijn hier niet bij betrokken (en mogen zich hier ook niet in mengen). Veel respondenten weten ook niet zeker of er een METC-aanvraag is gedaan.

Verschillende partijen vragen zich af of het strikt noodzakelijk is om voor het doelmatigheidsonderzoek een METC-goedkeuring te hebben en of dergelijk onderzoek dus per definitie Wmo-plichtig is. Enerzijds is er sprake van

---

<sup>61</sup> Het verschil tussen de modellen kan overigens niet slechts worden verklaard door de eigenschappen van de ziekte of de betrokken bedrijven. De capaciteiten van arts-onderzoekers en patiëntenorganisaties spelen eveneens een rol.

<sup>62</sup> CVZ (2008) Leidraad voor uitkomstenonderzoek ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

observationele follow-up onderzoek dat weinig invasief is en niet hoeft te worden gerandomiseerd. Anderzijds zijn in sommige gevallen invasief onderzoek of extra behandelingen nodig. Vooral bij weesgeneesmiddelen zullen patiënten sneller in een soort van studieomgeving komen met extra onderzoeken en metingen (bv. bloedafnames) die vaak de usual care overstijgen. Voor veel projecten die onder het ZonMw-programma vallen, hebben de arts-onderzoekers voor de zekerheid een METC-goedkeuring proberen te krijgen (en gekregen).

Een METC-goedkeuring is een mogelijk vertragende factor. Veel onderzoekers zullen hiervoor de maximaal toegestane periode tussen de honorering van het ZonMw-project en de start van het onderzoek gebruiken (zie ook 2.5.1 hierover). Bij de vijf geneesmiddelen uit de eerste ronde van het ZonMw-programma was de METC-goedkeuring al binnen voor de honorering van de projecten, maar dat kwam omdat de onderzoeken zelf al lange tijd in voorbereiding waren. Een respondent gaf overigens aan dat METC-aanvragen geen vertraging op hoeven leveren tenzij de arts-onderzoeker het zelf te lang laat liggen.

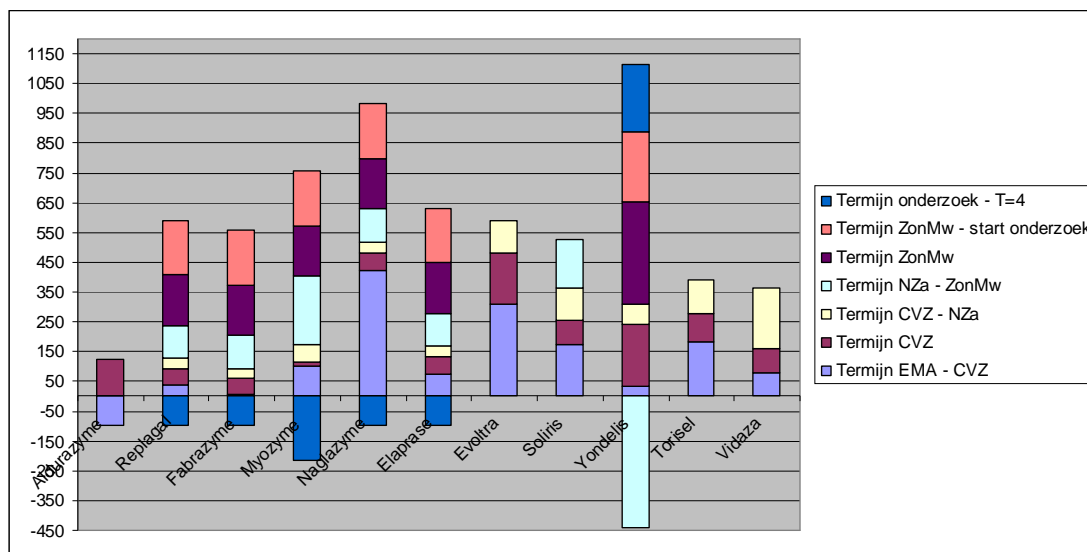
#### *2.4.4 NFU*

De rol van de NFU is in de loop van de tijd veranderd. Voor de eerste weesgeneesmiddelen op de beleidsregel gold dat de NFU slechts in beperkte mate en ad hoc betrokken was. Het traject is vooral door de behandelcentra en de fabrikanten opgepakt en alleen in de eindfase is het herbeoordelingsdossier ook voorgelegd aan de NFU. Als het uitkomstenonderzoek wordt gecoördineerd door de behandelaars en fabrikant dan is er voor de NFU geen rol geen meerwaarde als tussenpersoon. Echter, formeel is de NFU verantwoordelijk voor het opleveren van een dossier en als het traject minder voorspoedig loopt dan ligt daar wellicht een uitdaging. Concreet speelt dit probleem al bij de weesgeneesmiddelen die al wat langer op de lijst van de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen staan maar waar de betrokkenheid van artsen en industrie, de gemaakte afspraken en de voortgang van het uitkomstenonderzoek niet duidelijk zijn. De NFU is wel van plan toekomstige aanvragen en de onderzoeken die het gevolg daarvan zijn te monitoren, zodat ze in ieder geval op de hoogte is van de voortgang.

## **2.5 Evaluatie tijdsperioden**

### *2.5.1 Tijdsbeslag van verschillende fasen*

De weesgeneesmiddelen die op de beleidsregel staan (zie tabel 1.1) doorlopen de verschillende fasen van de vergoedingsprocedure, het doelmatigheidsonderzoek zelf en eventueel de aanvraagprocedure voor een ZonMw-project. Het onderstaande figuur geeft per geneesmiddel de lengte van de verschillende perioden. Voor sommige geneesmiddelen is een bepaalde termijn niet te berekenen; bijvoorbeeld omdat er geen aanvraag voor een ZonMw-project is gedaan (Evoltra, Torisel, Vidaza) of gehonoreerd (Soliris). De laatste fase is de termijn tussen het voltooien van het ZonMw-project en het inleveren van het dossier op T=4 bij de NZa (weergegeven in de donkerblauwe staafjes). Voor sommige geneesmiddelen is deze negatief, wat betekent dat het dossier eerder ingediend moet worden dan dat het ZonMw-project is voltooid. De verdere toelichting volgt onder het figuur.



**Figuur 2.1: verschillende fasen die een weesgeneesmiddel doorloopt van EMA-registratie tot het moment van de geplande herbeoordeling door de NZa na vier jaar (op T=4)<sup>63</sup>.**

#### *Termijn EMA – CVZ*

Dit is de fase tussen de marktregistratie en het moment dat een geneesmiddel door het CVZ wordt geplaatst op de agenda van de CFH. In deze fase moet het dossier voor de vergoeding opgesteld worden en ingediend bij de NZa en het CVZ. De periode duurt gemiddeld 143 dagen, waarbij Evoltra (311 dagen) en Fabrazyme (5 dagen) de uitschieters zijn. Bij het berekenen van het gemiddelde zijn Aldurazyme en de Fabry-geneesmiddelen niet meegenomen, omdat deze eerst via een speciale subsidieregeling zijn gefinancierd. De behandeling door het CVZ voor Aldurazyme is gestart voor de officiële marktregistratie (tussen het positieve advies van de EMA en de uiteindelijke beslissing van de Europese Commissie). Voor de Fabry-middelen geldt dat ze twee maal door de CFH zijn beoordeeld: bij de opname in de subsidieregeling en bij de opname in de beleidsregel.

Als reden voor vertraging in de fase dat het dossier opgesteld wordt, wordt een aantal keer onwennigheid met de eisen aangedragen. Dit speelde vooral bij de eerste geneesmiddelen op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen en de geneesmiddelen die worden geproduceerd door kleine fabrikanten<sup>64</sup>. Daarnaast wordt gewezen op de betrokkenheid van arts-onderzoekers in de aanvraag en het feit dat zij het al druk genoeg hebben met het behandelen van de eerste

<sup>63</sup> De data zijn afkomstig uit de volgende bronnen: CVZ website (<http://cvz.nl/zorgpakket/cfhagenda>); WGM database; EMA database (<http://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm>); NZa overzicht Geneesmiddelen NZa beleidsregels T=4 herbeoordelingsdata ([http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ\\_Internet/hst\\_content/nl/documenten/rubriek+zorgpakket/cfh/overzicht+tijdelijk+opgenomen+intramurale+geneesmiddelen.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst_content/nl/documenten/rubriek+zorgpakket/cfh/overzicht+tijdelijk+opgenomen+intramurale+geneesmiddelen.pdf)); ZonMw (<http://www.zonmw.nl/nl/onderwerpen/alle-programmas/farmacotherapie/projecten/dure-en-weesgeneesmiddelen/>); ZonMw (<http://www.zonmw.nl/nl/onderwerpen/alle-programmas/farmacotherapie/projecten/reviews-dure-geneesmiddelen/>); CVZ nieuwsbrieven.

<sup>64</sup> Evoltra is oorspronkelijk door een klein biotech-bedrijf op de markt gebracht en een interviewrespondent suggereert dat daardoor problemen zijn ontstaan bij het opzetten van het doelmatigheidsonderzoek.

patiënten. Zij moeten het opzetten van het doelmatigheidsonderzoek naast hun gewone taken doen.

#### *Termijn CVZ (en de CFH)*

Dit is de fase tussen de agendering op de CFH-agenda en de datum van de publicatie van het CVZ-besluit. Het gemiddelde ligt op 91 dagen waarbij geldt dat Yondelis (een keer afgewezen en opnieuw ingediend; 207 dagen) en Myozyme (17 dagen) de uitschieters zijn. De maximale periode zou volgens de procedurevoorschriften drie maanden mogen duren maar daar gaan enkele weesgeneesmiddelen overheen. De oorzaak is niet helder en waarschijnlijk diffuus: de goedkeuringsprocedure is afhankelijk van de inzet van een groot aantal partijen, met het CVZ, de fabrikanten en arts-onderzoekers als belangrijkste spelers. Af en toe moet de CFH externe deskundigen om (bevestiging van) een oordeel vragen, wat leidt tot een vertraging. Vooral de zeldzame kankers vertonen een langere termijn en dit zou kunnen komen doordat bij deze aandoeningen de therapeutische meerwaarde moeilijk is aan te tonen.

#### *Termijn CVZ – NZa*

Het besluit van de NZa maakt de plaatsing van een geneesmiddel op de beleidsregel officieel. Gemiddeld beslaat de periode tussen de publicatie van het CVZ-advies en dit besluit 79 dagen. Opvallend is dat dit gemiddelde voor de eerste vijf geneesmiddelen die op de lijst zijn geplaatst (voor 2008) veel lager ligt dan voor de laatste vijf: 40 tegen 119 dagen. De vertraging kan liggen in het combineren van verschillende adviezen ter besluitvorming door de Raad van Bestuur van de NZa. Om praktische redenen wordt er soms voor gekozen de beleidsregel pas aan te passen indien er enkele adviezen verzameld zijn. Voor iedere wijziging van de stofnamenlijst diende tot voor kort namelijk de gehele beleidsregel opnieuw te worden vastgesteld en gepubliceerd. Nu de stofnamenlijst is losgekoppeld van de beleidsregel, zal vaker dan voorheen een bijgewerkte versie vastgesteld worden door de Raad van Bestuur van de NZa. Het besluit van het NZa-bestuur geldt als de start van de termijn van vier jaar ('T=0'). De vergoeding die het gevolg is van de plaatsing geldt met terugwerkende kracht vanaf 1 januari van het betreffende jaar.

#### *Termijn NZa – ZonMw*

De periode tussen het NZa-besluit en het uitschrijven van een 'call for proposals' voor een ZonMw-project bedraagt gemiddeld 140 dagen. In de eerste ronde werden projecten voor vijf geneesmiddelen gehonoreerd. Vier van deze medicijnen waren ook tegelijkertijd door de NZa goedgekeurd dus hadden alle een termijn van 112 dagen. Het vijfde medicijn, Myozyme, was eerder goedgekeurd door de NZa en kende dus een langere termijn (231 dagen). Voor de geneesmiddelen die daarop volgden, vormde Soliris een uitschieter (164 dagen).

Om de periode tussen opname in de beleidsregels en de aanvraag te verkorten, en te voorkomen dat nieuwe geneesmiddelen een ronde mislopen en dus 8-12 maanden moeten wachten, probeert ZonMw partijen er van bewust te maken dat ze op tijd moeten aangeven de intentie te hebben om een onderzoeksaanvraag in te dienen. Het lijkt erop dat dit leereffect optreedt, want voor het laatste geneesmiddel dat op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen is geplaatst (Yondelis) vond de oproep eerder plaats dan het NZa-besluit. Met dit anticiperen is ruim een jaar gewonnen.

In de discussies over de verlenging van de tijdelijke plaatsing op de beleidsregels van drie naar vier jaar is veel gezegd over de vertraging die opgelopen is bij het opstarten van het ZonMw-programma (zie paragraaf 2.5.2). Begin 2006 werd de aangepaste beleidsregel Dure geneesmiddelen en de nieuwe Beleidsregel

Weesgeneesmiddelen geponeerd en werd ZonMw gevraagd een onderzoeksprogramma op te zetten. Sommige respondenten wijzen op de snelheid waarmee de beleidsregel was opgezet: “de subsidieregeling was in een vloek en een zucht omgezet naar de beleidsregel”. Omdat het een tijd duurde voordat de financiering van het ZonMw-programma officieel geaccordeerd was verscheen in oktober 2007 de eerste oproep voor het ZonMw-programma. De onderzoeken binnen de eerste ronde werden in maart 2008 gehonoreerd en de projecten moesten uiterlijk op 1 oktober 2008 gestart zijn. De vertraging van de start van het programma lag in het afstemmen van verantwoordelijkheden en doelstellingen tussen VWS, CVZ en andere partijen. Daarnaast werd pas eind 2006 de eerste vraagstelling voor doelmatigheidsonderzoek ingediend bij het CVZ.

#### *Termijn ZonMw*

De periode tussen de oproep voor onderzoeksvoorstellen en de uiteindelijke goedkeuring van het project bedraagt gemiddeld 169 dagen. Voor de eerste vijf goedgekeurde geneesmiddelen lag dit op 197 dagen. Volgens de procedure die ZonMw heeft opgesteld, is voor de fase tussen oproep en honorering 8 maanden (240 dagen) gerekend. Het komt vaak voor dat de onderzoeksaanvraag bij indiening nog niet helemaal compleet is. Bij de eerste ronden vertoonden alle voorstellen hiaten en daarom is daar voor alle aanvragen een compleet vervolgtraject gestart. Voor Yondelis duurde de procedure bij ZonMw langer, maar dat kwam waarschijnlijk omdat het positieve oordeel van het CVZ lang uitbleef. Voor Soliris is ook een aanvraag ingediend maar die aanvraag is afgewezen en wordt opnieuw ingediend<sup>65</sup>.

#### *Termijn ZonMw – start van het onderzoek*

Voor de ZonMw-projecten geldt als voorwaarde bij honorering van de onderzoeksaanvraag dat het onderzoek maximaal zes maanden na honorering gestart moet zijn. In de praktijk nemen de onderzoekers ook deze tijd, bijvoorbeeld om mensen aan te nemen en om eventueel METC-goedkeuring te verkrijgen. Het gemiddelde ligt overigens iets boven de zes maanden omdat één geneesmiddel langer deed over deze periode.

#### *Termijn onderzoek – T=4*

Het ZonMw-project duurt maximaal drie jaar terwijl de herbeoordeling vier jaar na het NZa-besluit ('T=4') plaatsvindt. Voor veel geneesmiddelen loopt het ZonMw-project door na T=4, wat blijkt uit de 'negatieve staafjes' in figuur 2.1 voor de vijf geneesmiddelen die deel uitmaakten van de eerste ronde (Replagal, Fabrazyme, Myozyme, Naglazyme, Elaprased; gemiddeld -122 dagen). Dit brengt twee problemen met zich mee. Ten eerste, voor het produceren van de data die nodig is voor het bepalen van de doelmatigheid hebben deze geneesmiddelen gemiddeld 122 dagen minder onderzoekstijd. Ten tweede geven arts-onderzoekers aan dat het hen onduidelijk is wat ze moeten doen in de resterende 122 dagen omdat ze in principe hun beloofde taken al hebben uitgevoerd voor de deadline van T=4. Overigens laat het recentste geneesmiddel op de lijst (Yondelis) een ander beeld zien: hier zijn 226 dagen over tussen het moment van afronden van het ZonMw-project en de T=4-deadline. Dit beeld strookt ook met een uitspraak van één van de interviewrespondenten: “Voor de eerste aanvragen geldt nog steeds dat ze moeite zullen hebben om op tijd voldoende resultaten te leveren, maar voor de latere middelen is veel meer tijd door een meer gestroomlijnde procedure”.

Tot slot zij opgemerkt dat gedurende de periode tussen marktregistratie en vergoedingsbeslissing een geneesmiddel wel als stand van wetenschap en

---

<sup>65</sup> Voor Soliris bedraagt de lengte van deze periode per 5 februari 2011 al 800 dagen.

praktijk kan worden aangeduid. Als zodanig kan een geneesmiddel worden opgenomen in medische richtlijnen en kunnen patiënten er aanspraak op maken. Als de vergoeding nog niet geregeld is, komen de kosten voor de behandeling bij de ziekenhuizen en fabrikanten (als het gaat om 'compassionate use' en patiënten die hebben geparticipeerd in klinische trials). In Frankrijk bestaat er overigens een overbruggingsregeling (ATU) die de vergoeding in deze periode regelt (zie paragraaf 3.2).

### *2.5.2 Verlenging van tijdelijke plaatsing van drie naar vier jaar*

De algemeen gedeelde mening is dat uitkomstenonderzoek een zaak van de lange adem is. Dat geldt voor het uitkomstenonderzoek als instrument: het betreft een nieuwe benadering en het kostte een aantal partijen tijd om hun inzet op poten te zetten, kaders te ontwikkelen, te weten te komen wat precies moest worden onderzocht, etc. Een respondent spreekt van "organisatorische complexiteit". Hierdoor is niet meteen gestart met het uitkomstenonderzoek en de verlenging geeft deze uitkomstenonderzoeken enige respijt.

Er is veel discussie geweest tussen de NZa, het CVZ, VWS en de fabrikanten over de verlenging, onder andere ook in het Technisch Overleg<sup>66</sup> over de beleidsregel bij de NZa, waarin onder andere partijen als de NFU, de NVZ en het CVZ participeren. Vooral het CVZ en de fabrikanten vonden de termijn van drie jaar te kort, omdat er aan het begin opstartproblemen waren. Zij signaleerden dat op T=3 de onderzoeken nog onvoldoende resultaten zouden opleveren.

Voor VWS was de voorlopige vergoeding gekoppeld aan doelmatigheidsonderzoek een belangrijk "experiment" dat een kans zou moeten krijgen, dus een uitloop van een jaar werd geaccepteerd<sup>67</sup>. Men was pragmatisch: na vier jaar werd meer data verzameld. Langer was weer niet wenselijk omdat medicijnen dan echt te veel ingebakken zouden raken in behandelstrategieën. Het zou dan lastiger worden om een geneesmiddel van de lijst af te halen. ZonMw was eveneens voorstander van verlenging en had dit inzichtelijk gemaakt door de te wijzen op een staatje waaruit bleek dat voor de eerste geneesmiddelen op de lijst de ZonMw-projecten met twee jaar vertraging waren gestart. De NZa zag dit als een zoveelste versoepeling van de beleidsregel; dit is de reden dat recente aanvragen voor verlenging van de termijn van vier jaar worden afgewezen.

Een aantal respondenten legt de schuld voor de vertraging expliciet bij een bepaalde partij neer, maar beschuldigingen gaan niet unaniem één richting uit. Het lijkt erop dat "iedereen nog een beetje moest wennen aan de nieuwe situatie". Tijdens de besluitvorming is nauwelijks gecommuniceerd met partijen buiten de overheid. Aan die partijen is nooit gevraagd of de verlenging nodig was.

### *2.5.3 Afronden en nut van verlengen uitkomstenonderzoek*

Bedrijven vinden dat een evaluatieperiode van vier jaar in veel gevallen te kort is om voldoende te leren over een innovatief geneesmiddel. Voor zeldzame ziekten gelden specifieke karakteristieken, zoals kleine patiëntenpopulaties en een heterogeen ziektebeeld. Dit betekent dat een onderzoek naar doelmatigheid bij voorbaat heel lastig is. Daarnaast laat de werkzaamheid van een geneesmiddel zich soms pas na een bepaalde tijd zien. In klinische trials is bijvoorbeeld nog te weinig de nadruk gelegd op de effectiviteit van een geneesmiddel bij bepaalde leeftijdsgroepen of juist bij patiënten met een mildere variant van de ziekte. Zij worden minder vaak gediagnosticeerd en melden zich minder snel aan voor

---

<sup>66</sup> Het Technisch Overleg geeft slechts technisch advies aan de NZa en mag zich niet bezighouden met beleid.

<sup>67</sup> Dit moest VWS wel afwegen tegen een jaar langer financieren van geneesmiddelen die potentieel onterecht op de beleidsregel stonden.



deelname aan een klinische trial. Potentieel is bij hen wel de meeste gezondheidswinst te behalen. Zeker voor de geneesmiddelen die in 2006-2007 op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen zijn geplaatst geldt dat de driejaars-periode van tijdelijke plaatsing te kort is omdat het soms zeker 1,5 jaar geduurd heeft voordat het daadwerkelijke uitkomstenonderzoek kon beginnen.

Een aantal onderzoekers geeft aan dat de extra tijd weliswaar nuttig is maar dat het niet per se nodig was: zij hadden gewoon toegewerkt naar de deadline. Bovendien zien onderzoekers altijd wel zijpaden voor vervolgonderzoek. Vooral het doeltreffende toepassingsgedeelte van het onderzoek kan extra resultaten opleveren over bijvoorbeeld de indicatiestelling, de invulling van de zorg voor de patiënt, zicht op therapietrouw, lange-termijneffecten (het merendeel van de weesziekten waarvan de geneesmiddelen op de beleidsregels staan, worden immers chronisch), doseringen, en de relatie tussen een bepaalde genotypische en fenotypische uitdrukking van de ziekte<sup>68</sup>. Dit kan leiden tot een verfijndere definiëring van de ziekte en de protocollen voor de behandeling. Bovendien kan hiermee een discussie worden gestart met de industrie, om bijvoorbeeld de hoogte van de prijs afhankelijk te maken van de werkzaamheid (meer hierover in hoofdstuk 4 onder mogelijkheid 4).

De overheidsinstanties benadrukken dat het verder oprekken van de termijn niet per se zin heeft. Er moet voor worden gewaakt dat het optimale punt niet gepasseerd wordt: op een gegeven moment levert meer en langer data verzamelen geen extra informatie op (die ook nog significant/nuttig is). Daar komt nog eens bij dat voor veel geneesmiddelen de praktijk van behandelen verandert: zo verschuiven geneesmiddelen voor kankers van de derdelijn naar de tweede- of eerstelijns. Als het doelmatigheidsonderzoek te lang duurt, dreigen de data niet meer te vergelijken te zijn. Aan de andere kant geeft een respondent aan dat het moeilijk kan zijn om na vier jaar data te genereren die een valide uitspraak mogelijk maakt over doelmatigheid op de langere termijn. Er wordt verwezen naar hemofilie waar de werkelijke kosten per jaar pas na jaren vast is komen te staan.

---

<sup>68</sup> Dit is interessant omdat met genetische tests voor bepaalde ziekten, bijvoorbeeld in de vorm van commerciële thuis-tests of juist een uitbreiding van de neonatale screening (hielprik), weliswaar meer patiënten worden opgespoord met een genetische afwijking, maar dat die afwijking niet per se tot ziekte hoeft te leiden (Hollak, C. (2010) Dr. Pangloss en de geneeskunde. Oratie, Universiteit van Amsterdam/AMC, Amsterdam).



### 3. Doelmatigheidsonderzoek bij weesgeneesmiddelen in Europa

Waar registratie van weesgeneesmiddelen via een gecentraliseerde procedure voor heel Europa moet plaatsvinden, is de vergoeding van geneesmiddelen nog nationaal georganiseerd. Dat betekent dat de beoordeling van geneesmiddelen, met bijvoorbeeld een doelmatigheidsonderzoek als onderdeel, per land kan verschillen. Dit hoofdstuk presenteert een quick-scan van de manier waarop weesgeneesmiddelen worden vergoed in een aantal Europese landen en in hoeverre doelmatigheidsonderzoek een rol speelt bij die beslissing. De situatie in de vijf landen met de grootste afzetmarkten voor farmaceutische producten in Europa wordt beschreven: Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Spanje en Italië. Daarnaast is ook Zweden opgenomen.

In dit hoofdstuk wordt per land een beschrijving gegeven van de vergoedingssystematiek voor weesgeneesmiddelen<sup>69</sup>. Naast een algemene beschrijving van het systeem wordt ingegaan op vergoedingsregelingen voor intramurale zorg. Vervolgens worden de eventuele specifieke regelingen rond weesgeneesmiddelen behandeld. Daarna wordt getoond in hoeverre doelmatigheidsonderzoek in de besluitvorming wordt ingezet en zo ja, hoe (welke actoren zijn betrokken? Welke analyses worden verwacht?). Het hoofdstuk sluit af met een synthetiserende tabel waarin de landen met elkaar worden vergeleken, en een kort overzicht van pan-Europese initiatieven op het gebied van het vergoeden van (wees)geneesmiddelen.

#### 3.1 Verenigd Koninkrijk

De gezondheidszorg in Engeland wordt georganiseerd via de National Health Service (NHS) die wordt bekostigd uit de belastingen. In principe hoeft de belastingbetaler niet bij te betalen voor diensten binnen de gezondheidszorg en staan alle geregistreerde behandelingen (en dus ook geneesmiddelen) ter beschikking van de patiënt. De overheid onderhandelt met de farmaceutische industrie over een algemeen kader (de Pharmaceutical Price Regulation Scheme) waarbinnen prijzen kunnen worden vastgesteld.

Bij de toegang tot geneesmiddelen gelden wel twee voorbeholden. Ten eerste wordt het budget gealloceerd aan regionale Primary Care Trusts (PCTs). Zij beslissen vervolgens waar het geld aan wordt besteed. Vaak kiezen zij voor behandelingen voor aandoeningen die veel voorkomen in hun gebied<sup>70</sup>. Ten tweede, bepaalt de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) aan welke standaarden bepaalde behandelingen moeten voldoen. Een advies van de NICE kan er dus toe leiden dat een PCT wel of juist niet verplicht is om een geneesmiddel te vergoeden.

---

<sup>69</sup> Veel informatie is gevonden in de volgende twee rapporten die gaan over vergoedingen van weesgeneesmiddelen:

Denis, A., S. Simoens, C. Fostier, L. Mergaert, I. Cleemput (2009) Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Brussel.  
Garau, M., J. Mestre-Ferrandiz (2009) Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. Office of Health economics Research briefing no. 52.

<sup>70</sup> Aarden, E. (2009) Politics for provision – the co-production of genetic technologies and health care arrangements in Germany, the Netherlands and the United Kingdom. PhD-thesis, Maastricht University.

De beoordeling door de NICE bestaat uit drie stappen<sup>71</sup>:

- Scoping: wat wordt onderzocht? Het instituut werkt pas aan een richtlijn voor een nieuw geneesmiddel als het een grote impact lijkt te gaan hebben op de gezondheidswinst, het budget of het gezondheidsbeleid. Overigens kan de NICE besluiten om zich in een beoordeling niet alleen te richten op één geneesmiddel maar op een hele geneesmiddelenklasse of ziektegebied.
- Assessment: bepaling van klinische en kosteneffectiviteit. De beoordeling is gebaseerd op een systematische review van bestaand bewijs en een economische evaluatie. Voor de klinische effectiviteit zijn gegevens over gezondheidswinst en bijwerkingen relevant. Voor de batenkant van de berekening van de kosteneffectiviteit wordt gekeken naar overleving en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. De potentiële impact op kosten en besparingen voor de NHS en andere sociale ondersteuning vormen de maat voor de kostenkant. De NICE gebruikt vervolgens de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER)<sup>72</sup> als belangrijkste maat. Aan deze ratio is ook een kostendrempel van 20000 tot maximaal 30000 pond per QALY verbonden. De NICE maakt bij het opstellen van de richtlijnen gebruik van expertcommissies, gegevens van de farmaceutische bedrijven en onafhankelijke HTA-centra.
- Appraisal: waardebeoordeling en weging van de assessment door verschillende stakeholders zoals artsen en patiëntvertegenwoordigers. Mochten de mate van innovativiteit van het geneesmiddel en de grootte van onzekerheid van de IKER groot zijn, dan overweegt de NICE om een hogere waarde per QALY te accepteren. Factoren die een rol spelen in deze stap zijn acceptatie, geschiktheid, voorkeuren, haalbaarheid, impact, rechtvaardigheid en gelijkwaardigheid.

Voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen geldt een genuanceerde uitleg van de bovenstaande praktijk. Enerzijds wordt voor zeldzame aandoeningen geen uitzondering gemaakt en geëist dat ze op dezelfde manier worden beoordeeld. Dit sluit goed aan bij het utilitaristische uitgangspunt van de benadering waarbij geldt 'breng de grootste welvaart naar de grootste hoeveel mensen'. De Britse gezondheidseconoom McCabe<sup>73</sup> onderstreept in een groot aantal (opiniërende) artikelen dat er geen speciale positie te claimen is voor weesgeneesmiddelen omdat veel karakteristieken van deze producten, zoals het gebrek aan alternatieve behandelopties, een zware ziektelast of een falende markt, ook gelden voor vaker voorkomende aandoeningen. Tenzij het Britse publiek een bepaalde waarde hecht aan 'zeldzaamheid' als karakteristiek op zich. Daar zijn echter volgens McCabe tot nu toe (nog) te weinig bewijzen voor gevonden. Hij verwijst daarbij naar een burgerpanel van de NICE die zich boog over de wenselijkheid van vergoeding van zogenaamde 'ultra-orphans'<sup>74</sup>. Een survey

---

<sup>71</sup> National Institute for Clinical Excellence (2008) Guide to the Methods of Technology Appraisal. NICE, Londen.

<sup>72</sup> De incrementele kosteneffectiviteit geeft de ratio aan tussen het verschil in kosten afgezet tegen het verschil in effect van een behandeling ten opzichte van een standaardbehandeling. De IKER wordt doorgaans uitgedrukt in kosten per QALY.

<sup>73</sup> McCabe C, Claxton K & A. Tsuchiya (2005) Orphan drugs and the National Health Service: should we value rarity? BMJ 331:1016-9.

<sup>74</sup> Ultra orphans vormen geen formele categorie. Het zijn zeer zeldzame aandoeningen met een prevalentie van minder dan 1 op de 50000 patiënten in het Verenigd Koninkrijk. De leden van het burgerpanel waren verdeeld over drie meningen: de grootste categorie was een voorstander van het onder condities betalen van 'premium prices' voor ultra-orphan drugs. Bij die condities moet vooral worden gekeken naar de zwaarte van de ziekte (en niet naar de zeldzaamheid!), of het geneesmiddel bijdraagt aan een verbetering van de gezondheid (en niet slechts een stabilisering) en dat de middelen bedoeld zijn voor

onder de Noorse bevolking laat ook geen overtuigend bewijs zien voor een dergelijke voorkeur<sup>75</sup>. Belangrijkste uitgangspunt van het utilitaristische perspectief is dat voor alle uitgaven in de gezondheidszorg rekening gehouden moet worden met de alternatieve kosten ofwel 'opportunity costs'. Weegt de gezondheidswinst van een bepaalde uitgave ten behoeve van een bepaalde groep patiënten op tegen het mislopen van een gezondheidswinst bij een andere groep? Zeker als de ene groep groter is dan een andere? De NICE geeft aan dat het in principe weesgeneesmiddelen beoordeelt als elk andere geneesmiddel<sup>76</sup>.

Anderzijds speelt ook mee dat NICE veronderstelt dat hoe groter de impact op het budget is, hoe hoger het niveau van bewijsvoering moet zijn<sup>77</sup>. Omgekeerd geldt dus ook dat bij weesgeneesmiddelen, waar de impact op het totale budget voor de gezondheidszorg klein is<sup>78</sup>, de te accepteren onzekerheid over kosteneffectiviteit ook groter mag zijn<sup>79</sup>. In 2008 besloot NICE al tot opname van imatinib voor de behandeling van myeloïde leukemie tegen 48000 pond per QALY. In 2009 adviseerde NICE dat bij levensverlengende<sup>80</sup> behandelingen bedoeld voor kleine patiëntenpopulaties met een terminale aandoening, de drempel van 30000 pond per QALY mag worden overschreden<sup>81</sup>. In de context van weesgeneesmiddelen zullen hier vooral zeldzame kankers van profiteren. Overigens geeft het advies ook aan dat de goedkeuring gepaard moet gaan met het opzetten van een programma van dataverzameling om zo meer te leren over uitkomsten in de praktijk.

De NICE verwacht echter niet dat ultra-orphans zullen vallen onder deze regeling voor laatstelijns behandelingen, omdat voor vergoeding van ultra-orphans al een andere route bestaat. Hiervoor wordt verwezen naar de National Commissioning Group, een nationaal expertorgaan dat aanvragen van medisch specialisten voor zeer gespecialiseerde zorgdiensten, zoals medicijnen voor ultra-orphans, beoordeelt en de minister adviseert welke zouden moeten worden ingekocht. Bij de beoordeling wordt vooral gekeken naar klinische wenselijkheid en speelt kosteneffectiviteit een marginale rol.

In de andere delen van het Verenigd Koninkrijk gelden net andere procedures. In Schotland bijvoorbeeld wordt de beoordeling van nieuwe behandelingen uitgevoerd door de Scottish Medicines Consortium (SMC). Zij beschouwen geneesmiddelen op dezelfde manier als de NICE maar nemen ook 'modifiers' mee, zoals of het om een levensbedreigende ziekte gaat, of het leven wordt

---

levensbedreigende ziekten. Een tweede groep vond dat vergoeding zonder condities moest plaatsvinden, terwijl de derde groep vond dat weesgeneesmiddelen moeten voldoen aan dezelfde (kosteneffectiviteits)criteria als alle andere geneesmiddelen.

NICE (2004) NICE Citizens council report on ultra orphan drugs. NICE, Londen.

<sup>75</sup> Desser, A.S., D. Gyrd-Hansen, J.A. Olsen, S. Grepperud, I.S. Kristiansen (2010) Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ*; 341:c4715.

<sup>76</sup> NICE (2008) Social value judgements – Principles for the development of NICE guidance. NICE, Londen.

<sup>77</sup> National Institute for Clinical Excellence (2008) Guide to the Methods of Technology Appraisal.

<sup>78</sup> Zie voetnoot 10.

<sup>79</sup> Drummond, M.F., D.A. Wilson, P. Kanavos, P. Ubel & J. Rovira (2007) Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23: 1, 36–42.

<sup>80</sup> Er moet daadwerkelijk sprake zijn van 'improved survival', dus chronische ziekten komen niet in aanmerking voor deze regeling.

<sup>81</sup> National Institute for Clinical Excellence (2009) Appraising life-extending, end of life treatments. NICE, Londen

verlengd, of de kwaliteit van leven substantieel wordt verbeterd, of de ziekteprogressie wordt afgebogen, en of de behandeling een mogelijke tussenstap vormt naar een 'definitieve' behandeling.

### 3.2 Frankrijk

Het beoordelingsproces van nieuwe geneesmiddelen bestaat in Frankrijk uit twee stappen. In de eerste stap beoordeelt de Transparantiecommissie van de Haute Autorité de Santé (HAS) het geneesmiddel op:

- klinische waarde (Service Médical Rendu), waarbij rekening gehouden wordt met het indicatiegebied en de klinische effectiviteit van het medicijn.
- klinische meerwaarde (Amélioration du Service Médical Rendu), waarbij de klinische waarde wordt vergeleken met die van bestaande therapieën. Er worden vijf niveaus onderscheiden, van innovatieve geneesmiddelen tot geneesmiddelen die geen verbetering laten zien.

In de tweede stap wordt door het Comité Economique des Produits de Santé van het Franse gezondheidsministerie onderhandeld met de fabrikanten over de prijs. Producten met een grotere klinische (meer)waarde komen daarbij in aanmerking voor een hogere prijs. Andere factoren die het comité meenemen zijn onder andere de dagelijkse en totale behandelkosten. Vervolgens worden de geneesmiddelen vergoed door een collectieve verzekering. De instantie die de collectieve verzekering beheert, het Nationale Verzekeringsfonds, bepaalt welke geneesmiddelen voor welke behandelingen tegen welk percentage, worden vergoed. De dossiers voor de beoordeling in de twee comités worden aangeleverd door de fabrikant. Een beoordeling geldt in eerste instantie voor drie jaar waarna een definitieve beoordeling plaatsvindt. Dit komt net als in Nederland neer op een voorlopige vergoeding.

Doelmatigheidsonderzoek en health technology assessment (HTA) zijn op dit moment geen officieel onderdeel van de beoordeling. Bedrijven zijn niet verplicht farmaco-economische data te overleggen. Het normatieve uitgangspunt van het vergoedingssysteem is dat er beperkte ruimte is voor economische afwegingen in de gezondheidszorg. Desalniettemin is de taakstelling van de HAS in 2008 uitgebreid met het bepalen van de economische gevolgen bij de herbeoordeling van producten. Sindsdien is er onder andere onderzoek gedaan naar het efficiënte gebruik van statines<sup>82</sup>. Verwacht wordt dat economische beoordelingen een rol gaan spelen in beslissingen binnen een ziektegebied, en dat er geen plaats zal zijn voor een beoordeling ten opzichte van een bepaalde maximale kosteneffectiviteitsdrempel over alle ziektegebieden heen<sup>83</sup>.

Weesgeneesmiddelen volgen de bovenstaande procedure en nemen geen uitzonderingspositie in. Echter, de data die worden gebruikt voor de HAS-beoordelingen zijn vaak afkomstig uit de registratiedossiers van de EMA. Dat betekent dat sommige geneesmiddelen worden beoordeeld op basis van een beperkte dataset, bijvoorbeeld afkomstig uit cohort- en fase 2-studies. Tot slot bestaan er in Frankrijk een drietal regelingen voor versnelde toelating: 1) vergoeding en compassionate use voor geneesmiddelen bij ernstige aandoeningen die nog niet zijn geregistreerd (ATU); 2) off-label gebruik (TTP); 3) het versnellen van de beoordelingsprocedure bij innovatieve geneesmiddelen. Veel weesgeneesmiddelen worden via de ATU-route tijdelijk – totdat de registratie rond is – vergoed, omdat het vaak gaat om innovatieve medicijnen die een grote medische behoefte beantwoorden.

---

<sup>82</sup> Meyer, F. (2010) Assessment of Orphan Drugs in the view of pricing and reimbursement. Current situation and perspectives. EPPOSI Prague November 2010.

<sup>83</sup> Pouvourville, G. de (2010) A French approach to cost-effectiveness analysis? Eur J Health Econ 11:521–523.

### 3.3 Duitsland

In Duitsland vindt de vergoeding voor het grootste deel plaats via publieke ziekenfondsen. De Gemeinsamer Bundesausschuss beslist over richtlijnen voor therapie en opname in, uitsluiting van en beperkingen aan het pakket. Voor geneesmiddelen geldt dat registratie automatisch vergoeding betekent. De hoogte van de vergoeding is echter afhankelijk van de therapeutische meerwaarde (in termen van veiligheid en effectiviteit). Een verschil in vergoeding en prijs moet dan worden bijgelegd door de patiënt.

Hoewel economische overwegingen geen rol speelden in het systeem, en daar ook geen plaats in hadden volgens de sociale wetgeving, is in 2004 wel het Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) opgericht. Dat instituut heeft als taak de kosten en baten van geneesmiddelen te beoordelen. In 2008 heeft het instituut zijn methodologie vastgesteld<sup>84</sup>. De beoordeling kent twee uitgangspunten:

- Zij moet gebaseerd zijn op een vergelijking met andere therapieën binnen het indicatiegebied. Er bestaat in Duitsland geen ziekteoverstijgende kostenbovengrens of drempelwaarde, zoals de 30000 euro per QALY die in Engeland geldt. Het idee is om therapieën te plotten op een diagram met 'kosten' op de x-as en 'waarde' op de y-as. Overigens is op deze methodiek veel kritiek gekomen, omdat zij niet aansluit bij internationale HTA-standaarden. Dit gold vooral voor het afstand doen van het idee van een kostenbovengrens, en het QALY-concept bij het uitdrukken van de waarde van een therapie<sup>85</sup>. De bepaling van de waarde van een behandeling gebeurt aan de hand van klinische maten (mortaliteit, morbiditeit, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en gevalideerde surrogaatmaten), respondentenmaten (kans dat een patiënt reageert op een behandeling) en geaggregeerde maten (zoals QALY's). De kostenkant concentreert zich vooral op de directe kosten.
- Een beoordeling is overbodig als er geen alternatieve therapie bestaat<sup>86</sup>. Omdat weesgeneesmiddelen doorgaans geen alternatieve behandeling kennen, zal een farmaco-economische beoordeling voor deze geneesmiddelen niet voor de hand liggen.

Overigens worden naast de aanbeveling van het IQWiG ook andere factoren meegewogen, zoals de ontwikkelkosten van de producent, de ziektelast en de prevalentie van de ziekte.

De HTA-procedure zoals die wordt gevolgd in het IQWiG bestaat uit het formeren van een projectteam, het uitvoeren van literatuuronderzoek, het schrijven van een eerste versie van het rapport waar externen schriftelijk en mondeling in twee rondes op mogen reageren. In een vroeg stadium van dat proces stelt het projectteam vast welke data er nodig zijn en welke uitkomstcriteria er worden meegenomen<sup>87</sup>.

---

<sup>84</sup> IQWiG-HTA-proces is beschreven in een algemeen paper over de methodologie (Version 3.0, May 27th 2008). IQWiG, Keulen.

<sup>85</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008) Jahresbericht 2008. IQWiG, Keulen.

<sup>86</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009) Jahresbericht 2009. IQWiG, Keulen.

<sup>87</sup> IQWiG-HTA-proces is beschreven in een algemeen paper over de methodologie (Version 3.0, May 27th 2008). IQWiG, Keulen.

In de nabije toekomst wordt in de nieuwe Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) een belangrijke rol toegedicht aan het IQWiG bij het bepalen van de therapeutische meerwaarde (Zusatznutzens)<sup>88</sup>.

### 3.4 Spanje

Bij het bepalen of een medicijn in aanmerking komt voor vergoeding, is er geen aparte route of procedure voor weesgeneesmiddelen. In Spanje bestaat er een 'positieve lijst' waarop alle medicijnen staan vermeld die worden vergoed. Deze lijst is geldig op nationaal niveau. Daarnaast mogen de verschillende regio's additionele medicijnen vergoeden. Ziekenhuismedicijnen worden 100% vergoed, terwijl extramuraal voorgeschreven medicijnen voor chronische ziekten voor 90% worden vergoed. Voor de overige medicijnen op de lijst geldt een vergoeding van 60%. Medicijnen die niet op de lijst staan worden niet vergoed en de prijzen voor die medicijnen mogen vrij worden bepaald door de farmaceutische bedrijven.

Op nationaal niveau wordt de beslissing of een geneesmiddel wordt opgenomen op de lijst gemaakt door een interregionaal college van de nationale gezondheidsdienst (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud). Het college maakt daarbij gebruik van een beoordeling van het medicijn, zoals die wordt opgesteld door het departement dat binnen het ministerie van gezondheidszorg verantwoordelijk is voor geneesmiddelen, de Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Het departement werkt weer samen met het nationale HTA-agentschap Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

De criteria die van belang zijn bij de beoordeling, zijn: de ziektelast, de therapeutische waarde en werkzaamheid van het product, de innovativiteit van een geneesmiddel (hoewel daar geen criteria voor worden gegeven), de prijs van het medicijn en de budgetimpact. Kosteneffectiviteit speelt momenteel een kleine rol in de vergoedingsbeslissing, maar er wordt wel over nagedacht en men verwacht dat in de nabije toekomst farmaco-economische criteria een grotere rol gaan spelen<sup>89</sup>.

### 3.5 Italië

Weesgeneesmiddelen worden in Italië vergoed via één van de volgende drie kanalen:

- de standaard vergoedingsprocedure: als er geen alternatief is, en het geneesmiddel heeft een therapeutische en socio-economische meerwaarde dan wordt het vergoed.
- de Wet 648/96: via deze route worden medicijnen vergoed die nog niet zijn geregistreerd in Italië en dus off-label worden gebruikt. Het gaat dan om medicijnen die al wel zijn geregistreerd in andere landen, medicijnen die fase-II-onderzoek hebben doorlopen en nu in fase-III-onderzoek zitten, of medicijnen die al wel in Italië zijn geregistreerd voor een andere indicatie.
- Fondo AIFA 5%: een fonds, gefinancierd door een afdracht van farmaceutische bedrijven, dat bedoeld is voor onder meer aanvullend onderzoek van weesgeneesmiddelen rond bijvoorbeeld farmacovigilantie.

De wetenschappelijk-technische commissie (Comitato Scientifico e Tecnico) van de AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco, het Italiaanse college ter beoordeling van

---

<sup>88</sup> Bundesgesundheitsministerium (2010) Pressemitteilung 'Neues Arzneimittelmarkt-Gesetz stärkt Rolle des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen', Berlijn, 5 november 2010.

<sup>89</sup> J. López-Bastida, J. Oliva, F. Antónanzas, A. García-Altés, R. Gisbert, J. Mar, J. Puig-Junoy (2010) Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. Eur J Health Econ 11:513–520.



geneesmiddelen dat zich ook bezighoudt met vergoedingen) bepaalt of een geneesmiddel in aanmerking komt voor vergoeding op basis van de bovengenoemde criteria.

Om de mate van innovativiteit mee te kunnen nemen in de vergoedingsbeslissing is er een nieuw rangschikkingssysteem geïntroduceerd waar criteria worden meegenomen als<sup>90</sup>:

- hoe groot de ziektelast is en in hoeverre het medicijn bijdraagt aan de genezing van de ziekte;
- in hoeverre er een alternatieve behandeling is voor een medicijn;
- hoe sterk het bewijs is voor de werkzaamheid van de behandeling (op basis van klinische eindpunten, surrogaateindpunten, etc.).

Mocht het besluit om te vergoeden positief zijn, dan onderhandelt de prijs- en vergoedingscommissie (Comitato Prezzi e Rimborso) met de fabrikant over de prijs. De hoogte van de prijs hangt af van de therapeutische meerwaarde, budgetimpact, marktaandeel van het medicijn en de prijzen in andere Europese landen. De kosteneffectiviteit wordt ook meegewogen bij innovatieve medicijnen waar nog geen alternatief voor is. Sinds 1995 is men bezig deze economische evaluatie vorm te geven en te verfijnen, maar er bestaan nog geen officieel door de AIFA geïnitieerde of geaccordeerde richtlijnen<sup>91</sup>.

Voor de hoogte van de vergoeding worden geneesmiddelen opgedeeld in drie klassen: 1) geneesmiddelen voor ziekten waar geen alternatieve behandeling of chronische ziekten (klasse A; 100% vergoed via de nationale gezondheidsservice); 2) soortgelijke producten die worden voorgeschreven in ziekenhuizen (klasse H; 100% vergoed via ziekenhuizen); en 3) medicijnen die geen therapeutische meerwaarde, etc. vertonen. De prijzen van geneesmiddelen hangen onder andere af van de therapeutische waarde van de producten. Sinds een aantal jaren voert de Italiaanse overheid een budgetplafond dat de medicijnuitgaven maximaliseert op 16% van de totale zorguitgaven.

Het voorschrijven van weesgeneesmiddelen gebeurt in ziekenhuizen. In elke regio in Italië zijn er één of meerdere centra die bevoegd zijn om zeldzame ziekten te diagnosticeren en te behandelen. De activiteiten in deze regionale centra worden gecoördineerd door het Nationale Centrum voor Zeldzame ziekten. De AIFA legt bij weesgeneesmiddelen, vooral op het gebied van de oncologie, de verplichting op om patiënten op te nemen in een nationaal register, waarin gegevens worden verzameld over incidentie, prevalentie, het opzetten van standaarden, etc.

### 3.6 Zweden

In Zweden worden weesgeneesmiddelen vergoed via dezelfde procedures als andere geneesmiddelen. De geneesmiddelen die opgenomen zijn op een 'positieve' lijst worden vergoed. De beslissing om een geneesmiddel te vergoeden wordt genomen door het expertcomité van het onafhankelijke overheidsorgaan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV; voorheen LFN)<sup>92</sup>. De fabrikant

---

<sup>90</sup> <http://www.ispor.org/htaroadmaps/Italy.asp>

<sup>91</sup> S. Capri, S., A. Ceci, L. Terranova, F. Merlo, L. Mantovani & the members of the Italian Group for Pharmaco-economic studies (2001) Guidelines for the economic evaluation in Italy: recommendations from the Italian group of pharmaco-economic studies. Drug Information Journal, Vol. 35, pp. 189–201.

Garattini, L., P. De Compadri, R. Clemente en D. Cornago (2003) Economic evaluation in Italy: a review of literature. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 19:4, 685–737.

<sup>92</sup> Het expertcomité bestaat ook uit waarnemers van de regio's en van de Zweedse raad voor health technology assessment (Statens beredning för medicinsk utvärdering). Deze

dient ter beoordeling een dossier in bij de TLV, bestaande uit klinische en kosteneffectiviteitsdata. Het onderdeel over de kosteneffectiviteit bevat ook een gezondheidseconomisch model. De kosten die daarin moeten worden meegenomen zijn zowel de directe als de indirecte kosten, zoals verlies aan arbeidsproductiviteit.

De criteria die bepalen of een geneesmiddel op de lijst moet worden toegelaten, zijn: de principes van menselijke waardigheid (alle mensen zijn gelijkwaardig), solidariteit (degene met de grootste medische nood hebben voorrang), kosteneffectiviteit en marginaal nut<sup>93</sup>. In de praktijk geldt er geen vast maximaal vergoedingsbedrag maar is er een correlatie tussen de ziektelast en de bereidheid te betalen voor een QALY<sup>94</sup>. De kosten per QALY kunnen oplopen tot 90000 euro. Overigens accepteert de TLV een grotere onzekerheid rond de kosteneffectiviteitsdata als de budgetimpact klein is<sup>95</sup>.

Een kleine budgetimpact speelt vooral bij zeldzame aandoeningen. Een analyse van de beoordeling van vergoedingsdossiers laat ook zien dat veel weesgeneesmiddelen zonder voorbehoud zijn goedgekeurd. De documentatie over kosteneffectiviteit was doorgaans zwak en de kosten per QALY hoog maar de budgetimpact laag. De aan de documentatie gestelde eisen waren minder zwaar dan voor vaker voorkomende ziekten<sup>96</sup>.

De uitkomst van de procedure kan zijn dat het geneesmiddel voor alle aangevraagde indicaties en patiëntengroepen wordt vergoed, voor een gelimiteerde groep indicaties en/of groep patiënten, of helemaal niet wordt vergoed.

In Zweden wordt de gezondheidszorg geregeld door een nationaal gezondheidsservice. De financiering is echter afkomstig van de lokale gewesten en de verschaffing van gezondheidszorg wordt dan ook op lokaal niveau uitgevoerd. Om op de nationale positieve lijst terecht te komen, is een goedkeuring door de TLV noodzakelijk, en als een geneesmiddel is opgenomen op de lijst dan zijn de regio's verplicht de geneesmiddelen te vergoeden. Echter, budgetoverwegingen kunnen op lokaal niveau leiden tot verschillen in adoptie. Een fabrikant kan de adoptie van zijn product versnellen door de lokale autoriteiten te voorzien van data over budgetimpact, economische modellen en kosteneffectiviteit. De fabrikant kan er overigens voor kiezen de goedkeuring te vragen op lokaal niveau in plaats van bij de TLV. In dat geval moet hij ook kosteneffectiviteitsdata overleggen.

Bij de indiening van het dossier dient de fabrikant eveneens aan te geven tegen welke prijs hij het product wil verkopen. De TLV weegt dit mee in haar beslissing. Na de goedkeuring wordt er echter niet meer onderhandeld over de prijs van het medicijn.

---

laatste instantie doet onderzoek naar nieuwe technologieën in de gezondheidszorg maar heeft geen beslissingsmacht.

<sup>93</sup> Jansson, S. (2007). Implementing accountability for reasonableness – the case of pharmaceutical reimbursement in Sweden. *Health Economics, Policy and Law*, 2: 153-71.

<sup>94</sup> Hugosson, K., A. Engstrom (2008). Threshold value for a QALY – correlation with disease severity and decision uncertainty. Pharmaceutical Benefits Board, Solna, Sweden. Poster presented at ISPOR 13<sup>th</sup> Annual international meeting, Toronto.

<sup>95</sup> TLV (2008) Working guidelines for the pharmaceutical reimbursement review. TLV, Solna.

<sup>96</sup> Anell, A. en U. Persson (2005) Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden – do health-economic evaluations support decision making? *Eur J Health Econom*, 50: 274–279.

### **3.7 Landenvergelijking**

De bovenstaande beschrijvingen van de landen worden hieronder in tabel 3.1 nog eens systematisch vergeleken, onder andere op de criteria die gelden voor de vergoedingen, de maten die worden meegenomen in de doelmatigheidstoets en het type prijssysteem dat wordt gebruikt.

Tabel 3.1: samenvatting landenvergelijking vergoeding van weesgeneesmiddelen<sup>97</sup>.

	Nederland (intramuraal – beleidsregels)	Verenigd Koninkrijk	Frankrijk	Duitsland	Spanje	Italië	Zweden
Criteria voor vergoeding							
* registratie	ja	ja	ja	ja	ja		ja
* klinische/therapeutische meerwaarde	ja	ja	ja		ja	ja	ja
* ziektelast					ja	ja	ja
* innovativiteit/ Alternatieven					ja	ja	
* budgetimpact	ja	ja	ja		ja	ja	
* doelmatigheid binnen indicatie			verwacht	wordt mee geëxperimente erd	wordt over nagedacht	wordt over nagedacht	
* doelmatigheid t.o.v. grenswaarde	ja, hoewel de grens niet is bepaald	ja					ja
* doeltreffende toepassing	ja						
Maten bij doelmatigheid							
* klinische maten	ja	ja		ja			ja
* patiëntkenmerken	ja						
* patient-reported kwaliteit van leven	ja						
* directe kosten binnen gezondheidszorg	ja	ja		ja			ja
* directe kosten buiten gezondheidszorg	ja	ja					ja
* indirecte kosten binnen gezondheidszorg	ja	ja					ja
* indirecte kosten buiten gezondheidszorg	discussie	ja					ja

<sup>97</sup> Als cellen leeg zijn gelaten dan zijn die cellen niet relevant voor het betreffende land.

	Nederland (intramuraal – beleidsregels)	Verenigd Koninkrijk	Frankrijk	Duitsland	Spanje	Italië	Zweden
* aanvullende maatschappelijke factoren	moet nog blijken						ja; menselijke waardigheid, solidariteit
* kosten-batenverhouding				ja			
* doelmatigheid in QALY	ja	ja					ja
Karakteristieken vergoedingssysteem							
* voorlopige goedkeuring	ja		ja				
Beoordelingsorgaan vergoedingen							
* nationale overheid	VWS, NZa	n.v.t.	HAS	G-BA/BMG	DGFPS	AIFA	TLV
* HTA-agentschap	CVZ	NICE	HAS	IOWiG	ISCIH	AIFA	TLV/regio's
Prijssysteem <sup>98</sup>							
* vrije markt		ja					(ja, op regioniveau)
* two-stage administered system			ja		ja		
* reference pricing system				ja		ja	
* economic valuation system	ja						ja
Prijs afhankelijk van:							
* klinische meerwaarde			ja	ja		ja	
* onderhandeling			ja			ja	
* integraal meegenomen in doelmatigheidstoets		ja					ja

<sup>98</sup> Het onderscheid tussen de vier prijssystemen is afkomstig van Drummond, M., B. Jönsson, F. Rutten (1997) The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. Health Policy 40 (1997) 199-215. De volgende vier systemen worden onderscheiden: 1) vrije markt: geen centrale prijssturing, fabrikanten stellen de prijs, overheid bepaalt wel of een medicijn wordt vergoed en let op relatieve prijzen; 2) two-stage administered system: assessment van de therapeutische meerwaarde en op basis daarvan onderhandeling tussen overheid en bedrijf over de prijs; 3) reference pricing system: vergelijkbaar met optie 2 maar dan wordt de beoordeling per groep van equivalente medicijnen gedaan; 4) economic valuation system: vergelijkbaar met optie 2 maar dan speelt naast de therapeutische meerwaarde ook de doelmatigheid een rol.

	Nederland (intramuraal – beleidsregels)	Verenigd Koninkrijk	Frankrijk	Duitsland	Spanje	Italië	Zweden
Verzekeringssysteem							
* collectieve verzekering	ja		ja				
* 'national health service'		ja			ja	ja	ja
Mogelijkheden voorlopig gebruik							
* compassionate use	ja	ja	ja		ja	ja	
* off-label	ja	ja	ja		ja	ja	
Specifieke voorwaarden voor weesgeneesmiddelen	ja	ja; voor ultra- orphans; daarnaast wordt grotere onzekerheid geaccepteerd bij lage budgetimpact	nee	nee; geen doelmatigheid als er geen alternatieve behandeling is			nee, maar grotere onzekerheden worden geaccepteerd
Methode							
* klinische trials	ja	ja	ja				
* wetenschappelijke literatuur	ja	ja		ja			
* patiëntenregisters	indien beschikbaar						
* klinische dossiers	ja						
* prospectieve registers speciaal opgezet	ja						
* patient-reported	ja						
Dataverzameling							
* door producent	ja	ja	ja				ja
* door arts-onderzoekers	ja						
* door HTA-agency		ja		ja	ja		

### 3.8 Europese initiatieven

#### *Network of Competent Authorities on Pricing & Reimbursement*

De gezondheidsministeries en CVZ-achtige organisaties werken samen in een Europese organisatie, het Network of Competent Authorities on Pricing & Reimbursement. Twee keer per jaar komt men samen om onderwerpen rond vergoedingen en toegang te bespreken. Discussies over doelmatigheid en uitkomstenonderzoek blijken in veel landen te spelen. Alleen in Frankrijk en Nederland bestaat er een vorm van voorlopige toelating in het pakket met daaraan gekoppeld een onderzoeksverplichting om ervoor te zorgen dat de onzekerheden rond een geneesmiddel worden verminderd. De Nederlandse aanpak kan op veel belangstelling rekenen van andere landen omdat Nederland wat betreft deze aanpak vooroploopt op andere landen in Europa. Het initiatief heeft niet per se speciale aandacht voor weesgeneesmiddelen.

#### *EUnetHTA<sup>99</sup>*

EUnetHTA is een Europees HTA-netwerk dat gesubsidieerd wordt door de EU voor de periode van 2010 tot 2012. Het komt voort uit 1) het Pharmaceutical Forum, waar vanaf 2005 al werd nagedacht over prijsstelling, vergoeding en relatieve effectiviteit, en 2) het EUnetHTA-project dat liep van 2006-2008. Het CVZ is betrokken bij het netwerk en leidt het deelprogramma over relatieve effectiviteit. Het gaat dan om de vraag hoe data te verkrijgen over de therapeutische waarde en of in de beoordeling in de verschillende landen niet van dezelfde data gebruik kan worden gemaakt die voor een gedeelte ook ten grondslag liggen aan de EMA-beoordeling. Onderwerpen die daarbij spelen zijn bijvoorbeeld hoe de populaties moeten worden gedefinieerd en hoe de vergelijkende behandeling moet worden bepaald. Het idee van het Pharmaceutical Forum en EUnetHTA is dat landen best meer gezamenlijk de onderbouwing voor een uitspraak over de therapeutische waarde zouden kunnen verzorgen. Het wordt echter breed gedragen dat de kosteneffectiviteit nationaal moet worden bepaald, omdat de relevante kosten en de klinische setting per land verschillend is. Ook de besluitvorming op basis van kosteneffectiviteit moet per land worden gedaan, want elk land heeft zo zijn eigen afwegingen. Zo is er in Engeland een bepaalde maximum grens voor de kosteneffectiviteit die niet dezelfde is als in andere landen. Ook dit initiatief heeft niet per se speciale aandacht voor weesgeneesmiddelen.

#### *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information<sup>100</sup>*

De PPRI is een onderzoeksproject dat liep van 2005 tot 2007 en dat is gefinancierd door de EU en de Oostenrijkse regering. Het doel van het project was om een vergelijkende analyse te maken over de Europese landen op het gebied van vergoeding en prijsstelling. Wederom was er geen speciale aandacht voor weesgeneesmiddelen.

#### *CAVOD*

In 2008 kwam de invloedrijke High Level Pharmaceutical Forum met de conclusie dat er werk gemaakt moest worden van het verbeteren van de toegankelijkheid tot weesgeneesmiddelen voor burgers in de Europese Unie. Deze constatering werd aangevuld met de bereidheid van EU-landen om samen te werken op dit gebied. Om dit vorm te geven is er een Working Party voor de beoordeling van de Clinical Added Value of Orphan Drugs (CAVOD) voorgesteld. Deze zou moeten worden opgezet binnen de European Medicines Agency (EMA).

CAVOD heeft als doel het centraliseren van onderzoek naar de therapeutische waarde om zo te voorkomen dat iedere lidstaat aparte studies moet opzetten. De

<sup>99</sup> <http://www.eunetha.net/>

<sup>100</sup> Gesundheit Österreich GmbH (2008) PPRI Report. Gesundheit Österreich GmbH/Geschäftsbereich ÖBIG, Wenen.

lidstaten hoeven zich dan slechts te concentreren op de doelmatigheid in nationale context. CAVOD richt zich op: “[to] facilitate the national pricing and reimbursement decisions” om “[to] minimise delays for access to orphan drugs for rare disease patients”<sup>101</sup>. De Working Party moet een wetenschappelijke beoordeling van de data over de therapeutische meerwaarde van een weesgeneesmiddel opleveren, gebaseerd op data die is aangeleverd voor de registratieprocedure. De beoordeling vindt plaats gedurende de termijn tussen EMA- en EC-goedkeuring. Op het moment van het afgeven van de handelsvergunning door de Europese Commissie moet de beoordeling klaar zijn. Tegelijkertijd moet een tweede product klaar zijn: een plan voor post-marketing onderzoek naar de risico's en positieve effecten van het weesgeneesmiddel, alsmede de plaats van het geneesmiddel in de behandelstrategie. Gebaseerd op de wetenschappelijke beoordeling van de therapeutische waarde en de post-marketing plannen kunnen vergoedingsautoriteiten beslissen om het geneesmiddel (voorlopig) te vergoeden. Het idee is zelfs dat deze autoriteiten de data moeten accepteren, hoewel ze in principe “non-binding” zijn. Gedurende de eerste jaren van gebruik zal “in-use” en “real-life” dataverzameling plaatsvinden. Na één/drie/vijf jaar zal de Working Party het geneesmiddel herbeoordelen en kijken naar de therapeutische meerwaarde, gebaseerd op de data die verzameld is.

Momenteel verkeert de CAVOD nog in de opstartfase en is er in 2010 een call for tenders uitgeschreven om het initiatief verder vorm te geven<sup>102</sup>. EURORDIS en Ernst&Young hebben een voorstel geschreven over hoe de doelstellingen van CAVOD kunnen worden verwezenlijkt. In de eerste versie van het rapport wordt de bepaling therapeutische waarde geplaatst onder de vleugels van de EMA. Na discussies met de industrie en de nationale vergoedingsautoriteiten wordt er nu gewerkt aan een aangepast plan.

---

<sup>101</sup> EBE en EuropaBio (2009) Industry Recommendations and Suggestions for the Practical Implementation of Policy Principles to Improve Access to Orphan Medicinal Products in the EU.

EU High level Pharmaceutical Forum conclusions on “improving access to orphan medicines for all affected EU citizens”

([http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/pricing\\_orphans\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/pricing_orphans_en.pdf)).

<sup>102</sup> [http://ec.europa.eu/eahc/health/tenders\\_H05\\_2010.html](http://ec.europa.eu/eahc/health/tenders_H05_2010.html)



## Hoofdstuk 4: toekomstscenario's

Voor het eerste weesgeneesmiddel dat op de beleidsregel is gekomen loopt de termijn van vier jaren eind februari 2011 af. Er is al een proefdossier ingeleverd en het vooroverleg is al geweest. De betrokkenen verwachten dat het definitieve dossier op tijd wordt ingeleverd. Ondanks de heldere procedures en criteria die gesteld zijn, is het opvallend dat alle respondenten aangeven dat ze het "spannend vinden" en "niet weten hoe het af gaat lopen". "Niemand heeft nog ervaring met het herbeoordelen. Hoe streng gaat het CVZ zijn?"

Wat verder opvalt, is dat verschillende partijen, en dan vooral de patiëntenorganisaties, optimistisch zijn over de uitkomst van de herbeoordeling. Op een enkele uitzondering na, vertrouwen zij erop dat het uitkomstenonderzoek kwalitatief goed wordt uitgevoerd door gerenommeerde arts-onderzoekers en zien in de dagelijkse ervaringen van patiënten dat het geneesmiddel werkzaam is. Bovendien vinden zij dat de toepassing van het geneesmiddel doeltreffend is: de artsen denken goed na over wie wanneer behandeld moet worden. Een respondent geeft ook aan dat de overheid onmogelijk de vergoeding van een geneesmiddel dat al een tijdje wordt gebruikt, kan terugdraaien. Tot slot is er tot op heden weinig discussie over de afweging tussen kwaliteit en kosten van de behandeling en of werkzaamheid slechts kwantitatief moet worden uitgedrukt.

Verskillende situaties kunnen zich voordoen, die hieronder zijn uitgewerkt (deze situaties zijn analoog aan de verschillende uitkomsten in tabel 1.2<sup>103</sup>).

### *Mogelijkheid 1: de gevraagde informatie is niet tijdig aangeleverd*

Het gaat dan om het niet op tijd inleveren van het dossier of het inleveren van een dossier met geen of incomplete data. Veel respondenten, voornamelijk in de overheidshoek, kunnen zich voorstellen dat het geneesmiddel dan van de lijst wordt gehaald. Er moet een gewenste prikkel zijn voor partijen om het uitkomstenonderzoek op tijd af te ronden en in te leveren. Als je om deze reden een middel toch handhaaft, dan bestaat de kans dat verschillende partijen (onderzoekers, bedrijven) minder hard gaan lopen. Dit geldt zeker in deze fase nu de eerste te beoordelen geneesmiddelen toch een soort van voorbeeldfunctie hebben.

Concreet zijn er al 1-2 verzoeken tot uitstel ingediend in de context van de Beleidsregel Dure geneesmiddelen. De verzoeken zijn afgewezen maar de zaak zal niet op de spits gedreven worden want waarschijnlijk wordt voor minimaal één geneesmiddel de kostendrempel niet gehaald waardoor de herbeoordeling van de doelmatigheid komt te vervallen.

### *Mogelijkheid 2: het benodigde minimale kostenbeslag wordt niet gehaald*

Ook bij deze mogelijkheid geldt dat veel respondenten zich kunnen voorstellen of accepteren dat het middel geschrapt zou worden. Zelfs de koepelorganisatie van academische ziekenhuizen, de NFU, is deze mening toegedaan ("dit is gewoon de

---

<sup>103</sup> Een respondent opperde nog een additionele mogelijkheid dat het kan zijn dat het CVZ zich beperkt tot het beoordelen of het onderzoek goed is uitgevoerd. Overigens is dat al lastig genoeg want waarschijnlijk is het onderzoek toch net anders uitgevoerd dan hoe het in de aanvraag is beschreven. De CFH, die vooral kijkt naar de technische assessment, zal zeker kijken naar de betrouwbaarheid van de gebruikte gegevens en de uitgevoerde analyse. Deze mogelijkheid lijkt weinig waarschijnlijk.

consequentie"). De vraag is namelijk of er dan nog wel sprake is van een financieringsprobleem op instellingsniveau – de basis voor het instellen van de beleidsregels. Behandelaars, zorgverzekeraars en instellingen hebben een zorgplicht ten opzichte van de patiënt en moeten in dit geval de financiering verder onderling regelen. De NZa onderstreept dat de beleidsregel slechts een financieringsinstrument is en niets zegt over de aanspraak op een geneesmiddel. De aanspraak op het geneesmiddel blijft bestaan en ziekenhuizen zullen dus moeten bezuinigen op andere posten.

Overigens kan het wel een probleem worden als in één academisch ziekenhuis een breed scala aan dure weesgeneesmiddelen wordt voorgeschreven, die allemaal individueel (net) niet de kostendrempel halen maar in totaal wel een groot beslag leggen op het budget. Er is een mogelijke oplossing hiervoor: in samenspraak met partijen als het CVZ, de NZa, de NFU en de individuele ziekenhuizen kunnen afspraken worden gemaakt over concentratie van de behandeling (zodat één of enkele ziekenhuizen wel het kostenbeslag halen) of juist delegatie (er wordt één expertisecentrum aangewezen maar de behandeling wordt deels gedelegeerd aan andere UMC's). Deze problematiek kan ook spelen bij niet-academische ziekenhuizen voor de twee weesgeneesmiddelen die op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen zijn geplaatst.

Eén fabrikant wees erop dat de diffusie van nieuwe medicijnen langzaam kan gaan, onder andere juist omdat de mate van doelmatigheid of therapeutische waarde van een geneesmiddel nog niet helder is. In dat licht is het de vraag in hoeverre vier jaar genoeg is om een voldoende hoge kostenbeslag te realiseren in verschillende ziekenhuizen.

Verwacht wordt dat één van de eerste acht weesgeneesmiddelen die op de beleidsregels zijn geplaatst, niet voldoende budgetimpact per ziekenhuis zal halen. Het gaat hier om een laatstelijsweesoncolyticum dat verspreid wordt voorgeschreven en waar geen expertisecentrum voor opgezet is.

*Mogelijkheid 3: de klinische relevantie van het geneesmiddel is klein: er geldt een therapeutische minderwaarde*

Wederom kunnen veel respondenten zich voorstellen dat het geneesmiddel wordt geschrapt van de lijst als er een therapeutische minderwaarde zou zijn. Gedacht kan worden aan laatstelijs oncologische middelen waarvoor het lastiger zal zijn om therapeutische meerwaarde, en al zeker doelmatigheid aan te tonen. Er zal echter wel een (maatschappelijke) discussie ontstaan, wellicht geïnitieerd door patiënten. Deze zullen een sterk geluid kunnen laten horen omdat het gaat om duidelijk aanwijsbare patiënten die in de media goed kunnen worden uitgelicht. Echter, het kan ook zijn dat niemand zich hard maakt voor een medicijn omdat het gaat om een heterogene, weinig georganiseerde of oudere groep patiënten, of omdat de toename in kwaliteit van leven moeilijk te definiëren is.

Men verwacht niet dat deze situatie zal gelden voor een geneesmiddel als geheel, omdat artsen zelf ook geen geneesmiddelen voorschrijven als er een therapeutische minderwaarde is. Het kan wel zijn dat nader onderzoek erop wijst dat een geneesmiddel slechts een therapeutische meerwaarde vertoont bij bepaalde subgroepen. Ook wordt er opgemerkt dat "als er [...] twijfel bestaat over de effectiviteit dan is het lastig om het geneesmiddel zomaar van de beleidsregel af te halen: voor de patiënten is het doorgaans de enige behandeling die ze hebben". Deze argumentatie zal minder gelden voor sommige zeldzame kankers waar soms wel andere behandelingen voor handen zijn.

*Mogelijkheid 4: een geneesmiddel is niet kosteneffectief of heeft wel hele hoge kosten per gewonnen levensjaar of er is onzekerheid over de uitkomsten van het onderzoek*

Een brede groep van respondenten denkt dat voor alle weesgeneesmiddelen een hoog bedrag per gewonnen levensjaar of QALY zal gelden; een bedrag "dat men normaal gesproken onacceptabel hoog zou vinden". Sterker nog, (internationale) referenten die de peer review voor de ZonMw-projecten verzorgden, hadden het nut van doelmatigheidsonderzoek al in twijfel getrokken omdat men van tevoren al zou kunnen weten dat weesgeneesmiddelen niet doelmatig zijn in termen van kosten per QALY.

De minister van VWS heeft zich echter nooit gecommitteerd aan een bovengrens van kosten per QALY, zoals die is voorgesteld door het RVZ<sup>104</sup>. De discussie over een dergelijke grens is vooral binnen het CVZ gevoerd. Patiënten hebben dit altijd "gevoelig en moeilijk" gevonden. De verschillende instanties die de kosteneffectiviteit moeten wegen, zoals het CVZ en daarbinnen de CFH, de Raad van Bestuur en mogelijk de ACP, kunnen hier op verschillende manieren mee omgaan.

Een eerste manier is door de kostengrens per gewonnen levensjaar in volledige gezondheid strikt te hanteren. Dit zal leiden tot een politieke discussie omdat de kostengrens nooit officieel is vastgesteld en verwacht mag worden dat verschillende actoren, patiënten maar ook politieke partijen, hier vragen over gaan stellen. Een aantal respondenten geeft aan dat zij het niet erg vinden als hier een keer een maatschappelijke en politieke discussie over komt. Laat de politiek eens vaststellen wat zij, vanuit maatschappelijk oogpunt, nog acceptabel achten.

Een tweede manier zou zijn dat men de kostengrens wel hanteert maar dat andere criteria ook mee worden gewogen, zoals voorgesteld in de twee RVZ-rapporten rond duurzame zorg<sup>105</sup>: daar werd de bovengrens afhankelijk gemaakt van de ernst van de ziekte en bovendien kregen zeldzame aandoeningen een aparte status. Zeldzaamheid wordt dan als een apart criterium beschouwd. In de volgende box wordt bediscussieerd met welke perspectieven men tegen zeldzaamheid als apart criterium kan kijken.

#### **Perspectief op kosteneffectiviteit: solidariteit versus nutsmaximalisatie**

In het nadenken over en beoordelen van de doelmatigheid van medicijnen wordt in Nederland de kosteneffectiviteit meegenomen. Zoals deels uit hoofdstuk 3 blijkt, zit men daarmee dicht tegen Engeland en Zweden, of breder tegen de Angelsaksische traditie (Engeland, Canada, Schotland, Australië) aan.

Bij het meewegen van kosteneffectiviteit benadrukken overwegend Britse gezondheidseconomen het utilitaristische perspectief. Dit perspectief gaat uit van een zo groot mogelijke gezondheidswinst voor een zo groot mogelijke groep. Per definitie hebben zeldzame aandoeningen het moeilijker binnen deze benadering: het gaat dan vaak om relatief hoge prijzen en een relatief hoog budgetimpact voor een kleine groep patiënten. Desondanks trekt de huidige vergoedingssystematiek in Engeland de weesgeneesmiddelen wat voor<sup>106</sup>.

<sup>104</sup> RVZ (2006) Zinnige en duurzame zorg. RVZ, Den Haag.

<sup>105</sup> RVZ (2006) Zinnige en duurzame zorg. RVZ, Den Haag  
RVZ (2007) Rechtvaardige en duurzame zorg. RVZ, Den Haag

<sup>106</sup> Ferner, R.E. & D.A. Hughes (2010) The problem of orphan drugs – Incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits. *BMJ*; 341:c6456.

Redenen om aan zeldzame aandoeningen een speciale status te verlenen, zijn echter vaak ook van toepassing op andere, vaker voorkomende ziekten. Het gaat dan om het optreden van marktfalen bij zeldzame ziekten (bedrijven missen de prikkel om te investeren in dergelijke ziekten; een reden die Waxman aandroeg bij het opzetten van de Amerikaanse weesregulering in de jaren '80), het gebrek aan alternatieve behandelingen, het hoger waarderen van een bekend risico (vanwege genetische aanleg) of de complexiteit van doelmatigheidsonderzoek<sup>107</sup>. Vanuit het utilitaristische perspectief is het meenemen van zeldzaamheid als zwaarwegend criterium daarom slechts te

<sup>107</sup> Overigens geeft McCabe aan dat momenteel doelmatigheidsonderzoek voor weesgeneesmiddelen lastig is en vaak moet worden uitgeweken naar het aantonen van therapeutische meerwaarde (en dat terwijl er soms helemaal geen standaardbehandeling is aan te wijzen) (McCabe, C., K. Claxton, A. Tsuchiya (2005) Orphan drugs and the National Health Service: should we value rarity? *BMJ*; 331: 1016-9.).

<sup>108</sup> McCabe, C., T. Stafinski & D. Menon (2010) Editorial – Is it time to revisit orphan drug policies? *BMJ*; 341:c4777.

<sup>109</sup> Geciteerd uit McCabe et al (2010): “two citizens’ juries [were] held in Canada. After two and a half days of deliberation, the juries opted to take a health maximisation approach, most readily achieved by providing a sufficiently effective intervention to the largest number of patients. A preference for treating small numbers of patients was expressed only if the patients were severely ill and the treatment could produce substantial health gain to all of them, bringing them back to normal functioning”.

<sup>110</sup> Het gaat hier om het NICE Citizens council on ultra orphan drugs, een Engels burgerpanel dat in 2004 was georganiseerd. De mening van de leden van de council was verdeeld over drie categorieën: de grootste categorie was voorstander van het onder condities betalen van ‘premium prices’ voor ultra-orphan drugs. Bij die condities moet vooral worden gekeken naar de zwaarte van de ziekte (en niet naar de zeldzaamheid!), of het geneesmiddel bijdraagt aan een verbetering van de gezondheid (en niet slechts een stabilisering) en dat de medicijnen bedoeld zijn voor levensbedreigende ziekten. Een tweede groep vond dat vergoeding zonder condities moest plaatsvinden, terwijl de derde groep vond dat weesgeneesmiddelen moeten voldoen aan dezelfde (kosteneffectiviteits)criteriën als andere geneesmiddelen. McCabe en collega's concluderen dus te snel dat de Engelse bevolking geen voorkeur heeft om zeldzaamheid te waarderen.

<sup>111</sup> Hughes, D., B. Tunnage, S.T. Yeo (2005) Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM*; 98:829–836.

<sup>112</sup> EU Verordening Weesgeneesmiddelen (EG 141/2000).

<sup>113</sup> Nord, E. (1993) The trade-off between severity of illness and treatment effect in cost-value analysis of health care. *Health Policy*, 24: 227-238.

Ubel, P.A. & G. Loewenstein (1996) Distributing scarce livers: The moral reasoning of the general public. *Soc Sci Med.*; 42: 1049-1055.

Ubel, P.A., J. Richardson, J.L. Prades (1999) Life-saving treatments and disabilities. Are all QALYs created equal? *Int J Technol Assess Health Care.*; 15: 738-748.

<sup>114</sup> McKie, J. & J. Richardson (2003) The rule of rescue. *Soc Sci Med*; 56: 2407–19.

<sup>115</sup> Drummond, M.F., D.A. Wilson, P. Kanavos, P. Ubel & J. Rovira (2007) Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23:1, 36–42.

<sup>116</sup> Simoons, S. & M. Doms (2011) How much is the life of a cancer patient worth? A pharmaco-economic perspective. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 36, 249–256.

<sup>117</sup> In het kader van de Eurobarometer Survey on “European Awareness of Rare Diseases” heeft het NIPO een onderzoek gedaan naar de ‘awareness’ voor zeldzame aandoeningen (gepubliceerd op 28 February 2011). Daarin staat dat 95% van de Nederlandse respondenten (N=1024) het volledig tot enigszins terecht vindt dat de toegang tot medicijnen voor mensen met een zeldzame ziekte vereenvoudigd wordt. Voor de hele EU (N=26574) ligt dit zelfs op 96%.

<sup>118</sup> Overigens wordt de discussie nog complexer als men bedenkt dat vanuit het utilitaristisch perspectief ook na te denken is over solidariteit: het gaat dan om solidariteit op maatschappelijk niveau waarbij het gezondheidszorgstelsel houdbaar blijft maar sommige individuen niet behandeld worden. De rights-based benadering streeft naar solidariteit met individuen.

billijken als een dergelijke voorkeur ook blijkt te bestaan bij het publiek. McCabe en collega's<sup>108</sup> verwijzen naar een recente Noorse studie die als doel had te bepalen of er een preferentie bestond voor het prioriteren van weesgeneesmiddelen boven geneesmiddelen voor meer voorkomende ziekten. De studie, een survey onder de Noorse bevolking, laat echter geen overtuigend bewijs zien voor een dergelijke voorkeur. Ook een Canadees<sup>109</sup> en een Engels burgerpanel laten zien dat het publiek niet per se meer geld over heeft voor weesgeneesmiddelen<sup>110</sup>.

Naast het utilitaristische perspectief bestaat ook het perspectief van de billijkheid ('equity') ofwel de rights-based benadering<sup>111</sup>: individuen in een samenleving hebben recht op een minimaal niveau van gezondheid. Dit principe is vastgelegd in de Nederlandse wet en in de EU-wetgeving rond weesgeneesmiddelen<sup>112</sup> en stoelt op het idee van solidariteit. Ook voor dit perspectief is voldoende bewijs te vinden. Een Australische studie gebaseerd op 551 enquêtes toont aan dat de respondenten in de steekproef solidariteit belangrijker vonden dan kosteneffectiviteit bij het beoordelen van toegang tot gezondheidsdiensten. Ook een aantal studies van Ubel en Nord laat zien dat equity soms belangrijker is dan kosteneffectiviteit<sup>113</sup>.

Bij de rights-based benadering horen nog twee aanpalende perspectieven. Ten eerste is er de 'rule of rescue' die zegt dat men individuen in extreme noodsituaties geen hulp mag ontfen<sup>114</sup>. Ten tweede is er de praktische benadering van het probleem die zegt dat eisen kunnen worden versoepeld als de impact op het macro-budget niet heel hoog is.

Drummond en collega's<sup>115</sup> en Simoons en Dooms<sup>116</sup> vatten het probleem goed samen: door de hoge kosten en de moeilijkheid van het aantonen van kosteneffectiviteit, kunnen er problemen ontstaan rond de toegang tot weesgeneesmiddelen, terwijl dat misschien niet overeenkomt met de maatschappelijke voorkeur. Standaard HTA-methoden en maten zoals de IKER (die dan vergeleken wordt met standaardbehandeling en/of een bepaalde grenswaarde) zijn moeilijk toe te passen. Incrementele kosten per QALY zijn vaak hoger dan voor standaardbehandeling en data uit randomized clinical trials zijn schaars. Vanuit een utilitaristisch perspectief geeft men aan dat zeldzaamheid geen reden op zich is om een weesgeneesmiddel te vergoeden. Echter, de impact op het totale budget (deze is laag) en equity-argumenten kunnen eveneens een rol spelen<sup>117</sup>.

In Nederland worden naast kosteneffectiviteit ook andere criteria meegewogen. Het uitgangspunt van het Nederlandse gezondheidsbeleid is kwaliteit en toegang, waarbij solidariteit één van de belangrijkste grondpijlers is. Patiëntenorganisaties geven dan ook aan dat de maatschappij de (morele) plicht heeft om goed voor haar burgers/patiënten te zorgen. "De kwaliteit van de vergoeding van een geneesmiddel voor een kleine groep patiënten is juist een graadmeter voor hoe beschaafd een land als Nederland is." Echter, naast kwaliteit en toegang speelt voor de overheid ook betaalbaarheid een rol. Dat maakt ook dat organisaties zoals het CVZ en de RVZ nadenken over kosteneffectiviteit en kostengrenzen<sup>118</sup>.

Een derde manier om om te gaan met onduidelijkheden rond de resultaten van de kosteneffectiviteit, is door meer aandacht te besteden aan de doeltreffende toepassing. Het uitkomstenonderzoek, zoals geïntroduceerd in hoofdstuk 1, is gestoeld op twee poten: naast de kosteneffectiviteit speelt de doeltreffende

toepassing een rol. Een brede groep respondenten geeft aan dat ze verwachten dat het CVZ en de NZa er uiteindelijk voor zullen kiezen om meer nadruk te leggen op de doeltreffende toepassing bij de herbeoordeling in het kader van weesgeneesmiddelen. Hier is in de CVZ-procedurerapporten al op voorgesorteerd: "Het uitkomstenonderzoek voor weesgeneesmiddelen zal vooral gericht zijn op het verkrijgen van effectiviteitsgegevens over het inzetten van het geneesmiddel bij de juiste patiëntenpopulatie volgens het juiste doseringsregime: de nadruk bij deze middelen zal liggen op de doeltreffende toepassing<sup>119</sup>." Het sluit ook aan bij het benaderen van pakketbeslissingen vanuit twee aanvliegroutes: als de ziektelast niet hoog is dan is het nodig om streng te letten op de doelmatigheid, terwijl bij een ernstige ziektelast of bij ziekten bij kinderen die nog geen irreversibele schade hebben, de doelmatigheid anders moet worden gewogen.

Echter, dat de doeltreffende toepassing belangrijker wordt bij de herbeoordeling is niet zeker. "Dat dit zo is, is niet klip en klaar. Als de klinische uitkomsten niet substantieel zijn, kan discussie niet worden uitgesloten" en "doelmatigheid zal worden meegenomen maar misschien net iets anders worden gewogen in het eindoordeel dan bij de dure geneesmiddelen".

Het nadere onderzoek naar de doeltreffende toepassing is ook waardevol voor de vraag hoe een geneesmiddel het beste kan worden voorgeschreven (voor welke patiëntenpopulatie, start- en stopcriteria van de behandeling, doseerschema's<sup>120</sup>). Dit helpt bij het opstellen van medische richtlijnen. Bij bijvoorbeeld de twee medicijnen voor de ziekte van Fabry is door het monitoren van de klinische toepassing van de geneesmiddelen een beter beeld ontstaan van wat de criteria zouden moeten zijn voor het al dan niet voorschrijven. Het gevolg van onderzoek naar de doeltreffende toepassing is een stratificatie van de patiëntenpopulatie. Een minpunt kan daarbij echter zijn dat patiënten de "grenzen proberen te bevechten". Patiënten die net buiten de grenzen vallen, zullen dit aanvechten. De grenzen moeten dus goed uit te leggen zijn. Het opnemen van dergelijke grenzen in beleidsregels kan, indien buiten de artsen om gedaan, de autonomie van de arts aantasten, wat door sommige respondenten als onacceptabel wordt gezien.

Daarnaast voeden de data over de doeltreffende toepassing volgens sommige respondenten mogelijk discussies met de fabrikanten over de prijsstelling: ook als de kosten-batenanalyse van een geneesmiddel goed is, kan er nog steeds sprake zijn van een onredelijk hoge budgetimpact, als die afgezet wordt tegen de feitelijke ontwikkelingskosten. Het kan aangeven in welke gevallen een hogere prijs gerechtvaardigd is (en in welke gevallen juist niet). Zo kunnen er bijvoorbeeld met bedrijven afspraken worden gemaakt waarbij wordt betaald naar werkzaamheid of waarbij de verhoging van de dosis van een geneesmiddel omdat er geen respons is bij de patiënt, voor de rekening van de fabrikant komt. Ook patiëntenorganisaties zien in dat een discussie over de prijsstelling noodzakelijk is<sup>121122</sup>.

---

<sup>119</sup> CVZ (2008) Leidraad voor uitkomstenonderzoek ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen. CVZ, Diemen.

<sup>120</sup> Uitgebreide kennis over bijvoorbeeld doseringen en start- en stopcriteria kunnen een behandeling effectiever maken maar ook de kosten verlagen: met name bij enzymtherapieën is de prijs per kg lichaamsgewicht van de patiënt hoog. Veel onderzoek dat wordt geïnitieerd door arts-onderzoekers gaat over het vinden van de juiste doseringen.

<sup>121</sup> Wat betreft de doeltreffende toepassing merkte een respondent op dat het uitproberen en 'experimenteren' met het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de registratie om (off-label) lastig is, omdat zorgverzekeraars bij audits goed zullen nagaan of geneesmiddelen wel worden gebruikt conform hun plaatsing op de beleidsregels. Gebrek

### *Uiteindelijke besluit*

Het CVZ beoordeelt of een geneesmiddel voldoet aan de criteria om op de beleidsregel te blijven, namelijk het kostenbeslag, de therapeutische waarde en de doelmatigheid. Het CVZ adviseert aan de NZa en deze neemt een uiteindelijk besluit. Andere partijen, zoals VWS, bedrijven en (koepelorganisaties van) ziekenhuizen, arts-onderzoekers en patiënten staan hier verder buiten.

Enkele respondenten onderstrepen dat weesgeneesmiddelen in zekere zin anders zijn dan andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld op het gebied van de grootte van de datasets van klinische trials. Verschillende partijen leren langzaam in het omgaan met weesgeneesmiddelen en het beoordelen daarvan. Bij de indiening van de eerste dossiers was men nog verbaasd dat er wereldwijd maar drie studies waren gedaan met een bepaald weesgeneesmiddel.

Sommige respondenten vragen zich af of beoordelaars en besluitvormers in staat zijn nuances mee te nemen in hun uitspraken. Het gevaar is dat de cijfers in de dossiers te veel worden gezien als een "heiligheid" en "zekerheid", en er te weinig oog is voor de vele onzekerheden (over betrouwbaarheid) die data en uitspraken in de rapporten omgeven. De oplossing van dit potentiële probleem is om op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek een open gesprek aan te gaan met verschillende betrokken partijen.

Verder geven drie respondenten, uit de hoek van de fabrikanten, patiënten en de overheid, aan dat bij de beoordeling zou moeten worden meegewogen hoeveel een bedrijf heeft geïnvesteerd in het doelmatigheidsonderzoek en eventuele innovatieve spin-offs: "Als een bedrijf een geneesmiddel alleen maar ziet als een melkkoe en er geen nader onderzoek aan doet, dan kun je wat harder in de beoordeling zijn dan als dat vervolgonderzoek wel wordt gedaan". Het economische beleid van de overheid om innovatieve biotechnologie en farmaceutische bedrijven te stimuleren mag daarbij niet haaks staan op het vergoedingsbeleid. "Nee tegen vergoeding betekent ook nee tegen onderzoek dat wordt gedaan naar die ziekten. Onderzoek naar zeldzame ziekten heeft gevolgen voor onderzoek naar grotere ziekten en het leidt tot veel bedrijvigheid in Nederland".

Ondanks dat VWS de beslissingen over de vergoeding van dure intramurale geneesmiddelen delegeert aan het CVZ en de NZa kan, zeker bij een uitsluiting, de besluitvorming toch nog een politieke dimensie krijgen. Vooropgesteld dat het voor VWS moeilijk is een NZa-besluit terug te draaien zonder de status van de NZa als zelfstandig bestuursorgaan aan te tasten, kan de minister door de Tweede Kamer om opheldering gevraagd worden. "De steun voor zeldzame aandoeningen blijft een politieke beslissing. Zo was het minister Borst in 2000 die de kwetsbare zeldzame aandoening begon te ondersteunen". Politieke partijen en dus ook de minister van VWS zullen rekening moeten houden met dat "er nauwelijks maatschappelijk draagvlak is voor het niet meer vergoeden van geneesmiddelen op grond van kostenoverwegingen".

---

aan uitproberen en experimenteren kan ertoe leiden dat doeltreffend gebruik moeilijker kan worden bepaald.

<sup>122</sup> Heemstra maakt een soortgelijk punt in zijn proefschrift. Over de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen concludeert hij dat de variabiliteit in gebruik van weesgeneesmiddelen vergelijkbaar is met de variabiliteit in gebruik van andere nieuwe geneesmiddelen. Hij beveelt aan om een goede discussie te hebben over hoe de toegang tot weesgeneesmiddelen te reguleren en vraagt daar aandacht voor het meenemen van de voordelen van een geneesmiddel (Heemstra, H. (2010) From research on rare diseases to new orphan drug development. Universiteit Utrecht).

Bij een uitsluiting zal het onderwerp worden geagendeerd door Tweede Kamerleden zelf, of door patiënten, patiëntenorganisaties en/of door de media. Een patiëntenorganisatie gaf al aan dat als het geneesmiddel niet meer wordt vergoed dat ze "dan gaan vechten". Zo heeft een patiëntenorganisatie een serie filmpjes gemaakt die de positieve gevolgen van de behandeling met een weesgeneesmiddel illustreren. De resultaten getoond op de filmpjes zijn moeilijk te kwantificeren en worden daarom mogelijk niet als bewijs toegelaten bij de CFH/CVZ<sup>123</sup>. Ze kunnen wel richting de media worden gebruikt.

Patiënten zullen zich weren met de opvatting dat "je patiënten een werkzaam middel niet kunt onthouden, ook al weet je niet zeker hoe doelmatig het geneesmiddel is". Voor patiëntenorganisaties voor zeldzame ziekten is het doorgaans moeilijk voldoende draagvlak te creëren: "er komt vast geen vol Museumplein" en "de media worden misschien pas geïnteresseerd als alle weesgeneesmiddelen niet meer worden vergoed". Contact met Kamerleden wordt gezien als buitengewoon belangrijk. Een aantal patiëntenorganisaties geeft aan dat discussies met verscheidene overheidsorganisaties over vergoedingen in het verleden vooral ook via en door de behandelaars werden gevoerd.

Overigens is het slechts indirect een probleem voor de patiënt: op papier houden ze aanspraak en moeten ziekenhuizen de zorg leveren. Echter, omdat de zorg voor zeldzame ziekten vaak geconcentreerd in één UMC plaatsvindt, wat goed is voor de kwaliteit van de zorg, leidt dit mogelijk tot financieringsproblemen voor het ziekenhuis. Zeker als één UMC expertisecentrum is van meerdere zeldzame aandoeningen. Het verdwijnen van een geneesmiddel van de beleidsregel kan dus problemen opleveren omtrent de toegankelijkheid van dat geneesmiddel en mogelijk zelfs het einde betekenen van een expertisecentrum als deze daardoor niet meer gesteund wordt door het bestuur van het ziekenhuis.

---

<sup>123</sup> Sommige representanten van patiëntenorganisaties zijn bezig met het op een innovatieve manier visueel maken van uitkomsten van een behandeling door bijvoorbeeld filmpjes of het opzetten van profielen op het Internet (The Meeting, Optimal role of patient organisations in drug development, March 24th 2011, De Rode Hoed, Amsterdam, Nederland).



## Hoofdstuk 5: vergoeding van weesgeneesmiddelen op de middellange termijn

Voor de middellange termijn gelden nieuwe uitdagingen op het gebied van de vergoedingen van dure (intramurale) geneesmiddelen. Vooral als de doelmatigheid een belangrijke rol blijft spelen in de beoordeling van de geneesmiddelen. Hieronder staan enkele aandachtsgebieden die zijn genoemd door de respondenten.

### 5.1 Het indalen van doelmatigheidsonderzoek in eerdere fasen van het geneesmiddelontwikkelproces

In de wetenschappelijke literatuur is er veel aandacht voor het in een vroeg stadium anticiperen op het HTA-onderzoek in het geneesmiddelontwikkelproces. Al in de voorbereiding van fase III-onderzoek zou men kunnen nadenken over welke gegevens moeten worden verzameld ten behoeve van vergoedingsbeslissingen<sup>124</sup>. Sommige respondenten wijzen erop dat het ook interessant zou zijn om bijvoorbeeld onderzoek naar het ziekteverloop al veel eerder, nog voor gedacht wordt aan klinisch testen, op te zetten. Concreet zou dit dan moeten gebeuren in natural history databases. Dit biedt een goed uitgangspunt voor onderzoeksgroepen in universitair medische centra en patiëntenorganisaties. Bedrijven worden namelijk aangetrokken tot onderzoeksgroepen die al longitudinale gegevens hebben over het ziekteverloop. Dit kan hen verleiden om op basis van een dergelijke infrastructuur te beslissen klinische trials uit te voeren in die centra. Een recent voorbeeld is het onderzoek naar een medicijn tegen de zeldzame aandoening MPS III dat wordt uitgevoerd in het AMC, als één van de twee centra wereldwijd, omdat de onderzoeksgroep aldaar al beschikte over een langlopende database. Het is aan de arts-onderzoekers om dit soort databases te initiëren maar het voorbeeld van de database rond de ziekte van Pompe laat zien dat patiëntenorganisaties ook een belangrijke aanjagende en sturende functie kunnen hebben.

### 5.2 Onafhankelijk fonds

Een aantal respondenten waardeert de onafhankelijkheid waarmee het doelmatigheidsonderzoek zou moeten worden uitgevoerd. Ideeën worden geopperd om patiëntenorganisaties geld te geven voor doelmatigheidsonderzoek dat zij dan kunnen uitzetten onder onderzoekers. Of dat, naar het voorbeeld van het Fondo AIFA in Italië, alle bedrijven een bijdrage storten in een pot, waaruit alle doelmatigheidsonderzoeken worden betaald. Een respondent suggereert dat in dit kader ook één of meerdere onafhankelijke farmaco-economische onderzoeksinstituten kunnen worden opgezet. Een andere respondent vond dat met deze middelen de vergoeding geregeld kan worden voor de periode tussen marktregistratie en vergoedingsbeslissing (in paragraaf 2.5.1 staat dat deze periode lang kan zijn). In Frankrijk bestaat een dergelijke regeling (ATU; zie paragraaf 3.2).

---

<sup>124</sup> Steenhoek, A., M.A. Koopmanschap, M.G. Franken, F.F.H. Rutten (2010) Nieuwe geneesmiddelen: niet goed, geld terug? *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 154, A2042.

Eichler, H.-G., B. Bloechl-Daum, E. Abadie, D. Barnett, F. König & S. Pearson (2010) Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nature reviews drug discovery*, 9, 277-291.

### 5.3 Leren omgaan met doelmatigheidsonderzoek voor weesgeneesmiddelen

Een aantal respondenten geeft aan dat doelmatigheidsonderzoek niet de 'core business' is van de betrokken artsen, fabrikanten, etc. Ook beoordelaars groeien langzaam in hun rol. De meeste partijen hebben zich de kennis en vaardigheden voor het doen van doelmatigheidsonderzoek eigen moeten maken, eventueel met hulp van gezondheidseconomen en consultants. Er zou moeten worden ingezet op het trainen van artsen en bedrijven. Ook hier kunnen die onafhankelijke farmaco-economische onderzoeksinstituten een rol spelen.

### 5.4 Add-on-DBC

Momenteel werken VWS, het CVZ en de NZa aan de bekostiging van weesgeneesmiddelgebruik in ziekenhuizen. Dit gebeurt in het kader van de invoering van prestatiebekostiging in de ziekenhuiszorg per 1 januari 2012. De belangrijkste veranderingen daarbij zijn het afschaffen van de bestaande ziekenhuisbudgetten en de invoering van DOT. De tweede generatie DBC's, de DOT (DBC's op weg naar transparantie), moeten de huidige DBC's opvolgen. DOT moet ervoor zorgen dat zorgproducten "beter medisch herkenbaar, kostenhomogener en specialisme-overstijgend"<sup>125</sup> zijn. Op die manier kunnen ziekenhuizen transparanter en op een betere manier naar prestatie worden beloond.

De minister heeft ervoor gekozen de dure geneesmiddelen via zogenaamde add-ons te bekostigen binnen de prestatiebekostiging. "Als binnen DOT bij een DBC-zorgproduct een duur geneesmiddel wordt toegepast, wordt deze als add-on – gekoppeld aan een DBC-zorgproduct – gedeclareerd"<sup>126</sup>. Op deze manier wordt informatie over bekostiging en gebruik van dure weesgeneesmiddelen transparant gemaakt. De overheid heeft zo informatie in handen waarmee zij doelmatig inkopen van ziekenhuizen kan stimuleren. Daarnaast leidt deze informatie tot het inzichtelijk maken van de mate waarin de geneesmiddelen doelmatig worden gebruikt. De minister ziet als bijkomende voordelen dat op macro- en microniveau het gebruik gemonitord wordt, postcodegebruik voorkomen kan worden, en zuinig en zinnig gebruik wordt gestimuleerd<sup>127</sup>. In dezelfde brief geeft de minister aan dat zij de medische beroepsgroepen ook gaat stimuleren om per 2012 te komen tot actuele richtlijnen voor de kwalitatieve en doelmatige inzet van dure geneesmiddelen, en het op transparante wijze inzichtelijk maken van de mate van richtlijnconform handelen. Daarbij hoort ook het actief monitoren – via registries – van behandeluitkomsten.

Naast het belang van het doelmatig gebruik hecht de minister ook om een tweede reden aan het bijhouden van de medische richtlijnen. Dure intramurale geneesmiddelen kunnen alleen als add-on worden gedeclareerd als die behandeling bij de betreffende toepassing ook verzekerde aanspraak is. Ondanks dat voor een bepaalde indicatie (zoals off-label gebruik) geen add-on is vastgesteld, is door het opnemen van een dergelijke indicatie in een medische richtlijn aanspraak toch geregeld<sup>128</sup>. VWS gaat er vanuit dat de dekkinggraad van de dure en weesgeneesmiddelen per 2012 minimaal gelijk blijft aan die op

---

<sup>125</sup> Werken met DOT (2010) DOT: de tweede generatie DBC's.  
<http://www.werkenmetdot.nl/GetDocument.aspx?Source=documentoverview&DocumentID=9752>

<sup>126</sup> VWS (2011) Brief aan de Tweede Kamer, "Zorg die loont". VWS, 14 maart 2011.

<sup>127</sup> Verslag AO Geneesmiddelen van 6 april 2011.

<sup>128</sup> Overigens is voor de erkenning van een indicatie (off-label of niet) in de aanspraak een expliciet besluit/advies van CVZ/CFH nodig.

grond van de beleidsregels<sup>129</sup>. De NZa geeft overigens aan dat alle geneesmiddelen die per 1 juni 2011 op de stofnamenlijst van de beleidsregels staan, worden opgenomen als add-on per 2012. Dit geldt dus ook voor de geneesmiddelen die na 1 juni 2011 worden verwijderd van de stofnamenlijst<sup>130</sup>. Het subtiele verschil is dat het CVZ voor 2012 aangeeft of een geneesmiddel additionele financiering behoeft, terwijl per 1 januari 2012 geadviseerd wordt over wel/niet toelaten in het pakket.

De NZa werkt in de tweede helft van 2011 aan de beleidsregelcriteria die bepalen of een geneesmiddel wordt toegelaten als add-on<sup>131</sup>. Het kan zijn dat deze criteria worden afgeleid van de criteria zoals die momenteel gelden voor de beleidsregels. Naar alle waarschijnlijkheid blijft een doelmatigheidsonderzoek, met een herbeoordeling na vier jaar, verplicht.

De NZa geeft aan dat bij het bepalen van de beleidsregelcriteria rekening gehouden dient te worden met de plannen van VWS wat betreft een nieuw systeem van snelle, voorwaardelijke opname van dure extramurale en intramurale geneesmiddelen in het verzekerde pakket. Daarover heeft het CVZ in 2009 al een rapport uitgebracht<sup>132</sup>. Het gaat de minister in haar plannen om geneesmiddelen die bedoeld zijn voor ernstige aandoeningen en waarbij het wellicht nog wat tijd kost om voldoende informatie te verkrijgen over, bijvoorbeeld, de therapeutische waarde. Daarnaast gaat het de minister ook om het stimuleren en belonen van innovatieve bedrijven en producten. Daar tegenover staat wel dat het vaak gaat om dure producten waarover weinig bekend is. Bij de voorlopige vergoeding is dus duidelijk plaats ingebouwd voor verplicht vervolgonderzoek gekoppeld aan een herbeoordeling, mogelijke prijs/volumeafspraken en eventueel 'pay for performance'. De criteria en instrumenten moeten in 2011 worden ontwikkeld en in 2012 getest in pilots. In 2013 is de geplande invoering. De geneesmiddelen die per 31 december 2011 zijn opgenomen op de Beleidsregels dure en weesgeneesmiddelen, worden vanaf 2012 beschouwd als voorlopig opgenomen in het pakket met als voorwaarde het uitvoeren van een noodzakelijk doelmatigheidsonderzoek binnen een bepaald tijdsbestek<sup>133</sup>.

Overigens zijn DBC's/DOT de financieringssystematiek, terwijl er een wettelijk kader nodig blijft dat de positie van de specifieke dure (wees)geneesmiddelen bepaalt. Het kan dus zijn dat de beleidsregels in aangepaste vorm gehandhaafd blijven. Wat zorgwekkend zou kunnen zijn, is dat voor zeldzame ziekten nauwelijks nog aparte DBC's zijn gedefinieerd, waardoor de behandeling met weesgeneesmiddelen wellicht lastig te declareren is als een add-on-DBC.

## **5.5 Mogelijke alternatieve routes voor vergoeding van weesgeneesmiddelen**

Mocht een geneesmiddel niet meer in aanmerking komen voor plaatsing op de beleidsregel dan geven respondenten aan dat een mogelijke oplossing zou kunnen zijn om die geneesmiddelen op te nemen op een aparte subsidieregeling. Deze subsidieregeling is dan analoog aan de regeling die bestond voor de Fabry-

---

<sup>129</sup> NZa (2011) Definitieve beoordeling DOT. NZa, juni 2011.

<sup>130</sup> NZa (2011) Definitieve beoordeling DOT. NZa, juni 2011.

<sup>131</sup> NZa (2011) Definitieve beoordeling DOT. NZa, juni 2011.

<sup>132</sup> CVZ (2009) Tijdelijke en voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. CVZ, Diemen.

<sup>133</sup> VWS (2011) Brief aan de Tweede Kamer, "Voorstellen voor voorlopige en voorwaardelijke opname van nieuwe geneesmiddelen in het pakket". VWS, 19 mei 2011.

geneesmiddelen en Aldurazyme, en zou gepaard kunnen gaan met een maximum budget per geneesmiddel.

Een andere oplossing is het introduceren van een tendersysteem waarbij een centre of excellence het integrale management van de ziekte organiseert en daarvoor ook wordt betaald. Dit is dan inclusief thuisbehandeling, post-marketing onderzoek en dergelijke. Dit is analoog aan een systeem dat gebruikt wordt in Engeland door de National Commissioning Service (NCS) voor ultra-orphans.

Het opnemen van de middelen in het GVS, zoals bij Zavesca voor de ziekte van Gaucher is gebeurd, zorgt mogelijk voor een decentralisatie van behandeling. Overigens is het niet te verwachten dat dit voor meer weesgeneesmiddelen gaat gelden. In tegendeel, de minister kiest voor een overheveling van dure medisch-specialistische geneesmiddelen van de extramurale bekostiging (GVS) naar de ziekenhuisbekostiging. Dit om de complexe situatie van dubbele aanspraak en dubbele bekostigingssystematiek, die ontstaat bij de ziekenhuisverplaatste zorg in de thuissituatie, te voorkomen. De TNF-alfaremmers vormen daarvan het eerste voorbeeld maar weesgeneesmiddelen worden genoemd als mogelijk volgende kandidaten<sup>134</sup>.

Het zij gezegd dat de drie geopperde alternatieven, subsidieregling, tendersysteem en de extramurale route, stammen van voor het concreet worden van de plannen rond de bekostiging van dure geneesmiddelen via add-on-DBC's. Men beoogt deze add-on-route per 2012 in te voeren.

## 5.6 Expertisecentra

Het grootste deel van de respondenten is een voorstander van het behandelen van patiënten met een zeldzame ziekte in een expertisecentrum of centre of excellence. Een expertisecentrum voert de regie over het centraal verzamelen, behouden en overdragen van gegevens over de behandeling, diagnose, etc., die vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet in elk ziekenhuis aanwezig is. Bepaalde zaken die opvallen, zoals bijwerkingen en ziekteverloop, kan men internationaal staven. In de context van het doelmatigheidsonderzoek werkt het ook goed want de arts-onderzoekers voelen zich medeverantwoordelijk.

De vraag of zeldzame ziekten zouden moeten worden behandeld in één of juist meerdere centra, is door verschillende actoren verschillend beantwoord.

Wanneer nog geen adequate behandeling voor handen is start een expertisecentrum voor een zeldzame aandoening nogal eens vanuit belangstelling van een arts en stimulering door een patiënt of patiëntenvereniging. Als er een weesgeneesmiddel beschikbaar komt gaan ook andere aspecten meespelen bij het opzetten van een expertisecentrum. Vanuit het perspectief van de ziekenhuizen, speelt prestige mee maar ook financieel kan het voor een UMC gunstig zijn om als expertisecentrum 'in te stappen'. Zeker als het minimale kostenbeslag wordt gehaald en veel aanloopproblemen al zijn verholpen door een ander ziekenhuis. Overigens moet een ziekenhuis wel investeren in een expertisecentrum in termen van het stimuleren van onderzoek en onderwijs over de zeldzame aandoening. Het instellen van een expertisecentrum ten behoeve van de behandeling van een weesgeneesmiddel op de beleidregels leverde nog wel eens getouwtrek op tussen twee of meerdere UMC's.

Sommige patiëntvertegenwoordigers geven aan dat decentrale behandeling de voorkeur verdient, onder andere vanwege de reistijd en vanwege de diffusie van

---

<sup>134</sup> VWS (2011) Brief aan de Tweede Kamer betreffende "voorhang bekostiging dure geneesmiddelen bij ziekenhuisverplaatste zorg (TNF-alfaremmers)". VWS, 11 mei 2011.

kennis over meerdere medisch specialisten. Niet alle patiëntenvertegenwoordigers zijn het daar mee eens. Zij wijzen erop dat de voordelen, zoals behandeling door een expert, opwegen tegen de nadelen, en dat veel patiënten deze mening ook zijn toegedaan.

Overheidsinstanties hebben zich ook gemengd in de discussie over expertisecentra. In zijn brief aan de Tweede Kamer in 2005 waarin de instelling van de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen wordt geregeld, gaf de minister van VWS aan dat hij streefde naar één of twee expertisecentra<sup>135</sup>.

Echter, vooral bij de start van de beleidsregel ijverden de ziekenhuizen en hun koepels voor een verdeling van de behandeling over twee of drie centra, met het idee dat er altijd een back-up zou zijn. Een uitgangspunt voor de NFU nu is dat de behandeling vanuit de patiënt gezien praktisch en uitvoerbaar wordt georganiseerd: de behandeling om meerdere plaatsen in Nederland is daarbij belangrijk. De NFU heeft met het CVZ afgesproken dat per weesgeneesmiddel één hooguit twee UMC's worden aangewezen als expertisecentra. Zij voeren de regie en de patiënten worden eens per jaar gezien in deze centra. Daar wordt ook het doelmatigheidsonderzoek uitgevoerd. Als de behandeling eenmaal stabiel is, kunnen andere ziekenhuizen en thuiszorgcentra de rest van het jaar de (thuis)behandeling op zich nemen. Een UMC is dan wel verantwoordelijk om binnen een centrum zelf back-up wordt georganiseerd. Bovendien is het de taak van een dergelijk centrum om kennis te delen met andere ziekenhuizen over diagnose en behandeling. Dit systeem, bestaande uit één expertisecentrum en gedelegeerde behandeling in andere academische of perifere ziekenhuizen en de thuiszorg, is genuanceerder dan een systeem met één of enkele expertisecentra. Echter, aan het genuanceerd systeem kleven ook nadelen. Er speelt bijvoorbeeld een potentieel financieringsprobleem: er zijn vragen gerezen over wie financieel verantwoordelijk is voor bijvoorbeeld aanvullende apparatuur voor thuisbehandeling. De maatregelen van de minister om dure medisch-specialistische geneesmiddelen ziekenhuisverplaatste zorg in de thuissituatie over te hevelen van de extramurale bekostiging naar de ziekenhuisbekostiging, kunnen een oplossing vormen voor dit probleem.

Wat tenslotte de gevolgen voor de bekostiging van weesgeneesmiddelen via add-on-DBC's zijn voor het bestaan en vormen van expertisecentra, is onduidelijk. Aan de ene kant worden ziekenhuizen naar prestatie gecompenseerd. Op die manier hoeft een concentratie van patiënten en voorgeschreven medicijnen niet extra druk uit te oefenen op een ziekenhuisbudget. Aan de andere kant wordt hierdoor voor niet-expertisecentra de barrière om weesziekten te behandelen, weggenomen. Dit kan mogelijk decentralisatie tot gevolg hebben.

---

<sup>135</sup> Brief van de minister van VWS aan de Tweede Kamer over dure en weesgeneesmiddelen. 29 juni 2005. Tweede Kamer, vergaderjaar 2004–2005, 24 124 en 29 477, nr. 121. p.8.



## Hoofdstuk 6: conclusies

In dit concluderende hoofdstuk worden de belangrijkste lessen en conclusies getrokken voor de vier in hoofdstuk 1 geïntroduceerde lijnen.

### *De aanleiding, procedure en huidige stand van zaken van het doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen in Nederland*

Omdat dure intramurale weesgeneesmiddelen vaak geconcentreerd in expertisecentra worden voorgeschreven, kunnen deze middelen een grote druk veroorzaken op het ziekenhuisbudget. Om de bekostigingslast van weesgeneesmiddelen te verlichten, worden ziekenhuizen gecompenseerd. Deze compensatie geldt slechts voor weesgeneesmiddelen die zijn geplaatst op de Beleidsregels Dure of Weesgeneesmiddelen. Voor plaatsing moeten ze voldoen aan een drietal criteria: ze moeten therapeutische waarde vertonen, een zo hoog beslag leggen op het budget van ziekenhuizen dat een vooraf vastgestelde drempel wordt overschreden, en ze moeten doelmatig zijn. Opname op de beleidsregel is in eerste instantie tijdelijk en de betrokken partijen committeren zich om gedurende vier jaar aanvullende gegevens over therapeutische waarde, kostenbeslag en doelmatigheid te verzamelen. Voor de eerste weesgeneesmiddelen die op de beleidsregel staan, loopt de termijn van vier jaar in 2011 af.

### *Analyse van de invulling van het doelmatigheidsonderzoek en de vertraging in de procedures*

Wanneer het traject van de afgelopen vier jaar wordt geëvalueerd dan vallen de volgende zaken op.

Ten eerste waren er veel opstartproblemen, of beter: vertraging bij het invullen van de taken en procedures. Vooral voor de eerste weesgeneesmiddelen op de beleidsregels geldt dat het doelmatigheidsonderzoek niet meteen na positief CVZ-advies is gestart. De taken en procedures moesten eerst worden "uitgeslepen". Een complicerende factor vormde het feit dat een aantal complexe procedures parallel aan elkaar moest worden opgestart en in elkaar moest grijpen. Zo had het CVZ een eigen procedure en eigen verwachtingen omtrent het invullen van het doelmatigheidsonderzoek. Die hadden weer gevolgen voor het ZonMw-programma dat moest worden opgezet. Voor arts-onderzoekers en fabrikanten bleef het betrekkelijk lang onduidelijk aan welke voorwaarden ze moesten voldoen, ook omdat doelmatigheidsonderzoek geen 'core competence' voor ze is. Overigens is wel duidelijk een leereffect opgetreden bij de betrokken partijen, waardoor bijvoorbeeld voor het nieuwste geneesmiddel op de beleidsregel het onderzoeksproject rond doelmatigheid, dat door ZonMw wordt gefinancierd, ruimschoots voor het aflopen van de vierjaarstermijn is afgerond<sup>136</sup>.

*Aanbeveling 1: de training van artsen en bedrijven op het gebied van doelmatigheidsonderzoek, inhoudelijk maar zeker ook procedureel, zou moeten worden gestimuleerd. Dit kan bijvoorbeeld door 'best practices' op te voeren.*

---

<sup>136</sup> Het is echter lastig te bevatten waarom het binnen de termijn van vier jaar afronden van een ZonMw-project belangrijk is terwijl in het ZonMw-programma geen onderzoek (meer) mag worden gefinancierd dat cruciaal is voor het uitkomstenonderzoek (want dat moet worden opgepakt door de fabrikant of onderzoeksinstituut zelf).

*Aanbeveling 2: verknop de parallelle procedures meer met elkaar waarbij duidelijkheid wordt geschapen over de verantwoordelijkheid van de verschillende partijen. Zo is de aanvrager (vaak de NFU) verantwoordelijk voor het dossier, maar trekt in sommige gevallen de fabrikant en in andere gevallen de arts-onderzoeker het uitkomstenonderzoek naar zich toe.*

Ten tweede zijn er wat betreft de coördinatie van het doelmatigheidsonderzoek twee modellen (zoals geschetst in paragraaf 2.4.2). In het eerste model, dat vooral van toepassing is op de eerste vijf weesgeneesmiddelen die op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen zijn geplaatst, is er sprake van een duidelijk aangewezen en zelfstandig expertisecentrum, en een hoge mate van interactie tussen arts-onderzoeker, patiënten(organisatie) en fabrikant. Onderzoek naar doelmatigheid vloeide voort uit onderzoek dat al jaren liep, in de vorm van (natural history) registries. In deze centra zijn bij aanvang van het doelmatigheidsonderzoek al vrij veel patiënten geïdentificeerd en data gegenereerd. Ook de METC-goedkeuring was bijvoorbeeld al binnen voordat het onderzoek officieel was goedgekeurd door ZonMw. Dat de eerste batch dus wat minder tijd had voor het doelmatigheidsonderzoek wordt wellicht gecompenseerd door de hoge mate van coördinatie en organisatie. Bij het tweede model ligt de coördinatie van het doelmatigheidsonderzoek bij het bedrijf. Dit model is vooral van toepassing op de weesgeneesmiddelen die later op de beleidsregels terecht zijn gekomen. Vaak is er geen duidelijk aanwijsbaar expertisecentrum (deze wordt niet erkend of behandeling vindt over het hele land plaats). Er zijn ook (minimaal twee) voorbeelden die niet voldoen aan één van beide modellen. Bij die voorbeelden is de coördinatie en communicatie tussen arts-onderzoeker, patiënten(organisatie) en fabrikant niet optimaal. De regie over het doelmatigheidsonderzoek ligt niet duidelijk bij één van deze partijen. De ene partij weet in sommige gevallen niet waar de ander mee bezig is en wat zijn/haar drijfveer is.

*Aanbeveling 3: wil doelmatigheidsonderzoek binnen de termijn resultaten afleveren dan is het belangrijk dat de interactie binnen de driehoek arts-onderzoeker, patiëntenorganisatie en fabrikant goed wordt gecoördineerd. De regie van het doelmatigheidsonderzoek moet bij één partij worden belegd en alle partijen moeten dit als zodanig erkennen. Op dit moment is het al dan niet initiëren van doelmatigheidsonderzoek nog te vrijblijvend. De NFU heeft al gezegd dat ze zich meer gaan bezighouden met deze coördinatie. Concentratie van behandeling is overigens ook van belang willen de kosten niet onder het minimale kostenbeslag per instelling uitkomen.*

*Aanbeveling 4: om zicht te houden op de voortgang van het uitkomstenonderzoek en de verdeling van verantwoordelijkheden bij dit onderzoek, verdient het de voorkeur als één partij, bijvoorbeeld de aanvrager, in ieder geval het uitkomstenonderzoek monitort. Overigens is de NFU van plan een vinger aan de pols te houden door te monitoren of het uitkomstenonderzoek al gestart is en jaarlijks naar de voortgang te informeren.*

*Aanbeveling 5: de onafhankelijkheid van het doelmatigheidsonderzoek wordt door veel partijen als belangrijk gezien. Een idee kan zijn om naar Italiaans voorbeeld een fonds op te richten, waarin alle bedrijven een bijdrage storten om zo, onder andere, doelmatigheidsonderzoeken te betalen.*

*Aanbeveling 6: het loont om in een vroeg stadium van onderzoek naar een bepaalde zeldzame ziekte en/of het ontwikkelproces van een weesgeneesmiddel na te denken over het verzamelen van gegevens. Bij het opzetten van bijvoorbeeld databanken moet expliciet aandacht zijn voor het meenemen van parameters ten behoeve van het bepalen van therapeutische meerwaarde en*



*doelmatigheid. Door deze proactieve aanpak krijgen deze onderzoeken, wanneer er een concreet weesgeneesmiddel op de markt komt, veel meer zeggingskracht. De databanken<sup>137</sup> met grote hoeveelheden data en geïnccludeerde patiënten maakten het bij sommige geneesmiddelen makkelijker om de werkzaamheid ten opzichte van het natuurlijk verloop van de ziekte aan te geven.*

Ten derde verwacht men dat alle weesgeneesmiddelen die op de beleidsregel staan niet kosteneffectief worden bevonden. Het wegen van de kosteneffectiviteit zal lastig blijken te zijn omdat er geen maximale bovengrens voor de kosten per QALY is afgesproken. Verschillende partijen sorteren in de interviews, maar ook in enkele procedures en rapporten, voor op het zwaarder laten wegen van het (oorspronkelijk secundaire) doel van het uitkomstenonderzoek: het doeltreffend gebruik. Onderzoek naar doeltreffend gebruik geeft meer inzicht in de inclusie- en exclusiecriteria, wie komt in aanmerking voor een geneesmiddel en wanneer? ("the right treatment for the right patient"), hoe zit het met therapietrouw, effectiviteit en veiligheid? Dit onderzoek kan leiden tot een stratificatie van de patiëntenpopulatie waarbij voor sommige groepen het geneesmiddel doeltreffender is om te gebruiken dan voor andere. Dit kan leiden tot spin-offs zoals het vernauwen van het indicatiegebied waarvoor de plaatsing op de beleidsregel geldig is, het aanpassen van de medische richtlijnen, het inpassen van diagnostiek en zelfs het onderhandelen over de prijs van het geneesmiddel met de fabrikant<sup>138</sup>. In het kader van de prijsstelling wordt ook nagedacht over modellen waarin de fabrikant slechts betaald krijgt naar werkzaamheid ('uitkomstgerichte risk sharing') of naar volume (fabrikanten krijgen een hoge prijs tot een bepaald volume, daarna een lagere prijs; 'financieel gerichte risk sharing'). Een aandachtspunt zou kunnen zijn dat een CVZ-beoordeling van een geneesmiddel, waarbij de doeltreffende toepassing een grote rol speelt, meer ruimte laat voor nuance. De vraag is hoe de NZa hier mee om zal gaan; de NZa ontvangt namelijk bij voorkeur een binair CVZ-advies ('wel/niet op de beleidsregel handhaven').

*Aanbeveling 7: ruimte laten voor het waarderen van de resultaten van het onderzoek naar doeltreffend gebruik en het valoriseren van deze resultaten in de vorm van het aanpassen van het indicatiegebied op de beleidsregel, medische richtlijnen, etc.*

Ten vierde zijn de meningen verdeeld over of de termijn van vier jaar te kort of te lang is voor het doen van zinnige uitspraken over doelmatigheid. De algemene opvatting is wel dat er weliswaar enige resultaten zijn te rapporteren na vier jaar, maar dat gezien bijvoorbeeld het chronische karakter van sommige ziekten en de bijwerkingen op de langere termijn, dat onderzoek waarbij de doelmatigheid over een langere tijdsperiode wordt bepaald, nodig blijft.

*Aanbeveling 8: er kan worden nagedacht over een systeem waarin doelmatigheidsonderzoek langer loopt dan vier jaar. Het evaluatiemoment na vier jaar blijft bestaan maar wordt minder zwaar gemaakt (er moet ruimte zijn voor*

---

<sup>137</sup> De overheid gebruikt databanken al langer als een regulatorisch instrument om bijvoorbeeld de kosten te beheersen. Uiteindelijk blijken de beleidsbeslissingen overigens vaak niet gebaseerd te zijn op resultaten van deze databanken maar hebben deze databanken wel het positieve effect dat er netwerken van artsen en onderzoekers ontstaan en dat er spin-offs zijn naar medische richtlijnen. Op die manier wordt de regulatorische actie gedelegeerd naar het medische veld (De Bont, A., H. Stoevelaar, R. Bal (2007) Databases as policy instruments. About extending networks as evidence-based policy. BMC Health services research, 7, 200-206).

<sup>138</sup> Hughes, D., B. Tunnage, S.T. Yeo (2005) Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJM; 98:829–836.

onzekerheden). *Partijen committeren zich vervolgens wel aan het rapporteren van doelmatigheidsonderzoek in vastgelegde termijnen na de vierjaarstermijn.*

Tenslotte, de wetgeving ter stimulering van weesgeneesmiddelen wordt gezien als succesvol, omdat deze heeft geleid tot innovatieve producten voor zeldzame ziekten met een 'unmet medical need'. Innovatie in de farmaceutische sector is een belangrijk doel van Europees en nationaal economisch beleid. Tegelijkertijd is het vergoedingenbeleid erop gericht de geneesmiddelenuitgaven te beteugelen. Steeds meer landen gaan over op het afhankelijk stellen van geneesmiddelprijzen van de meerwaarde (werkzamer, veiliger) van de medicijnen<sup>139</sup>. Dit 'value-based pricing model' moet echter voorzichtig worden gehanteerd om te voorkomen dat innovatie in de farmaceutische industrie niet wordt gehinderd.

*Quick-scan van het doelmatigheidsonderzoek rond weesgeneesmiddelen in andere Europese landen*

In een beperkt aantal andere Europese landen speelt doelmatigheid een rol bij de beslissing of een weesgeneesmiddel wordt vergoed. In Engeland wordt de kosteneffectiviteit bepaald en bestaat er een bovengrens, maar voor 'ultra-orphans' en 'late stage cancers' zijn er uitzonderingsregelingen. In Zweden wordt de doelmatigheid eveneens berekend en is er een bovengrens. Echter, daar wordt rekening gehouden met de impact van een geneesmiddel op het totale budget, wat gunstig is voor weesgeneesmiddelen. In Duitsland wordt doelmatigheid ook meegenomen maar alleen als er alternatieve behandelingen zijn, wat bij (veel) weesgeneesmiddelen niet speelt. In Spanje en Italië wordt serieus nagedacht over het inzetten van doelmatigheid als criterium, terwijl in Frankrijk vooral de therapeutische meerwaarde een rol speelt in vergoedingsbeslissingen.

*Aanbeveling 9: Leren van andere landen over het waarderen van medicijnen op grond van doelmatigheid is lastig omdat geen enkel land doelmatigheid als een streng criterium toepast op weesgeneesmiddelen. De resultaten van het uitkomstenonderzoek zelf zijn bovendien heel lastig te vergelijken met andere landen, omdat elk land indicatoren zoals kosten anders operationaliseert en waardeert, en omdat bijvoorbeeld de klinische setting voor elk land verschillend is. Meer winst is wellicht wel te halen uit het harmoniseren van het onderzoek naar therapeutische (meer)waarde, zoals al wordt onderzocht in het kader van het CAVOD-initiatief en EUnetHTA.*

*Analyse van maatschappelijk-ethische vragen rondom (mogelijke) uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek ten behoeve van de Beleidsregels Dure en Weesgeneesmiddelen*

Een breed spectrum aan partijen geeft aan dat ze niet goed kunnen inschatten hoe de herbeoordeling gaat lopen en wat de verwachte uitkomst zal zijn. Vooral patiëntenorganisaties zijn optimistisch, wellicht zelfs te optimistisch, over het handhaven van weesgeneesmiddelen op de beleidsregels. Een complete verwijdering van een weesgeneesmiddel zal dan ook als een verrassing komen. Een scenario waarbij het geneesmiddel voor bepaalde subgroepen en onder bepaalde voorwaarden (start- en stopcriteria) op de beleidsregel mag blijven, wordt door velen als waarschijnlijk aangeduid, waarbij de autonomie van de artsen gehandhaafd zou moeten blijven. Bij de verwijdering van een geneesmiddel van de beleidsregels verwachten veel partijen wel dat er ophef zal ontstaan, deels geïnitieerd door patiënten- en artsorganisaties. De media en Tweede Kamerleden zullen hierbij een belangrijke rol spelen.

---

<sup>139</sup> Nature editorial (2010) Treated fairly? Moves to price new pharmaceuticals sensibly shouldn't damage the industry's health. Nature, 468, p. 475.

Vooraf de weging van kosteneffectiviteit versus andere criteria zoals ziektelast, zeldzaamheid, doeltreffende toepassing, zal door de beoordelende en beslissende partijen moeten worden afgetast. Weliswaar is er over deze weging veel geschreven, maar een duidelijke beslisboom is er niet – en kan er niet worden – gemaakt. Het doelmatigheidsonderzoek is vooral ingestoken om een uitspraak te kunnen doen over kosteneffectiviteit van een geneesmiddel. Indien deze kosteneffectiviteit wordt gekoppeld aan bepaalde grenswaarden dan neemt men een utilitaristisch perspectief op het vergoedingsvraagstuk en het omgaan met schaarste in de gezondheidszorg in het algemeen. Dit perspectief gaat uit van een zo groot mogelijke gezondheidswinst voor een zo groot mogelijke groep. Het vergoeden van dure geneesmiddelen voor kleine groepen patiënten past moeilijk in dit perspectief. Echter, naast het utilitaristisch perspectief bestaat ook de benadering van de billijkheid ('equity') ofwel de rights-based benadering: individuen in een samenleving hebben recht op een minimaal niveau van gezondheid. Dit principe is vastgelegd in de Nederlandse wet en vormt de basis van de EU-wetgeving rond weesgeneesmiddelen. Dit principe stoelt op het idee van solidariteit.

*Aanbeveling 10: een brede maatschappelijke discussie over de vergoeding van weesgeneesmiddelen is niet verkeerd. Het is wel van belang dat in deze discussie naast het utilitaristische perspectief ook plaats is voor een perspectief dat gebaseerd is op billijkheid ('equity') en solidariteit.*

Tot slot moet worden opgemerkt dat de bekostiging van dure intramurale (wees)geneesmiddelen per 2012 gaat veranderen. Ziekenhuizen gaan over van budget- naar prestatiebekostiging waarbij geneesmiddelen worden geplaatst in add-on-DBC's. Het ziet ernaar uit dat de beleidsregelcriteria die bepalen of een geneesmiddel wordt toegelaten als add-on worden afgeleid van de criteria zoals die momenteel gelden voor de beleidsregels. Naar alle waarschijnlijkheid blijft een doelmatigheidsonderzoek, met een herbeoordeling na vier jaar, verplicht.

## Bijlage 1: lijst met interviewrespondenten

<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>
Anita Atema en Jan Koedam	Celgene
Kees Bosman	Fabry Support & Informatie Groep Nederland
Ria Broekgaarden	Vereniging Spierziekten Nederland
Maud Creemers	Genzyme
Paul Flapper	Shire
Wim Goettsch	CVZ
Arthur Gottlieb en Margot Overgaag	NZa
Carla Hollak	AMC
Huib Kooijman	Ministerie VWS
Frits Lekkerkerker	Stuurgroep Weesgeneesmiddelen
Hanka Meutgeert	Volwassenen Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)
Petra Muus	UMC St. Radboud Nijmegen
Reineke Poll en Carolien Bouma	NFU
Ans van der Ploeg	Erasmus MC
Patrick Rappe	Alexion
Andrea Stiene en Iddo Schenk	Stichting AA & PNH contactgroep en Stichting Zeldzame Bloedziekten
Benien Vingerhoed	ZonMw