

Veelbelovende niet-oncologische weesgeneesmiddelen sneller bij patiënt

Medicatie gecontroleerd beschikbaar met Orphan Drug Access Protocol

PW27en28 - 05-07-2024

Anke Pisters-van Roy MD is arts maatschappij en gezondheid, CZ zorgverzekeringen. Sahar Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani (PharmD-PhD) is apotheker, CZ zorgverzekeringen. Carelle Reparón-Schuijt (PhD) is medisch bioloog, Zilveren Kruis. Silvia van der Flier (PhD) is moleculair geneticus, coöperatie VGZ. Carla Hollak is internist Amsterdam UMC, Medicijn voor de Maatschappij.

Het Orphan Drug Access Protocol - een pilotproject om niet-oncologische weesgeneesmiddelen sneller, maar gecontroleerd beschikbaar te maken - is ruim een jaar geleden in Nederland gelanceerd. Het toenemend aantal weesgeneesmiddelen en de behoefte om snelle toegang van innovaties te koppelen aan gepast gebruik en kostenbeheersing, onderstreept het belang van dergelijke routes.

Weesgeneesmiddelen zijn bedoeld voor patiënten met zeldzame ziekten. Sinds meer dan twintig jaar stimuleert de Europese Unie via de Verordening inzake Weesgeneesmiddelen het onderzoek en de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen [1]. Het gaat daarbij om diagnose, preventie en behandeling van levensbedreigende of zeer ernstige aandoeningen met een prevalentie kleiner dan vijf op de tienduizend personen in Europa [2]. De registratiehouder verkrijgt bij registratie gedurende tien jaar een monopoliepositie voor het product (marktexclusiviteit).

Het toenemende aantal weesgeneesmiddelen weerspiegelt de groeiende belangstelling voor de ontwikkeling van deze behandelingen. Tussen 2000 en 2023 hebben 2871 middelen een weesstatus gekregen van het Europees Medicijn Agentschap (EMA); hiervan zijn 244 ontwikkeld en door het EMA goedgekeurd [3].

Alhoewel het aantal aanvragen voor weesgeneesmiddelstatus in de laatste jaren is gestegen tot meer dan tweehonderd per jaar, blijven de indicaties vooral beperkt tot bepaalde ziektegebieden. Voor 95% van de zeldzame ziekten is nog geen behandeling beschikbaar. Waar wel een geneesmiddel is ontwikkeld, is de toegankelijkheid vaak uitdagend vanwege de hoge prijzen en afwezigheid van concurrentie.

Belemmering toegang

Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte worden klinische studies uitgevoerd met kleine patiëntengroepen, waardoor slechts beperkte informatie over de werkzaamheid en veiligheid wordt vastgesteld. Gecontroleerde studies met meer patiënten duren langer en worden zelden gedaan om hierover uitsluitel te geven. Hierdoor blijft na registratie de vraag bestaan of en voor wie er wel een klinisch relevante (meer)waarde is.

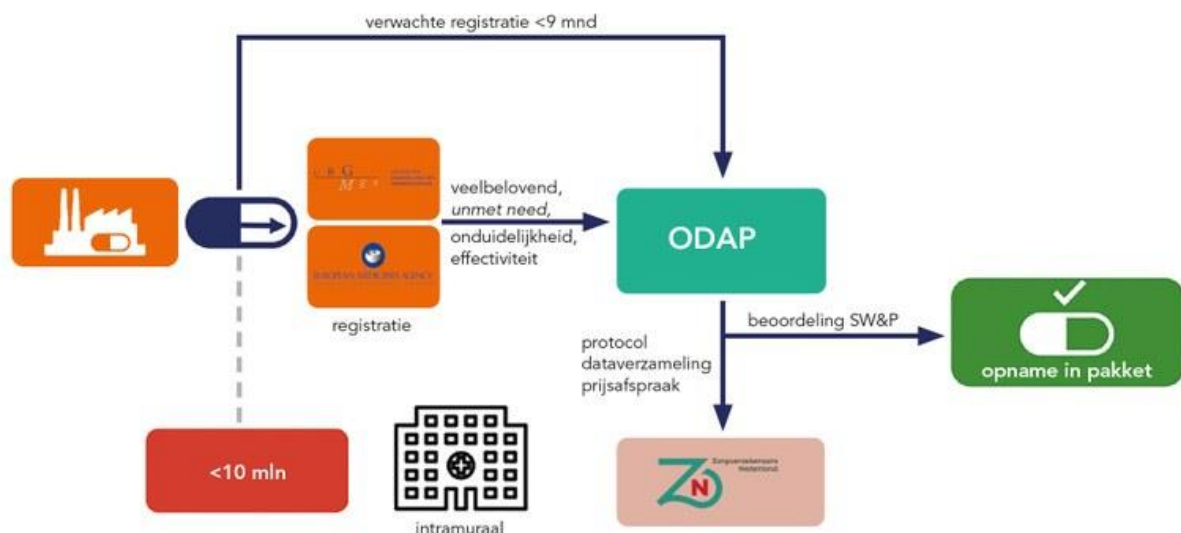
Wellicht is er slechts bij een subgroep van de patiënten met een zeldzame aandoening klinische (meer)waarde terwijl andere patiënten weinig tot geen baat hebben. De bijwerkingen van de behandeling wegen dan niet op tegen het klinisch effect. Weesgeneesmiddelen kunnen door het EMA voorwaardelijk (*conditional approval*) of onder uitzonderlijke omstandigheden, zoals onhaalbaarheid van robuustere studies of ethische bezwaren (*exceptional circumstances*) worden toegelaten zodat de behandeling beschikbaar kan komen voor patiënten.

Het EMA kan op basis van de beperkte data dan nog onvoldoende vaststellen of de behandeling voldoende (meer)waarde heeft en eist aanvullende bewijslast van de registratiehouder. Het Europees agentschap gaat echter niet over prijsstelling, de nationale vergoeding en het oordeel over effectiviteit ten opzichte van de lokale standaardbehandeling. Alhoewel deze geneesmiddelen dan wel beschikbaar komen in de EU, kan opname in het basispakket en de vergoeding uit de basisverzekering in Nederland worden vertraagd of belemmerd vanwege diverse onzekerheden.

Onzekerheid over de verschillen van de karakteristieken van de populatie in de studie ten opzichte van de patiënten in de dagelijkse praktijk vormen: leeftijd, conditie, duur van ontstaan van de symptomen, ernst van de symptomen, diverse genotypes en/of fenotypes en vergelijking met standaardbehandeling of *best supportive care*.

Ook bestaat onzekerheid over het natuurlijk beloop van zeldzame aandoeningen en de relevantie van gebruikte surrogaateindpunten. Hierdoor is een klinisch-relevante uitkomstmaat voor de werkzaamheid van nieuwe medicijnen soms lastig vast te stellen, evenals het vaststellen van start- en stopcriteria.

Naast deze onzekerheden is vaak sprake van hoge kosten per patiënt per jaar. Zorgsystemen bekijken doorgaans wat de behandeling met het geneesmiddel oplevert voor de patiënt ten opzichte van wat het kost (kosteneffectiviteit). De hoge kosten en de vaak ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen kunnen namelijk leiden tot verdringing van andere zorg.



Beoordelingsroute van de Orphan Drug Access Protocol (ODAP)-pilot.

Oplossing Nederland

In de 'Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk' heeft het Zorginstituut Nederland aangegeven dat de zorglasten van niet-oncologische weesgeneesmiddelen tussen 2016 en

2020 met ruim 75% zijn gestegen van € 261 miljoen naar € 462 miljoen [5]. Ook het aantal verzekerden dat werd behandeld verdubbelde.

Weesgeneesmiddelen met een kostenbeslag van minder dan € 10 miljoen per jaar, die een EU-marktautorisatie hebben, worden dus door zorgverzekeraars beoordeeld op het criterium Stand van de Wetenschap en Praktijk voor eventuele opname in het verzekerde pakket [6]. Zorg mag namelijk alleen worden vergoed uit het basispakket als uit de onderzoeksresultaten blijkt dat de zorg effectief is. Voor vele weesgeneesmiddelen geldt dat, omdat er ontoereikende bewijslast is voor een definitief oordeel, de Stand van de Wetenschap en Praktijk op het moment van markttoelating moeilijk kan worden vastgesteld. Hierdoor komt het medicijn niet automatisch in aanmerking voor vergoeding uit de basisverzekering.

Vanuit de Ronde Tafel weesgeneesmiddelen van het Zorginstituut Nederland is het initiatief voor de Orphan Drug Access Protocol (ODAP)-pilot ontwikkeld. Gedurende vijf jaar worden drie tot vijf veelbelovende weesgeneesmiddelen met onzekerheid over de effectiviteit in deze pilot beoordeeld. Samen met de expertisecentra zeldzame aandoeningen, Medicijn voor de Maatschappij, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars is dit initiatief tot stand gekomen.

Als een middel in aanmerking komt voor ODAP, wordt nauw samengewerkt met de registratiehouder van het geneesmiddel om het binnen het platform beschikbaar te krijgen. Een soortgelijke pilot voor oncologische geneesmiddelen, het Drug Access Protocol (DAP) [7], ging al eerder van start.

Het doel is om nieuwe, veelbelovende, niet-oncologische weesgeneesmiddelen met nog onzekerheid over de (langetermijn)effectiviteit op een gecontroleerde, snelle manier tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs voor patiënten beschikbaar te stellen. Daarbij worden *real world*-data verzameld om uiteindelijk de Stand van de Wetenschap en Praktijk [6] voor de groep of een subgroep te kunnen bepalen. Afhankelijk van de benodigde mate van bewijs wordt per geneesmiddel een periode bepaald voor de verzameling van patiëntdata.

Het protocol wordt opgesteld door de beroepsgroep op een wijze dat de onzekerheden van de zorgverzekeraars over de Stand van de Wetenschap en Praktijk kunnen worden geadresseerd. Medicijn voor de Maatschappij [8] is verantwoordelijk voor de coördinatie en de pilot wordt gefinancierd vanuit Zorgverzekeraars Nederland. Geneesmiddelen worden getrieerd op grond van de informatie op de Horizonscan van het Zorginstituut Nederland [9].

Vertrouwelijke afspraak

De pilot kent voor ieder opgenomen weesgeneesmiddel drie fases:

- fase 1: de evaluatiefase waarin de effectiviteit van het geneesmiddel van de individuele patiënt wordt bepaald op basis van vooraf opgestelde criteria;
- fase 2: de geïndividualiseerde vergoeding door zorgverzekeraars voor patiënten die voldoen aan de criteria bij gebleken effectiviteit in fase 1;
- fase 3: vergoeding op groepsniveau: beslissing door verzekeraars na een bepaalde periode. De termijn hangt af van het product en de robuustheid van de verzamelde gegevens.

Voor iedere fase is er een vertrouwelijke vergoedingsafpraak met de registratiehouder afgesproken die recht doet aan de onzekerheid van de mate van bewijs.

Er zijn momenteel twee geneesmiddelen in ODAP opgenomen, namelijk: lumasiran voor de indicatie primaire hyperoxalurie type 1 voor alle leeftijden en sutimlimab voor de behandeling van hemolytische anemie bij volwassen patiënten met primaire auto-immuun hemolytische anemie met koude antistoffen (*cold agglutinin disease*, CAD).

Via het expertisecentrum is voor ieder ODAP-project een landelijke indicatiecommissie ingericht die de juiste behandeling voor iedere patiënt en eventuele opname van een patiënt in ODAP bepaalt. Er worden data verzameld, waar mogelijk in combinatie met data uit een internationaal register, om na enkele jaren een uitspraak te kunnen doen over gepast gebruik en mogelijk definitieve opname in het basispakket.

Europese wetgeving

Door ODAP is de mogelijkheid ontstaan om niet-oncologische, veelbelovende weesgeneesmiddelen met beperkte bewijslast op een gecontroleerde wijze door middel van het verzamelen van *real world*-data en maatschappelijk aanvaardbare prijsafspraken op een duurzame wijze beschikbaar te stellen voor patiënten. Voor sommige behandelingen zullen bijvoorbeeld in internationale registers ook meer gegevens ter beschikking komen. Het is belangrijk dat de mogelijkheid er is om data uit verschillende landen te kunnen analyseren zodat de eerder genoemde onzekerheden kunnen worden geadresseerd.

De Europese Commissie is op dit ogenblik bezig met de herziening van de farmaceutische wetgeving en heeft het voornemen om onder specifieke voorwaarden de marktbescherming (*regulatory protection*) voor geneesmiddelen voor zeldzame ziektes verder te verlengen om fabrikanten te stimuleren te investeren in indicaties met *unmet medical need* [10]. Aangezien de kennis over ernstige, zeldzame ziekten vooral bij academische centra aanwezig is, is het daarnaast van belang te investeren in basaal en translationeel onderzoek en wetenschappers te ondersteunen bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen met aanvaardbare prijzen.

Anke Pisters-van Roy MD is arts maatschappij en gezondheid, CZ zorgverzekeringen. Sahar Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani (PharmD-PhD) is apotheker, CZ zorgverzekeringen. Carelle Reparón-Schuijt (PhD) is medisch bioloog, Zilveren Kruis. Silvia van der Flier (PhD) is moleculair geneticus, coöperatie VGZ. Carla Hollak is internist Amsterdam UMC, Medicijn voor de Maatschappij.

Kostbare middelen komen in sluis VWS

In Nederland kennen we de volgende beoordelingssystematiek van geneesmiddelen:

Indien een geneesmiddel door het Europees Medicijn Agentschap EMA (of door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) wordt goedgekeurd, krijgt het een handelsvergunning. Bij een centrale beoordeling door het EMA is het vervolgens aan iedere EU-lidstaat om te bepalen of het geneesmiddel in het pakket wordt opgenomen.

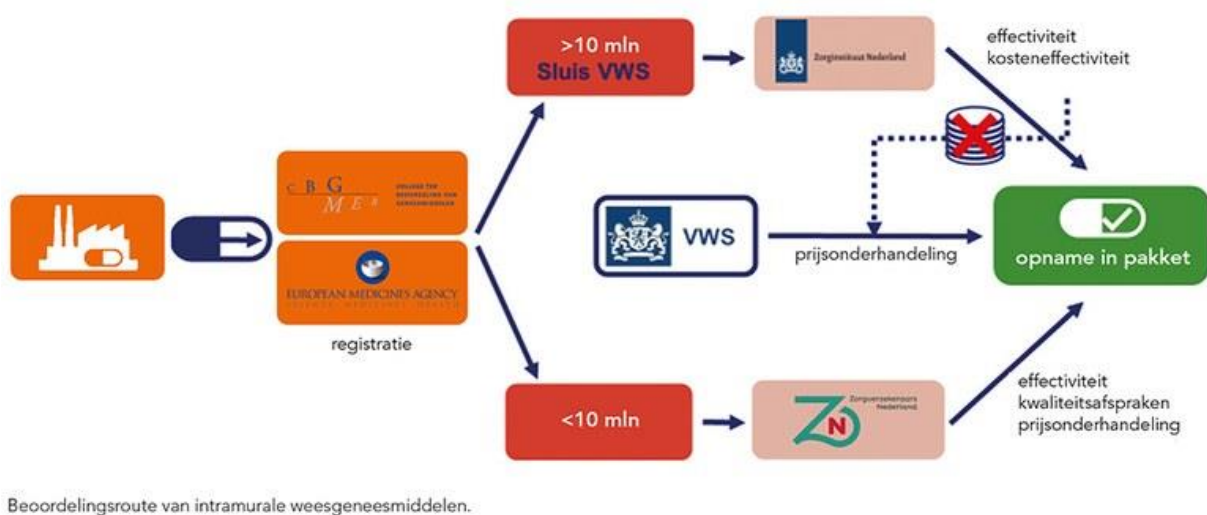
Voor extramurale geneesmiddelen, ook wel farmaceutische zorg genoemd, beoordeelt het Zorginstituut Nederland alle geneesmiddelen, die mogelijk worden opgenomen in het

Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), al dan niet met nadere voorwaarden.

Voor intramurale (ziekenhuis)geneesmiddelen, geneeskundige zorg genaamd, geldt dat indien een geneesmiddel een budgetimpact heeft van meer dan € 10 miljoen per jaar voor middelen boven de € 50.000 per patiënt, of meer dan € 20 miljoen voor een of meerdere nieuwe indicaties, het geneesmiddel in de sluis van VWS terecht komt, en daarmee is uitgesloten van vergoeding. Tijdens de sluisperiode krijgt het Zorginstituut Nederland de opdracht om een farmacotherapeutische en een kosteneffectiviteitsbeoordeling uit te voeren. Vervolgens onderhandelt VWS met de fabrikant over de prijs en kan het geneesmiddel al dan niet in het pakket worden opgenomen.

Voor geneesmiddelen met een budgetimpact kleiner dan € 10 miljoen per jaar is het de taak van de zorgverzekeraars om de effectiviteitsbeoordelingen te doen en prijsafspraken te maken met de fabrikant [4].

Dit brengt een groot dilemma met zich mee: hoe kunnen deze behandelingen met nog onzekerheid over de effectiviteit (op langere termijn), beschikbaar worden gesteld binnen een zorgsysteem, zonder dat daarmee de toegankelijkheid van andere zorg in gedrang komt?



Literatuur

1. EMA, „Orphan regulation,” 08 2020. [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1_0.pdf.
2. E. Europe, „development-medicines-rare-diseases,” [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/development-medicines-rare-diseases>.
3. „https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2023_en.pdf,” [Online].
4. Z. Nederland, 2023. [Online]. Available: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>.
5. Zorginstituutnederland, 07 12 2021. [Online]. Available: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2021/12/07/monitor-weesgeneesmiddelen-2021>.
6. Zorginstituutnederland, 23 04 2023. [Online]. Available: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beo>

[ordeling-swp-2023](#).

7. Z. L. e. al, Lancet of oncology, 02 2022. [Online]. Available: Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform - PubMed (nih.gov) .

8. Medicijnvoordemaatschappij, 2022. [Online].

Available: <https://medicijnvoordemaatschappij.nl/odap-orphan-drug-access-protocol/>.

9. Zorginstituutnederland, 2023. [Online]. Available: Geneesmiddelen | Horizonscan geneesmiddelen.

10. E. Cie, „Q&A: Revision of the Pharmaceutical legislation (europa.eu),” april 2023.

[Online]. Available: Q&A: Revision of the Pharmaceutical legislation (europa.eu) .,” [Online].