

Hebben innovatieve geneesmiddelen tegen kanker altijd een echte meerwaarde?

KCE rapport 343As

1. Inleiding

Op basis van nieuwe wetenschappelijke inzichten, worden er nieuwe geneesmiddelen tegen kanker ontwikkeld. Dit is goed nieuws voor patiënten en hun familie. De keerzijde van de medaille is dat deze geneesmiddelen vaak heel duur zijn. In België betaalt de ziekteverzekering een aantal veelbelovende medicijnen terug zodat patiënten sneller toegang hebben. Dit gebeurt via een snellere dan de reguliere procedure, namelijk, artikel 81/111-overeenkomsten of *Managed Entry Agreements* (MEAs)¹. Het achterliggende principe bij deze procedure is dat farmaceutische bedrijven voor innovatieve geneesmiddelen alvast tijdelijk een terugbetaling krijgen, ook al is er op dat ogenblik nog weinig bekend over de toegevoegde waarde voor de patiënt. Gedurende de looptijd van deze procedure, moet de producent van het geneesmiddel wel de nodige klinische studies uitvoeren om wetenschappelijk bewijs te leveren dat de geneesmiddelen een effect hebben en zo te voldoen aan de voorwaarden voor een definitieve terugbetaling. Op dit punt treden er problemen op, want uit een studie van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) blijkt dat bitter weinig producenten dit wetenschappelijk bewijs leveren. In een studie van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) was er na een mediane follow-up van 5,4 jaar nog geen bewijs beschikbaar in 35 van de 68 onderzochte gevallen. En wanneer ze dit wel doen, kunnen er vragen gesteld worden bij het opzet van de klinische studies.

Dit roept toch een aantal vragen op, zeker gezien de hoge kostprijs van deze innovatieve geneesmiddelen. De versnelde terugbetaling biedt, eens ze is toegekend, weinig stimulans aan de producent om daadwerkelijk voor het gevraagde wetenschappelijk bewijs te zorgen. Dit is nochtans een voorwaarde voor de terugbetaling van een kankermedicijn en ook belangrijke informatie voor de patiënt. De tijdelijke terugbetaling wordt maar zelden stopgezet omdat dit voor de auto-

riteiten een moeilijke (ethische) beslissing is, soms mede wille van de druk vanuit de publieke opinie. Terzelfdertijd neemt de terugbetaling van innovatieve kankergeneesmiddelen een enorme hap uit het budget. In 2019 bedroeg het budget voor geneesmiddelen, die onder een *Managed Entry Agreements* (MEAs) vielen, al 25% van het totale geneesmiddelenbudget. In 2019 gaf het Rijksinstituut voor ziekte-en invaliditeitsverzekering (RIZIV) ongeveer 1 miljard euro uit voor innovatieve kankergeneesmiddelen. Ter vergelijking, in 2007 was dit nog 140 miljoen euro.

2. De studie

Gezien het hoge kostenplaatje, mede omdat de prijsbepaling bepaald wordt door de bereidheid van de overheid te betalen, en de afwezigheid van afdoend bewijs voor de effectiviteit van deze geneesmiddelen, vroeg het RIZIV het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) een studie uit te voeren. Hierbij werd onderzocht in welke mate het gebruik van innovatieve kankermedicijnen die de voorbije vijftien jaar op de markt kwamen, bijgedragen hebben aan een verlenging van het leven bij Belgische patiënten. Het onderzoek concentreerde zich op 40 innovatieve geneesmiddelen die gebruikt worden voor twaalf types van kanker². Het onderzoek gebeurde aan de hand van observationele gegevens, dit zijn gegevens die verwijzen naar de realiteit in ons land. De gegevens zijn afkomstig van de Stichting kankerregister (voor gegevens over het type kanker en de diagnose), het Intermutualistisch agentschap (IMA) (voor gegevens over de terugbetaling) en de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid (voor de vitale status van de patiënt).

1. Voor meer informatie over deze overeenkomsten kan je KCE-rapport 288 raadplegen, alsook het artikel in dit nummer van CM-Informatie over innovatieve geneesmiddelen.
2. Voor de volledige lijst van geneesmiddelen en kankers verwijzen we naar de Nederlandstalige synthese van het KCE-Rapport 343As, p.10.

Aangezien innovatieve kankergeneesmiddelen vaak pas ingezet worden wanneer andere geneesmiddelen niet helpen, werd de studie veelal beperkt tot patiënten met een uitgezaaide vorm van kanker (stadium 4). Op basis van de beschikbare gegevens kon de waargenomen en relatieve overleving berekend worden.

3. Resultaten

De resultaten van de KCE-studie zijn overwegend teleurstellend. Voor zes van de twaalf onderzochte kankers werd een (zeer) lichte verbetering van de overleving waargenomen, voor de andere niet. Er is voor al deze kankers wel een enorme stijging in de bruto-uitgaven voor de ziekteverzekering. De conclusie van het KCE luidt als volgt: “wanneer er sprake is van een grote stijging in de uitgaven zonder duidelijke verbetering van de overleving, kunnen er vraagtekens geplaatst worden bij zowel de effectiviteit van de betreffende innovatieve geneesmiddelen als bij de kosteneffectiviteit”. Het KCE benadrukt dat de resultaten niets zeggen over de impact van de geneesmiddelen op de situatie van de individuele patiënt. Behandelend arts en patiënt dienen steeds in dialoog te gaan om een beslissing te nemen over de behandeling.

De resultaten voor de Belgische context sluiten aan bij bevindingen van het EMA en van de medische literatuur. Het EMA analyseerde de resultaten voor goedgekeurde kankermedicijnen in de periode 2009-2013 voor 68 indicaties (Davis C., Naci H., Gurpinar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A et al., 2017). Ook in deze studie was de verlenging van de overlevingsduur van patiënten beperkt (mediaan 2,7 maanden) en deze is maar vastgesteld in 24 van de 68 gevallen. De resultaten voor levenskwaliteit waren nog teleurstellender. In slechts 7 van de 68 gevallen was er bewijs voor een verbetering. Dit is toch wel een belangrijke bevinding. De geneesmiddelen worden ingezet in een vergevorderd stadium van de ziekte, een moment waarop je een innovatief geneesmiddel verwacht dat het de levenskwaliteit verbetert of de levensduur verlengt. Voor beide aspecten, scoren de meeste geneesmiddelen ondermaats en dit voor een erg hoge kostprijs.

4. Beperkingen van de studie

Het KCE wijst ook op enkele beperkingen van haar studie. De resultaten van de studie zijn gebaseerd op observationele gegevens en kunnen dan ook geen uitspraak doen over een oorzakelijk verband tussen de inzet van het geneesmiddel en de langere overleving. Ook andere elementen kunnen hierbij een rol spelen: comorbiditeit, zorg, terugbetalingsregels, screening, enz.

De evolutie op vlak van kankergeneesmiddelen gaat snel en rekening houdend met de beschikbare gegevens, werden in deze studie geen recente kankergeneesmiddelen opgenomen. Al gaat het KCE ervan uit dat de bevindingen rond de beperkte verbetering van overleving en de grote stijging van de kosten, waarschijnlijk ook van toepassing zijn op recente en toekomstige middelen. De innovatieve geneesmiddelen resulteren niet meteen in grote verbeteringen op vlak van overleving of kwaliteit van leven.

De uitgaven voor de geneesmiddelen die in het KCE-rapport vermeld worden, zijn bruto-uitgaven omdat het KCE niet de nodige informatie heeft om de verkregen terugstortingen en belastingen toe te wijzen aan specifieke geneesmiddelen. De informatie over de prijs van deze geneesmiddelen is vertrouwelijk, waardoor er geen kosteneffectiviteitsanalyse kan gemaakt worden. Een dergelijke analyse is echter wel een belangrijk instrument voor de overheid om al dan niet te beslissen over de terugbetaling van een geneesmiddel.

3. Het eindpunt of de uitkomst is datgene wat men meet om het resultaat van een gebeurtenis of interventie te bepalen. Naar gelang de aard van het gekozen eindpunt kan men een onderscheid maken in harde eindpunten en intermediaire of surrogaateindpunten. De surrogaateindpunten zijn afgeleide parameters, die meestal alleen indirect samenhangen met harde eindpunten. Wanneer er geen directe relatie is aangetoond tussen het intermediaire eindpunt en relevante harde eindpunten, is de waarde van studies die slechts intermediaire eindpunten weergeven zeer beperkt. (Bron: <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1382>)

5. Aanbevelingen

Met het oog op het versterken van toekomstig beleid, formuleert het KCE een aantal aanbevelingen. We beperken ons hier tot de aanbevelingen gericht aan het RIZIV (voor het volledig overzicht van de aanbevelingen, verwijzen we naar het rapport of de samenvatting ervan).

Ten aanzien van het RIZIV beveelt het KCE aan om:

- De nadruk niet hoofdzakelijk te richten op toegang tot innovatieve kankergeneesmiddelen, maar in te zetten op een tijdige toegang tot geneesmiddelen waarvoor de meerwaarde voor de patiënt werd aangetoond.
- Bij het beoordelen van een dossier, ingediend voor het aanvragen van terugbetaling, na te gaan of alle studieresultaten aanwezig zijn, en dit voor alle opgestarte studies en alle eindpunten, inclusief levenskwaliteit.
- Enkel surrogaateindpunten³ te aanvaarden wanneer deze voldoende wetenschappelijk gevalideerd zijn.
- Het systeem van Managed Entry Agreements (MEAs) selectiever te gebruiken dan nu het geval is, om ervoor te zorgen dat de data die nodig zijn ook effectief wordt verzameld door de farmabedrijven. Er dient ook gestreefd worden naar een evidence generation system dat ook de klinische onzekerheden kan oplossen. Het moment van de beslissing om terug te betalen kan hierbij als hefboom dienen.
- Gezien het gebrek aan transparantie en de onhoudbaarheid van het huidige systeem met vertrouwelijke prijzen en kortingen op de prijs van het product, onderhandeld tussen de firma en de overheid, wordt aangeraden samen te werken met andere landen en zo te evolueren naar een systeem met meer transparante en publieke prijzen.
- De volledige beoordelingsdossiers van alle terugbetalingsaanvragen publiek te maken en de resultaten van klinische studies hierbij niet als confidentieel te behandelen.

Daarnaast roept het KCE eveneens op tot een breed maatschappelijk debat over verschillende aspecten van terugbetaling van geneesmiddelen, waaronder het in kaart brengen van de meerwaarde van innovatieve geneesmiddelen, de snelle toegang en de betaalbaarheid ervan.

Een snelle toegang tot innovatieve geneesmiddelen is alleen maar in het voordeel van de patiënt als er een werkelijke meerwaarde is. Het is belangrijk om daarop in te zetten, want alleen dan kunnen de (beperkte) middelen waarover de ziekteverzekering beschikt op een verantwoorde en meer efficiënte manier ingezet worden en primeert het belang en de meerwaarde voor de patiënt over het snel op de markt brengen van een geneesmiddel. In het huidige model primeert nog te vaak het laatste.

Bron

- Neyt, M., Devos, C., Thiry, N., Silversmit, G., De Gendt, C., Van Damme, N., Castanares-Zapatero, D., Fairon, N., Hulstaert, F., and Verleye, L. (2021) *Benefits and costs of innovative oncology drugs in Belgium (2004-2017)*. Health Technology Assessment (HTA). Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 343.
- Neyt, M., Devos, C., Thiry, N., Silversmit, G., De Gendt, C., Van Damme, N., Castanares-Zapatero, D., Fairon, N., Hulstaert, F., en Verleye, L. (2021) *Hebben innovatieve geneesmiddelen tegen kanker altijd een echte meerwaarde? – Synthèse*. Health Technology Assessment (HTA). Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). KCE Reports 343As.

Bibliografie

- Davis C., Naci H., Gurpinar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A. et al (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13 *BMJ*; 359 :j4530 doi:10.1136/bmj.j4530