

Toegevoegde waarde en terugverdientijd van Europees goedgekeurde oncologische geneesmiddelen

Referentie

Brinkhuis F, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Bloem LT. Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2024;384:e077391. DOI: 10.1136/bmj-2023-077391

Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Hoe verhoudt de meerwaarde van nieuwe geneesmiddelen binnen het domein van de oncologie zich ten opzichte van het terugverdienmoment van de industrie in een Europese context?

Achtergrond

De European Medicines Agency (EMA) kent een marktvergunning toe aan nieuwe oncologische geneesmiddelen en hun indicaties. Bepaalde van deze geneesmiddelen/indicaties kunnen een versnelde markttoegang genieten als ze een belangrijke onvervulde medische behoefte lenigen. Bij een dergelijke versnelde procedure wordt vaak een tijdelijke of conditionele vergunning toegekend terwijl men nog extra wetenschappelijke evidentie verwacht vooraleer een definitieve of reguliere marktvergunning toe te staan (1-2). Nadat de markttoegang is toegekend, kan door de vergunninghouder in elk van de Europese lidstaten een terugbetaling worden aangevraagd. In België gebeurt de aanvraag bij de Commissie Tegemoetkoming van Geneesmiddelen (CTG) van het RIZIV dat een advies aan de Minister van Volksgezondheid formuleert over de wijze van vergoeding en de prijs. Het geneesmiddel wordt bij een positieve beslissing van de minister toegevoegd aan de lijst van terugbetaalde geneesmiddelen. De vraagprijzen van oncologische innovatieve geneesmiddelen zijn al geruime tijd in stijgende lijn (3). Een hogere vraagprijs per behandeling hangt volgens de farmaceutische industrie onder meer samen met de geleverde investering in *research and development* (R&D). Om een aanvaardbare prijs en vergoedingsbasis te bepalen, wordt in België net als in verschillende Europese landen een *health technology assessment* (HTA) opgezet dat tot doel heeft de nieuwe behandeling te positioneren ten opzichte van de tot dan toe beste en beschikbare alternatieve behandelopties (4). Door te vergelijken met andere behandelingen verschilt deze evaluatie tot terugbetaling van de klassieke risicobatenafweging omtrent veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid die voor een nieuwe vergunning door EMA nodig zijn. Als uit de HTA evaluatie blijkt dat er voor de behandeling een substantiële winst voor de patiënt bestaat, een zogenaamde therapeutische meerwaarde, kan een meerprijs worden toegekend. Er stellen zich echter enkele moeilijkheden. Versnelde markttoegang gebeurt vaak op basis van andere types van studies, zoals eenarmige niet-gecontroleerde studies (dus geen RCT's) wat de robuustheid van de evidentie onder druk zet (5,6). Dat impliceert dat er op het moment van de terugbetalingsaanvraag nog veel onzekerheden bestaan, zowel wetenschappelijk over de meerwaarde als budgettair in geval van een hoge vraagprijs. In zo'n gevallen kan een confidentiële onderhandeling nodig zijn tussen de vergunninghouder en de overheid waarbij een vertrouwelijke terugstorting voor de aanleverende industrie onderhandeld wordt. Dergelijke *managed entry agreements* (MEA) betekenen per definitie dat de terugbetaling tijdelijk is en in tweede tijd opnieuw geëvalueerd dient te worden. MEA's gebeuren zowel in België als in alle ons omringende landen en hebben als gevolg dat de uiteindelijk geafficheerde lijstprijzen verschillen van de werkelijke uitgaven voor een terugbetalende overheid (7). Wanneer men nadien wenst in te schatten vanaf wanneer de R&D-investering van een bedrijf effectief is terugverdiend, zijn geafficheerde lijstprijzen dus niet altijd een goede vertrekbasis. Als alternatief kan men dan kijken naar de gerapporteerde inkomsten van de farmaceutische industrie voor een bepaald geneesmiddel. Een dergelijke analyse wordt in de hiernavolgende bespreking toegelicht.

Samenvatting

Bestudeerde retrospectieve cohortes

- alle door EMA goedgekeurde nieuwe indicaties voor geneesmiddelen binnen de oncologie tussen 1995-2020 met een meerwaarde rating op een categorische schaal toegekend door een erkende HTA instantie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Duitsland; Agenzia Italiana del Farmaco, Italië; Haute Autorité de Santé (HAS), Frankrijk) of door een gevestigde onderzoeksgroep of wetenschappelijke vereniging (Institute for Clinical and Economic Review (ICER), US; European Society of Medical Oncology (ESMO); American Society of Clinical Oncology (ASCO); Prescrire (onafhankelijk geneesmiddelentijdschrift), Frankrijk)
- openbaar gepubliceerde inkomsten voor de farmaceutische industrie vanaf het eerste volledige jaar na Europese marktvergunning per oncologisch geneesmiddel, herrekend naar het jaar 2020 in US\$ op basis van consumentenprijs-indices
- gemeenschappelijke geneesmiddelen in beide cohortes met inkomstendata voor minstens 3 jaar na marktintroductie gingen door naar de finale analyse
- exclusie van multi-pele indicaties voor eenzelfde oncologisch geneesmiddel (omdat men dan de inkomsten niet zuiver kan linken aan het waardeoordeel voor één bepaalde indicatie) en van meerwaarde analyses die niet in het tijdsvenster gemaakt zijn van 1,5 jaar voor tot 1,5 jaar na de Europese marktintroductie (omdat het therapeutisch landschap van alternatieven voor de meerwaardebepaling verschillend kan zijn).

Onderzoeksopzet en uitkomstmeting

- de meerwaarde beoordeling van elke geconsulteerde instantie werd hertekend naar vier categorieën: negatief/niet-kwantificeerbaar, beperkt, substantieel, majeur
- de meerwaarde beoordelingen gepubliceerd door verschillende instanties werden niet samengevoegd tot één beoordeling maar als aparte beoordelingen gelinkt aan elke gecollecteerde inkomst (in R Studio)
- inkomsten van de farmaceutische industrie werden vergeleken met gepubliceerde R&D-uitgaven, zijnde 684 miljoen US\$ (met een betrouwbaarheidsinterval tussen 166 miljoen US\$ en 2,06 miljard US\$) om de tijd (in jaren) tot break-even te berekenen
- subgroepanalyses: associatie tussen het type marktvergunning (conditioneel of regulier) en de meerwaarde; associatie tussen het type marktvergunning en het break-even moment voor de firma in de 5 jaren die op de marktvergunning volgen.

Resultaten

- 458 meerwaarde beoordelingen voor 131 oncologie-geneesmiddelen toonden volgende verdeling in meerwaarde: 59 (13%) majeur; 107 (23%) substantieel; 103 (23%) mineur; 189 (41%) negatief/niet-kwantificeerbaar
- voor 109 geneesmiddelen zijn farmaceutische inkomsten gepubliceerd met een mediane terugverdientijd van 3 (range 1-5) jaar
- in de gemeenschappelijke cohorte met 43 geneesmiddelen (149 meerwaarde beoordelingen) is het terugverdienbedrag bij een hogere meerwaarde toekenning (substantieel/majeur) bijna dubbel zo groot dan wanneer er geen meerwaarde is, maar deze bevinding is niet significant
- subgroepanalyses tonen dat:
 - de kans op negatieve/niet-kwantificeerbare meerwaarde groter is bij conditionele (56/98; 57%) dan bij reguliere marktvergunning (124/341; 36%): risk ratio 1,57 met 95% BI van 1,26 tot 1,96 (*)
 - inkomsten uit conditionele marktvergunning niet significant lager zijn dan deze uit reguliere marktvergunning; voor de kleinere subgroep met conditionele vergunning is de mediane terugverdientijd 4 jaar ten opzichte van 3 jaar voor reguliere marktvergunning.

(*) De 19 andere beoordelingen van therapeutische meerwaarde (op een totaal van 458 beoordelingen van therapeutische meerwaarde: 98 'voorwaardelijk' + 341 'Klassiek' + 19 andere) betreffen nog een ander type van in de handel brengen, namelijk de uitzonderlijke EMA-procedure; hier niet besproken.

Besluit van de auteurs

Ook al lijken de inkomsten in lijn te liggen met de meerwaarde, wordt de investering voor de meeste geneesmiddelen in de oncologie terugverdiend in de eerste jaren na marktintroductie ondanks het feit dat ze weinig toegevoegde waarde hebben. Een beperkte meerwaarde is vooral het geval bij conditionele marktvergunningen die op basis van minder robuuste evidentie worden toegestaan. Beleidsmakers moeten evalueren of de huidige regelgeving en terugbetaling de ontwikkeling van de meest effectieve geneesmiddelen voor patiënten met de urgentste noden daadwerkelijk promoten.

Financiering van de studie

Geen.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Door het retrospectieve karakter van deze analyse is selectiebias niet uit te sluiten. Zo selecteerde men alleen geneesmiddelen met één specifieke indicatie. Het aandeel van oncologische geneesmiddelen waarop de uiteindelijke analyse gebeurde is uiteindelijk klein (43/109). Dit kan een effect gehad hebben op de *return on investment* resultaten (zie verder bij de *Beoordeling van de resultaten*). Ook al zal de R&D-investering zelf in werkelijkheid verschillen van geneesmiddel tot geneesmiddel, hanteren de auteurs geen productspecifieke R&D-kosten. Ze bepalen een vast R&D-bedrag waartegen ze de farmaceutische inkomsten afwegen, weliswaar met een breed betrouwbaarheidsinterval van 166 miljoen US\$ tot 2,06 miljard US\$ per nieuwe ontwikkeling. Volgens de auteurs liggen de gebruikte inschattingen in lijn met publicaties van de farmaceutische industrie. Vermeldenswaardig is de nieuwe werkwijze die de auteurs hanteren: ze vergelijken de ingeschatte R&D-kosten voor een oncologisch geneesmiddel met de inkomsten van de farmaceutische industrie en niet met de gepubliceerde geneesmiddelenprijzen in diverse Europese landen. Deze laatste inschatting komt vaak niet overeen met de reële uitgaven van overheden (zie inleiding bij *managed entry agreement*). De analyse is op deze manier handig ontkoppeld van de discussie over de beperkte transparantie van de geafficheerde Europese geneesmiddelenprijzen.

Beoordeling van de resultaten

De auteurs hebben onderzoek gedaan over een lange periode naar vele nieuwe geneesmiddelen binnen de oncologie maar hebben in het vooruitzicht van een zo zuiver mogelijke conclusietrekking (van inkomsten voor de farmaceutische industrie gekoppeld aan één specifieke indicatie) uiteindelijk maar 43 geneesmiddelen in de finale analyse overgehouden. Dit kan mogelijk een vertekend beeld geven van wat er budgettair allemaal speelt. De auteurs geven zelf ook aan dat ze hierdoor een aantal *blockbuster* geneesmiddelen met multiële indicatiestelling niet hebben geïncludeerd. Ze vermelden hierbij geen voorbeelden maar het zou ons niet verwonderen dat een aantal monoclonale antilichamen die in recente jaren vele nieuwe indicaties in de oncologie na elkaar opstapelden (en - om een idee te geven voor België- als groep goed zijn voor een jaarlijkse Belgische bruto-uitgave in 2022 van 1 miljard euro op een totaal-uitgave van 6,5 miljard euro voor geneesmiddelen (7)) hierdoor de dans ontsprongen zijn. De auteurs schatten om die reden hun analyse als conservatief in.

In het verleden werd geen correlatie gevonden tussen de R&D-investering door de farmaceutische industrie en de uiteindelijk geafficheerde prijs (8). Evenmin toont deze studie dat het terugverdienen van de R&D-kosten gelinkt is aan de meerwaarde toegekend door HTA-instanties. Ook nieuwe indicaties in de oncologie zonder meerwaarde zijn immers in de eerste jaren na marktintroductie terugverdiend. Voor de conditionele of tijdelijke marktvergunningen in Europa komt het break-even punt in de bestudeerde cohorte wel een jaar later dan voor reguliere vergunningen (jaar 4 in plaats van jaar 3). Deze vaststelling koppelen de auteurs aan de minder robuuste evidentie die tot een lager

waardeoordeel in de HTA-beoordeling leidde. Daardoor legden diverse lidstaten vervolgens striktere terugbetalingsvoorwaarden op. Het berekende terugverdienpunt ligt voor deze gevallen daarom op het moment dat men voor het geneesmiddel meer evidentie en een nieuwe evaluatie mag gaan verwachten. Maar eigenlijk mogen we hier nog steeds spreken van een ‘snelle’ *return on investment*. Het valt tevens op dat een behoorlijk aantal beoordelingen door de onderzochte HTA-instanties het label “geen of niet-kwantificeerbare meerwaarde” krijgt. Deze vaststelling kan wijzen op een bedenkelijke kwaliteit van de **pivotal studies** om de registratie te bekomen (surrogaateindpunten, risico van bias...) (9). De vraag stelt zich dus of versnelde marktvergunningen op het Europees grondgebied op het einde van de rit de nodige evidentie kunnen aanleveren. Het is verdedigbaar dat landen in Europa met het mechanisme van versnelde en conditionele marktvergunning op landelijk niveau aan patiënten sneller toegang willen geven tot dure oncologische behandelingen die een onvervulde medische nood lenigen. Het moet echter altijd een aandachtspunt blijven in hoeverre deze snelheid niet ten koste gaat van veiligheid en het bewijs van de meerwaarde. Een scenario dat overheidsinstanties hierbij absoluut moeten vermijden is dat een marktvergunning finaal wordt ingetrokken met alle gevolgen van dien voor de behandelde patiënten. Deze *return on investment*-analyse maakt dus duidelijk dat het voor een verstandige aanwending van de overheidsmiddelen belangrijk is de echte doorbraakgeneesmiddelen (met meerwaarde) binnen de oncologie van de andere te onderscheiden. Dit kan via een HTA-evaluatie en tijdige herevaluatie (10) en deze oefening start best reeds op Europees niveau (*zie verder*). Tot slot moeten we nog vermelden dat deze studie geen rekening houdt met maatschappelijke investeringen bij de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel zoals bijvoorbeeld gesubsidieerd universitair onderzoek. Het aandeel daarvan is niet steeds duidelijk maar kan volgens bepaalde rapporten substantieel zijn (11).

Evoluties in de praktijk

In België is sinds 2023 door het RIZIV een Roadmap gepubliceerd die de hervormingsinitiatieven van de komende jaren bundelt (12): de wijze van meerwaarde toekenning binnen het HTA-proces, het hervormen van de procedure van snelle toegang voor patiënten (in een *early and fast equitable access*), incorporeren van de stem van de patiënt in het terugbetalingsproces,...

Op Europees niveau gaat in 2025 een nieuwe regulering in voege waarbij een deel van de HTA-bespreking voor oncologische geneesmiddelen al op Europees niveau in nauw overleg met de lidstaten zal gebeuren (13): mogelijkheid tot een vroege dialoog van de HTA-instanties met de toekomstige vergunninghouder, het opstellen van een gezamenlijke ‘Europese’ PICO voor de nieuwe behandeling, het oplijsten van onvervulde medische noden in Europa,...

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde retrospectieve *return on investment*-analyse toont aan dat de mediane terugverdientijd voor de farmaceutische industrie van een nieuw oncologisch geneesmiddel 3 tot 4 jaar na de Europese marktvergunning ligt. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die geen meerwaarde-status hebben gekregen van diverse HTA-instanties. Bij de interpretatie moeten we echter rekening houden met een mogelijke selectiebias bij de keuze van de bestudeerde geneesmiddelen.

Referenties zie website.