



Universiteit  
Utrecht

Sharing science,  
*Shaping tomorrow*

ORATIE

Innovatieve geneesmiddelen  
voor een betere prijs

Wim Goettsch





Universiteit  
Utrecht

# Innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs

Wim Goettsch

*Professor HTA of Pharmaceuticals | WHO Collaborating Centre for  
Pharmaceutical Policy and Regulation*

Inaugurele redenen uitgesproken in Utrecht op 11 oktober 2024



## *Innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs*

### *Hooggeleerde Rector Magnificus, beste collega's, familie en vrienden*

Vandaag zal het gaan over innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs. Ik wil dieper ingaan op de vraag wat ik versta onder innovatieve geneesmiddelen. En wat is dan een betere prijs? En voor wie zou die betere prijs moeten gelden?

Ik wil beginnen met de start van mijn carrière in mijn huidige vakgebied, ruim 18 jaar geleden. Ik begon toen als farmaco-economische beoordelaar bij het toenmalige College voor Zorgverzekeringen (CVZ) wat wij nu allen kennen als het Zorginstituut Nederland (ZIN). Toen ik de overstap maakte van een klein onderzoeksinstituut, PHARMO, waar ik onderzoek deed naar het gebruik van geneesmiddelen in de praktijk naar het CVZ had ik nog relatief weinig ervaring op het gebied van de vergoeding van geneesmiddelen. Ik was bekend met de discussie over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van nieuwe soorten (biologische) en doelgerichte geneesmiddelen, zoals die voor de behandeling van kanker, die net beschikbaar kwamen voor patiënten. Ik kreeg bij de overgang van PHARMO naar het CVZ een boek cadeau dat op dat moment populair was en volgens de gever een mooi inhoudelijk startpunt was voor mijn nieuwe carrière bij het CVZ. Ik geloof dat dit boek mijn gedachtevorming over de relevantie van innovaties blijvend heeft beïnvloed en een leidraad is gebleven in mijn onderzoek naar de waarde van nieuwe vormen van zorg, en in het bijzonder van geneesmiddelen.

### **Hope or Hype**

*Hope or Hype, The Obsession with Medical Advances and the High Cost of False Promises*<sup>(1)</sup> beschrijft op een adequate en gedetailleerde manier de obsessie die we hebben met medische vooruitgang en de daaruit voortkomende hoge kosten van valse beloften van medische technologieën, inclusief geneesmiddelen. De auteurs van het boek, Richard A. Deyo en Donald L. Patrick zijn vooraanstaande Amerikaanse wetenschappers en hoewel het boek de Amerikaanse context beschrijft, zijn de talloze voorbeelden ook heel relevant voor Europa. Het gaat over hoe bijvoorbeeld geneesmiddelen met onbewezen claims met betrekking tot superioriteit zijn gepusht, terwijl uiteindelijk deze producten vaak op zijn best een marginale verbetering toonde vergeleken met reeds bestaande veel goedkopere alternatieven. Voorbeelden die in *Hope or Hype* worden beschreven zijn bijv. hoge

dosering chemotherapie met beenmergtransplantatie voor borstkanker, een zeer intensieve en dure behandeling die uiteindelijk geen meerwaarde had of vele nieuwe dure behandelingen voor bloeddrukverlaging of diabetes die nauwelijks beter waren dan de bestaande oude behandelingen.

18 jaar later denk ik dat de conclusies van dit boek nog steeds relevantie hebben voor de discussies die wij hebben rond de toegevoegde waarde van geneesmiddelen. Bijvoorbeeld over de meerwaarde van nieuwe behandelingen voor kanker.

### **Toegevoegde waarde van nieuwe kankergeneesmiddelen**

Begin dit jaar werd een onderzoek vanuit onze divisie in het *British Medical Journal*<sup>(2)</sup> naar de toegevoegde waarde van nieuwe kankergeneesmiddelen, ook vaak gerefereerd als oncolytica, gepubliceerd. Het onderzoek kwam voort uit een samenwerking tussen het *WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Policy & Regulation* en het *Centre for Clinical Therapeutics*, twee onderzoekscentra binnen de divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, die weer onderdeel is van het Utrecht Institute of Pharmaceutical Science. De eerste auteur van de publicatie was Francine Brinkhuis, die dit onderzoek had uitgevoerd als onderdeel van haar Master Studie. Een belangrijke bevinding van ons onderzoek was dat meer dan 40% van de beoordelingen van nieuwe kankergeneesmiddelen, uitgevoerd door HTA-organisaties, Europese en Amerikaanse oncologische wetenschappelijke verenigingen, en een vooraanstaand Frans wetenschappelijk tijdschrift, geen of onvoldoende bewijs leverde voor de toegevoegde waarde van deze geneesmiddelen. Deze conclusie sloot aan bij eerder onderzoek van Rick Vreman, een van mijn UU-promovendi, dat had aangetoond dat in het bijzonder geneesmiddelen, vaak kankergeneesmiddelen, die op basis van soms beperkt bewijs met een *Conditional Market Authorization* (CMA) versneld op de Europese markt kwamen, regelmatig negatief werden beoordeeld door nationale organisaties die adviseren over de vergoeding<sup>(3)</sup>. Het gevolg kan zijn dat kankergeneesmiddelen die initieel versneld op de markt komen uiteindelijk vertraagd of geheel niet bij de patiënt terecht komen. De vraag die dan automatisch opduikt, is hoe dat kan. Zijn onze beoordelingsprocedures niet zo goed, of zijn die kankergeneesmiddelen niet zo veelbelovend en/of innovatief als de fabrikant belooft? Om deze vraag te kunnen beantwoorden zal ik in meer detail ingaan op de resultaten van onze studie, gepubliceerd in het *British Medical Journal*.

## Verschillen tussen de beoordeling voor marktautorisatie en vergoeding

Voordat ik echter dieper inga op de resultaten van de studie van Francine Brinkhuis e.a., is het belangrijk om de verschillen tussen een beoordeling voor markttoelating en een beoordeling voor vergoeding kort uit te leggen. De meeste nieuwe geneesmiddelen die worden ontwikkeld door een fabrikant moeten om te beginnen na het testen van de productkwaliteit, het preklinisch onderzoek en de klinische studies eerst door de European Medicines Agency, afgekort EMA, worden beoordeeld. De EMA bepaalt in hoeverre het evenwicht tussen gunstige effecten en bijwerkingen van het nieuwe geneesmiddel positief is. Dat heet een *Positive Benefit Risk* (BR). In deze beoordeling wordt dit nieuwe geneesmiddel vaak vergeleken met placebo, of met een vergelijkende behandeling die in de belangrijkste klinische studie van de fabrikant is meegenomen. Binnen de EMA geeft uiteindelijk het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), waarvan vertegenwoordigers van alle nationale geneesmiddelenbeoordelingsorganisaties deel uitmaken, een finaal oordeel over de BR. Indien de CHMP een positief advies uitbrengt, zal de Europese Commissie (EC) dit advies in het algemeen overnemen en marktautorisatie verlenen. Indien de beoordeling plaatsvindt op basis van een complete set van klinische gegevens, krijgt zo'n product vaak standaard markt autorisatie (SMA). Echter, als het middel veelbelovend lijkt, maar de klinische data nog incompleet zijn of als er nog veel onzekerheid is over de uiteindelijke BR, kan de CHMP ook adviseren om het product een conditionele marktautorisatie (*conditional market authorization* (CMA)) te geven. Dat betekent dat het product op de markt kan komen, maar dat de fabrikant wordt gevraagd om additionele gegevens te verzamelen over bijvoorbeeld de effectiviteit van het geneesmiddel, zodat een CMA uiteindelijk kan worden omgezet in een SMA. Marktautorisatie, standaard of conditioneel, betekent echter meestal niet dat een patiënt direct toegang heeft tot deze geneesmiddelen. Omdat de meeste nieuwe geneesmiddelen, waaronder veel nieuwe middelen voor de behandeling van kanker en zeldzame ziekten, duur zijn, kan een patiënt alleen toegang krijgen indien de behandeling ook vergoed wordt. Om te bepalen of vergoeding aangewezen is, wordt nationaal een beoordeling uitgevoerd, waarbij in eerste instantie wordt gekeken naar de toegevoegde waarde van dit nieuwe geneesmiddel vergeleken met de standaardbehandeling, en dat kan per land verschillen. Dit noemen we in Nederland een vaststelling van de Stand van de Wetenschap en Praktijk; internationaal praten we vaak over een *added benefit* of een *added value assessment*. Daarnaast wordt in veel landen, waaronder ook in Nederland, naar de kosteneffectiviteit van dit geneesmiddel gekeken.

Bij de bepaling van de kosteneffectiviteit wordt een mogelijk toegevoegde waarde van dit nieuwe geneesmiddel, vergeleken met de standaardbehandeling, afgezet tegen de extra kosten. De uitkomst van deze bepaling heet een incrementele kosteneffectiviteitsratio en wordt afgezet tegen vooraf vastgestelde grens- of referentiewaarden. In Nederland neemt het Zorginstituut uiteindelijk de uitkomsten van de effectiviteit en kosteneffectiviteitsbepaling als startpunt om tot een gewogen advies aan het Ministerie van VWS over het al dan niet opnemen van deze geneesmiddelen in het basispakket te komen. Een dergelijk advies is vaak geen simpel wel of niet in het basispakket opnemen. Het Zorginstituut kan bijvoorbeeld aangeven of er nog additionele prijsonderhandelingen nodig zijn en of dat de patiëntengroep die in aanmerking komt voor deze behandeling beperkt moet worden. In Nederland noemen we dit een pakketadvies, omdat het gaat om een opname in ons basispakket, en deze pakketadviezen maken onderdeel uit van het pakketbeheer door Zorginstituut Nederland. Ruwweg kan een pakketadvies worden vertaald naar een *health technology assessment* (verder verwezen als HTA); hoewel deze termen niet volledig hetzelfde inhouden, is het binnen de context van mijn oratie over geneesmiddelen gerechtvaardigd om deze termen naast elkaar te gebruiken.

### **Criteria voor voorwaardelijke marktautorisatie van oncolytics moeten strenger**

In ons eerder gerefereerde publicatie uit de BMJ<sup>(2)</sup> lag de focus op middelen voor de behandeling van kanker. We onderzochten niet alleen de relatie tussen het type marktautorisatie en de beoordeling van de HTA-organisaties, maar ook of er een relatie was tussen de uitkomst van de beoordeling voor toegevoegde waarde en de opbrengsten die fabrikanten behaalden op deze geneesmiddelen. Op basis van beoordelingen van de HTA-organisaties uit Duitsland, Frankrijk, Italië en de Verenigde Staten, de beoordelingen van de Europese en Amerikaanse wetenschappelijke verenigingen van oncologen en publicaties in een vooraanstaand Frans wetenschappelijk tijdschrift werd duidelijk dat in dan 40% van deze beoordelingen geen of onvoldoende bewijs werd gerapporteerd voor toegevoegde waarde. Dit was in het bijzonder het geval voor geneesmiddelen met een conditionele marktautorisatie. Daarnaast lieten onze resultaten zien dat voor de meeste oncolytics, gemiddeld binnen 3-4 jaar na marktautorisatie, de geschatte onderzoekskosten, inclusief de kosten voor producten die de markt niet halen, werden terugverdiend. Dat gold ook voor oncolytics met nog onvoldoende bewijs voor toegevoegde waarde.



In een begeleidend commentaar<sup>(4)</sup> in het BMJ hebben we een aantal aanbevelingen gedaan. Een belangrijke aanbeveling heeft betrekking op de incentives voor vroege conditionele markttoegang. De essentiële vraag is hoe kritisch we moeten zijn op welke producten zich lenen voor conditionele marktautorisatie en hoe we het kaf van het koren kunnen scheiden. Daarbij is het van fundamenteel belang om te kunnen differentiëren tussen producten die echt innovatief zijn en producten die leiden tot kleine, maar voor sommige patiënten relevante, verbeteringen. In het boek *Hope or Hype*<sup>(1)</sup> wordt op pagina 59 een aanzet gegeven om op basis van de behandelresultaten vormen van zorg, zoals geneesmiddelen, in drie categorieën onder te verdelen.

- *Nontechnology*: behandelingen die in de palliatieve fase bij ongeneeslijke zieke patiënten mogelijke verlichting bieden, maar het ziekteproces verder niet beïnvloeden.
- *Halfway technology*; behandelingen die geen uitzicht bieden op genezing, maar de progressie van de ziekte vertragen of kwaliteit van leven verbeteren.
- *High technology*: behandelingen die echt genezend zijn of een effectieve preventie voor een ziekte zijn.

Ik ben mij ervan bewust dat een dergelijke indeling weinig ruimte voor nuance laat en dat bijv. het onderscheid tussen een non-technology en halfway technology vaak niet makkelijk te maken is. Echter, ik stel mij voor dat alleen geneesmiddelen die potentieel in de categorie *high-technology* zouden kunnen vallen voor een conditionele marktautorisatie (CMA) in aanmerking zouden kunnen komen. Dat betekent dat de voorlopige resultaten zo gunstig moeten zijn dat er uitzicht is op een genezende behandeling. Als de HTA-organisaties vervolgens van mening zijn dat deze geneesmiddelen terecht een CMA hebben gekregen, is de kans groter dat deze geneesmiddelen sneller beschikbaar zullen komen voor patiënten, omdat de HTA-organisaties eerder een positief oordeel zullen vellen. Dat betekent geheel niet dat we geneesmiddelen waarvoor voldoende bewijs is dat ze de kwaliteit van leven verbeteren, progressie van ziekte vertragen of mogelijke verlichting bieden niet moeten vergoeden. Echter, het lijkt dan aangewezen om voor dergelijke producten eerder een normale, standaardprocedure bij de EMA te volgen en vervolgens ook extra kritisch te kijken in de vergoedingsprocedure hoe de vastgestelde toegevoegde waarde aansluit bij de extra kosten voor deze geneesmiddelen.

## Vaststellen van de toegevoegde waarde van nieuwe geneesmiddelen in Europa

De vraag blijft: wat is innovatie? Hoe bepalen we dat en welke waarden zijn daarin leidend? En wie bepaalt dat? En als er nog veel onzekerheid is over of een nieuw geneesmiddel innovatief is, wat doen we dan met betaling voor een dergelijk geneesmiddel? En wat doen we met geneesmiddelen die misschien wel leiden tot enige verbetering voor de patiënten, maar misschien niet heel innovatief zijn?

De afgelopen ruim 20 jaar is het besef in Europa gegroeid dat we dergelijke vragen niet alleen nationaal kunnen beantwoorden. Daarbij is het ook steeds moeilijker uit te leggen aan patiënten waarom een geneesmiddel in het ene Europese land wel wordt vergoed en in een ander land niet. Hoewel de nationale context bij vergoeding nog steeds leidend is, is in de afgelopen jaren met vereende krachten gewerkt aan een Europees systeem van de beoordeling van het wetenschappelijk bewijs dat leidt tot een nationale conclusie van toegevoegde waarde. Eind 2021 is een nieuwe Europese wet aangenomen, de zogenaamde *EU HTA Regulation* (EU HTAR)<sup>(6)</sup>. Na een aantal jaren van voorbereiding, zullen in 2025 de eerste gemeenschappelijke beoordelingen van geneesmiddelen worden opgestart. Dat betekent in de praktijk dat in Europa geneesmiddelen en later ook medische hulpmiddelen voor een deel gemeenschappelijk worden beoordeeld. Daarbij gaat het om de klinische, wetenschappelijke onderbouwing van de toegevoegde waarde van dit nieuwe geneesmiddel in vergelijking met bestaande behandeling. Het eindoordeel over de toegevoegde waarde wordt nog steeds nationaal bepaald en dat geldt ook voor de kosteneffectiviteit. De invoering is getrapt, we beginnen in 2025 met oncolytica en *Advanced Therapeutic Medicinal Products* (ATMPs) zoals genterapieën, vanaf 2028 worden de weesgeneesmiddelen ook meegenomen en in 2030 zullen alle nieuwe geneesmiddelen die door EMA beoordeeld zijn en marktautorisatie hebben gekregen een Europese beoordeling krijgen. Een belangrijke vraag is hoe we daar gekomen zijn en hoe onze divisie aan deze ontwikkeling heeft bijgedragen.

Vanaf begin 2000 heeft de Europese Unie wetenschappelijke projecten op het gebied van HTA gefinancierd en in 2006 leidde dat tot de oprichting van het *European Network of HTA* (EUnetHTA), een wetenschappelijk project om Europese kaders te ontwikkelen voor gemeenschappelijke HTAs. De deelnemers van dit project bestonden in eerste instantie uit een verzameling van universiteiten, onderzoeksinstituten en HTA-organisaties, zoals toendertijd het CVZ in Nederland. Het eerste wetenschappelijke model voor beoordelingen dat werd

ontwikkeld in het EUnetHTA project (2006–2008) was het *HTA Core Model*, waarmee gestandaardiseerd in verschillende domeinen relevante informatie voor nationale HTAs kon worden verzameld<sup>(6)</sup>.

Het eerste gemeenschappelijke HTA-rapport, dat werd geproduceerd op basis van dit model, bevatte honderden pagina's met resultaten en was in al zijn compleetheid en complexiteit niet zo bruikbaar voor de HTA-praktijk, zeker ook niet voor de Nederlandse praktijk. Echter, in 2009 besloot de Europese Unie om deze samenwerking meer structureel vorm te gaan geven door het subsidiëren van een Joint Action, een samenwerkingsvorm waarbij vooral nationale HTA-organisaties konden deelnemen aan een EU-gefinancierd wetenschappelijk project. Een belangrijk onderdeel van dit project was de verdere ontwikkeling van dit *HTA Core Model*, met daarbij de vraag aan het CVZ of er specifiek een versie kon worden ontwikkeld voor de beoordeling van geneesmiddelen.

Gezien het belang van een goede wetenschappelijke onderbouwing van een nieuwe versie van het *HTA Core Model*, specifiek voor de geneesmiddelen, zocht ik contact met de divisie Farmacoepidemiologie & Klinische Farmacologie van de Universiteit Utrecht. Het leek de divisie en het CVZ een goede mogelijkheid voor de projectmanager van dit EU-project, Sarah Kleijnen, om deze opdracht ook te gaan gebruiken voor promotieonderzoek. Zo liet Sarah's onderzoek al vroeg zien dat er veel verschillen waren in de beoordelingen van oncolytica<sup>(7)</sup> tussen de verschillende nationale HTA-organisaties, terwijl de uitgangspunten van de beoordelingen op zich niet zo verschillend waren. Vervolgonderzoek toonde aan dat een rapport op basis van het aangepaste *HTA Core Model*, voor geneesmiddelen prima de behoeften van de nationale besluitvormers kon vervullen<sup>(8)</sup>. Latere publicaties gaven aan dat ook vertegenwoordigers van meer terughoudende nationale organisaties, zoals die van Duitsland en Frankrijk, een meerwaarde zagen in deze gemeenschappelijke rapporten<sup>(9)</sup>. Ik denk dat we zonder twijfel kunnen zeggen dat ons wetenschappelijke werk een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de uiteindelijke vaststelling van de EU HTAR met daarin een prominente rol voor de klinische beoordelingen van geneesmiddelen. Daarom ben ik ook zeer verheugd dat we in de komende jaren onderzoek naar de impact van de EU HTAR en het gebruik van de resultaten in de nationale omgeving kunnen voortzetten vanuit onze divisie. Daarbij zullen wij niet alleen focussen op implementatie in Nederland, maar ook in andere Europese landen. Zo zijn we recent een nieuw EU gefinancierd project gestart, waarbij we kleine lidstaten zoals Luxemburg, Malta en Slovenië zullen ondersteunen met de implementatie van HTA en het gebruik van de resultaten van de EU HTAR in hun nationale gezondheidszorgsysteem

## Innovatie van HTA-methoden voor toekomstbestendige beoordelingen (HTx)

Hoewel standaardisatie van HTA binnen Europa nu aandacht vraagt vanwege de invoering van de EU HTA Regulerings is het ook van belang dat er ruimte blijft voor innovatie van HTA. Zo is in de afgelopen jaren echter ook het besef gegroeid dat de traditionele manier om (nieuwe) geneesmiddelen te beoordelen op basis van grote gerandomiseerde klinische studies (*Randomized Clinical Trials* (RCTs)) niet altijd meer aansluit bij hoe behandelingen, zoals geneesmiddelen, bij de patiënt terechtkomen. Dat zeg ik met voorzichtigheid, omdat ik denk dat voor heel veel nieuwe individuele geneesmiddelen RCTs nog steeds het startpunt van de beoordelingen voor markttoegang en vergoeding zullen moeten blijven zijn. Echter, in het geval van behandelingen die in allerlei combinaties en in verschillende volgorden worden gegeven, is het niet meer haalbaar om altijd RCTs op te zetten. Bovendien is het vaak onmogelijk om in een RCT recht te doen aan een gepersonaliseerde manier van behandeling, waarbij geneesmiddelen in combinaties met andere behandelingen in de praktijk worden ingezet. Binnen het recent afgesloten Europese *Horizon2020 HTx project*<sup>(10)</sup> heeft onze divisie een groot internationaal Europees project rond nieuwe methoden voor HTA gecoördineerd. Een consortium van academische groepen en nationale HTA-organisaties, zoals het Zorginstituut, NICE (UK) en TLV (SE), is aan de gang gegaan met wat we ambitieus *Next Generation HTA* hebben genoemd. Daarbij is onderzocht in hoeverre combinaties van data uit RCTs en de klinische praktijk kunnen worden gebruikt om beter te voorspellen op het niveau van subgroepen of zelfs de individuele patiënt hoe een behandeling (of combinatie van behandelingen) zou uitpakken. Hierbij werd gebruikgemaakt van traditionele predictiemodellen, maar ook van modellen die gebaseerd waren op machine learning en kunstmatige intelligentie. Een belangrijke doelstelling van dit project was om de resultaten van het project niet alleen in te zetten voor HTA-organisaties, maar ook relevant te maken voor patiënten en behandelaren. Als een belangrijk startpunt van HTx heeft Milou Hogervorst als promovendus uitgebreid onderzoek gedaan naar de worstelingen en behoeften van Europese HTA-organisaties<sup>(11)</sup>. Haar onderzoek liet zien dat HTA-organisaties met name uitdagingen zien rond het uitvoeren van HTAs voor ATMPs, weesgeneesmiddelen en bepaalde typen van oncologische behandelingen en dat met name voor deze behandelingen er veel behoefte was aan betere onderzoeksdata en methoden<sup>(11)</sup>. Li Jiu, de andere promovendus in het HTx project, heeft een raamwerk ontwikkeld voor innovatie van HTA-methoden met daarbij de implementatie van deze methoden in de HTA-praktijk direct in het achterhoofd<sup>(12)</sup>. Daarnaast hebben

wij ook binnen HTx experimenteel onderzoek gedaan naar methoden om bijvoorbeeld resultaten uit een RCT te verbinden met data uit de klinische praktijk bijvoorbeeld via zogenaamde Network Meta Analyses zodat er meer en betere vergelijkingen kunnen worden gemaakt tussen verschillende behandelingen<sup>(13)</sup>. Samengevat heeft HTx laten zien dat nieuwe HTA methoden, ook op basis van machine learning en AI mogelijk en noodzakelijk zijn voor de HTA-praktijk in de komende jaren.

Echter, HTx toonde ook aan dat innovatie van HTA-methoden niet eenvoudig is. Een belangrijk struikelblok voor de activiteiten in HTx was dat de benodigde data uit de klinische praktijk vaak niet beschikbaar was om bijvoorbeeld predictiemodellen ontwikkeld in land A te valideren met data uit land B. Dat is noodzakelijk om een dergelijk predictiemodel ook in land B te kunnen gebruiken. Een voorbeeld was de ontwikkeling van predictiemodellen voor de behandeling van multiple sclerose. Doel van deze modellen was om eerst het risico op relapse (terugval) in individuele patiënten op basis van persoonlijke informatie te schatten. In een volgende stap kon dan worden voorspeld welke geneesmiddelen in deze patiënten de grootste kans hadden om dit risico op terugval te verminderen. Deze modellen werden ontwikkeld mede op basis van data uit klinische studies en een patiëntenregistratie in Zwitserland. Vervolgens hebben we geprobeerd om de bruikbaarheid van deze modellen in een Nederlandse setting met data van een Nederlandse patiëntenregistratie te testen. Echter, dat was ingewikkeld omdat data uit de Nederlandse registratie niet zomaar te vergelijken zijn met de data uit de Zwitserse patiëntenregistratie. En data uit andere landen waren niet beschikbaar voor ons project. Dat betekent dus dat we niet hebben kunnen vaststellen in hoeverre deze modellen ook in andere Europese landen bruikbaar waren. Een ander probleem was dat het vaak (te) ingewikkeld bleek om de methoden die waren ontwikkeld voor specifieke predictiemodellen in HTx casestudies te vertalen naar andere ziektebeelden. Bovendien lieten discussies tussen de academische ontwikkelaars van deze modellen en vertegenwoordigers van HTA-organisaties zoals het Zorginstituut en NICE zien dat er een grote afstand was tussen het gebruik van deze modellen en de actuele beoordelingen in de HTA-praktijk. Tenslotte was er zorg binnen HTA-organisaties dat de inzet van dergelijke, meer complexe methoden tot veel extra werk zou leiden in een dagelijkse praktijk waar vaak al onvoldoende capaciteit is om de reguliere beoordelingen uit te voeren.

## Implementatie van nieuwe HTA-methoden in de HTA-praktijk (SUSTAIN-HTA)

Het is daarom van groot belang dat de Europese Unie vorig jaar een nieuw *Horizon Europe project* heeft toegekend, SUSTAIN-HTA<sup>(14)</sup>, wat o.a. voortbouwt op de uitkomsten van het HTx project. SUSTAIN-HTA wordt gecoördineerd door onze divisie en bestaat uit een consortium van HTA-organisaties en academische groepen en zal zich in de komende jaren gaan oriënteren op het samenbrengen van wetenschappelijke en methodologische behoeftes van HTA-organisaties, de huidige stand van zaken rond de gebruikte HTA-methoden en de nieuwe HTA-methoden die in allerlei academische projecten worden ontwikkeld. SUSTAIN-HTA zal geen nieuwe HTA-methoden ontwikkelen zoals dat in HTx wel gebeurde, maar zal processen gaan ontwikkelen op basis van wetenschappelijke principes. Kort samengevat betekent dit dat we continu moeten gaan registreren welke behoeften er aan nieuwe methoden zijn binnen HTA-organisaties. Tegelijkertijd zullen we een doorlopend overzicht moeten hebben van welke nieuwe HTA-methoden er door academische groepen worden ontwikkeld. Door deze behoeften en ontwikkelde methoden structureel te koppelen kunnen we een tijdige implementatie van state of the art HTA-methoden in de HTA-praktijk ondersteunen. Daarbij zal deze consistente bepaling van de methodologische vraagstukken van nationale HTA-organisaties moeten aansluiten bij de behoeften die ontstaan bij de gemeenschappelijke beoordelingen van geneesmiddelen en hulpmiddelen als onderdeel van de EU HTA Regulation. Tevens zal synchroon hieraan niet alleen een dialoog tussen academische groepen en de HTA-organisaties moeten worden opgezet, maar moet ook met andere stakeholders, zoals de regulators, behandelaren, patiënten en de industrie, over HTA-methoden worden gesproken. Tenslotte zal SUSTAIN-HTA door het ontwikkelen van een onafhankelijk opleidingsplatform voor nieuwe HTA-methoden en een programma voor HTA-fellowships de implementatie van nieuwe methoden in HTA-praktijk kunnen faciliteren.

## Het belang van klinische praktijkgegevens oftewel real-world data

Maar even terug: wat betekent dit voor het vraagstuk van innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs? Hoewel ik ervoor pleit om echt innovatieve middelen vroeger te identificeren, weten we ook dat het steeds moeilijker wordt om die beoordeling al meteen bij marktautorisatie te maken. Het is namelijk goed mogelijk dat geneesmiddelen, die op basis van de eerste studies beloftevol lijken

te zijn, in de praktijk minder effectief blijken te zijn. Het is duidelijk dat er een grote behoefte is om klinische praktijkgegevens te verzamelen, zodat dergelijke vragen in de toekomst beter kunnen worden beantwoord. Dit sluit ook aan op de tweede aanbeveling uit ons begeleidend commentaar bij het BMJ artikel<sup>(4)</sup> dat het belang van het beter begeleiden van het gebruik van deze middelen in de praktijk benadrukt. Wij duiden deze klinische praktijkgegevens vaak als *real-world data* (RWD) en het bewijs wat gedestilleerd wordt uit deze RWD *real-world evidence* (RWE).

### Ervaringen uit het verleden met het gebruik van RWD en RWE voor herbeoordelingen

Maar hoe nieuw is dat nu eigenlijk? Laten we daarvoor even teruggaan naar mijn begin bij het CVZ. Toen ik startte in 2006 was mijn belangrijkste taak om invulling te geven aan de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Nederlandse ziekenhuizen werden in de eerste helft van het eerste decennium steeds vaker geconfronteerd met dure geneesmiddelen en uit onderzoek bleek dat die nieuwe geneesmiddelen, bijvoorbeeld oncolytica zoals trastuzumab, niet in alle ziekenhuizen beschikbaar waren. De toenmalige Minister van VWS, Hans Hogervorst, besloot extra financiering beschikbaar te stellen met daarbij de voorwaarde dat de financiering van deze geneesmiddelen conditioneel zou zijn en dat gedurende een periode van 4 jaar praktijkdata zouden worden verzameld en dat er een herbeoordeling na 4 jaar zou plaatsvinden. Rond deze voorwaardelijke vergoeding werd een traject met uitkomstenonderzoek opgetuigd waarbij bij de initiële beoordeling (op  $t=0$ ) de fabrikant ook een voorstel voor uitkomstenonderzoek bij het CVZ moest indienen. Dit voorstel werd door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), adviescommissie van het CVZ en voorganger van huidige Commissie Geneesmiddelen van de Wetenschappelijke Adviesraad, beoordeeld en aanvullingen werden voorgesteld. Vervolgens was het aan de fabrikant om, samen met veldpartijen, op basis van dit voorstel en de aanvullingen daarop in vier jaar onderzoek uit te voeren en vier jaar later ( $t=4$ ) een dossier in te leveren met de resultaten van dit onderzoek voor een herbeoordeling. Tegelijkertijd werden er pilots opgezet om deze benaderingswijze te testen waar het CVZ ook bij betrokken was<sup>(45)</sup>. Dit was wereldwijd een van de eerste experimenten met voorwaardelijke vergoeding van geneesmiddelen en ik weet nog goed dat, toen ik de opzet van dit programma op verschillende internationale wetenschappelijke congressen presenteerde, mijn buitenlandse collega's kritische vragen stelden over de

haalbaarheid. Vragen zoals: zouden in de praktijk wel de juiste data kunnen worden verzameld? Was het wel mogelijk om de data correct te analyseren en interpreteren? Waren beleidsmakers bereid om op basis van de uitkomsten van deze analyses verstrekende beslissingen te nemen over de vergoeding van deze geneesmiddelen? Amr Makady, een van mijn eerste promovendi bij de divisie, vatte onderzoek naar de resultaten van dit experiment samen in de passende titel van zijn publicatie *Implementing Managed Entry Arrangements in practice: The Dutch reality check*<sup>(16)</sup>. Zijn onderzoek toonde aan dat er gedurende dit traject van voorwaardelijke vergoeding vaak onvoldoende gegevens werden verzameld; de gegevens die werden verzameld waren meestal van ontoereikende kwaliteit en beantwoordde vaak niet de gestelde onderzoeksvragen. En als er goede gegevens waren, was er geen politieke wil om op basis van deze gegevens moeilijke beslissingen te nemen. In 2015 stopte de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen en bijna 10 jaar later worstelt het Zorginstituut nog steeds met hoe RWD en RWE op een goede manier kunnen worden ingezet voor pakketbeheer. In de afgelopen jaren is in het door het Zorginstituut gecoördineerde Regie op Registers Dure Geneesmiddelen<sup>(17)</sup> programma veel ervaring opgebouwd met het gebruik van patiëntenregistraties om RWD en RWE te verzamelen over dure behandelingen voor kanker<sup>(18)</sup> en zeldzame ziektes<sup>(19)</sup>. Echter, het blijft nog steeds een uitdaging om deze data goed voor pakketbeheer in te zetten.

## Wetenschappelijke samenwerking in Europa rond het gebruik van RWD en RWE

Een van de grote problemen rond het gebruik van RWD en RWE is het gebruik van goede wetenschappelijke methoden om deze data correct te interpreteren. Om die reden zijn wij in de afgelopen jaren actief geweest in verschillende projecten rond methodiekontwikkeling voor het gebruik van RWD en RWE. Voordat HTx in 2019 startte, waren de UU, het UMCU en het Zorginstituut al aangesloten bij het Europese IMI GetReal project, een Europese wetenschappelijke samenwerking tussen publieke en private partijen, inclusief patiëntenverenigingen en de EMA. De primaire vraag was in hoeverre RWD en RWE geschikt waren voor besluitvorming, zowel bij markttoegang als voor vergoeding van geneesmiddelen, en welke studies de farmaceutische industrie zou moeten uitvoeren om betrouwbare RWD en RWE aan te leveren. Promotieonderzoek van Amr Makady als onderdeel van het GetReal project heeft richting gegeven aan wat we een goede definitie van RWD en RWE vinden<sup>(20)</sup> en hoe HTA-organisaties met RWD en RWE<sup>(21, 22)</sup> kunnen omgaan. Rachel Kalf heeft ook als promovendus binnen het



GetReal project o.a. onderzoek gedaan naar hoe sociale media kunnen bijdragen aan het verzamelen van informatie over kwaliteit van leven bij patiënten met kanker. Haar onderzoek liet zien dat wat patiënten belangrijk vinden over kwaliteit van leven in relatie tot de behandeling van hun ziekte vaak niet wordt gemeten in de gangbare kwaliteit van leven vragenlijsten<sup>(23, 24)</sup>.

## Een betere prijs voor geneesmiddelen

Het gebruik van RWD en RWE is ook een belangrijke koppeling naar het tweede gedeelte van mijn oratie voor een betere prijs. De kern van ons huidige waarde gedreven systeem is kort samengevat dat de extra kosten voor nieuwe dure geneesmiddelen gerelateerd zouden moeten zijn aan de toegevoegde waarde van deze geneesmiddelen. Het is een gegeven dat ons gezondheidszorgbudget niet onbepaald is en dat er keuzes moeten worden gemaakt over waar het budget aan wordt uitgegeven. Keuzes maken betekent ook grenzen stellen over wat we bijvoorbeeld extra willen betalen voor een bepaalde toegevoegde waarde van geneesmiddelen. In Nederland vertaalt zich dit in de eerdergenoemde referentiewaarden voor de incrementele kosteneffectiviteit, die afhankelijk zijn van de ernst van de aandoening die behandeld wordt.

Echter, dit systeem wordt op dit moment op allerlei manieren ter discussie gesteld. Bijvoorbeeld, omdat men vindt dat er een redelijke relatie moet zijn tussen de investeringen van een fabrikant en diens winsten als een geneesmiddel uit publieke middelen wordt vergoed. Een geneesmiddel kan wel kosteneffectief zijn op basis van onze referentiewaarden, maar als dit geneesmiddel jaren in een monopolistische setting, zelfs na het aflopen van de marktexclusiviteit, nog steeds voor dezelfde prijs wordt vergoed, kunnen de winsten voor de fabrikant en dus de kosten voor de premiebetaler veel hoger zijn dan redelijk wordt geacht. Een voorbeeld van deze discussie op dit moment is de rechtszaak die is aangespannen is door Stichting Farma ter Verantwoording tegen AbbVie wegens het maken van mogelijke vermeende buitensporige winsten op het geneesmiddel adalimumab (Humira<sup>®</sup>)<sup>(25)</sup>.

Aan de andere kant zijn er ook discussies over de vraag of het verantwoord is om huidige referentiewaarden voor kosteneffectiviteit te gebruiken voor de beoordeling van specifieke behandelingen zoals genterapieën voor hele zeldzame ziekten. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze behandelingen is vaak heel laag, de behandelingen zijn zeer specifiek en technisch geavanceerd en de prijzen daarom extreem hoog. Op basis van de Nederlandse

referentiewaarden voor kosteneffectiviteit worden vaak prijsverlagingen van meer dan 50% (tot 90%) van de geadviseerde prijs in de adviezen van het Zorginstituut voorgesteld. De vraag is of dergelijke prijsreducties realistisch zijn en of zij mogelijk remmend kunnen werken op de verdere ontwikkeling van dit type behandelingen.

### **Uitkomstgebaseerde prijs- en vergoedingsmodellen voor geneesmiddelen**

Een mooi voorbeeld om voor dit laatste probleem oplossingsrichtingen te vinden is het promotieonderzoek dat Marcelien Callenbach bij onze divisie heeft gedaan naar het gebruik van uitkomstgebaseerde prijs- en vergoedingsmodellen voor dure geneesmiddelen, in het bijzonder weesgeneesmiddelen, en geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMPs)<sup>(26)</sup>. Er is niemand tegen het principe dat de betaling voor een behandeling afhankelijk zou moeten zijn van het resultaat van de behandeling. Ons onderzoek heeft laten zien dat bij verschillende stakeholders, zoals beleidsmakers, verzekeraars, patiënten, behandelaren en industrie, veel enthousiasme is over vergoedingsmodellen die uitgaan van een relatie tussen vergoeding/prijs en resultaat van een behandeling, maar dat tegelijkertijd niemand ze in de praktijk gebruikt<sup>(27)</sup>. Dit onderzoek laat ook zien dat er veel redenen zijn waarom de inzet van deze modellen in de praktijk zo ingewikkeld is<sup>(27, 28)</sup>. Een belangrijke vraag is wat het gewenste resultaat van de behandeling is. En indien er overeenstemming over het gewenste resultaat met de bijbehorende uitkomstmaat, hoe worden dan resultaten over die uitkomsten in de praktijk verzameld? Wij hebben onderzocht voor een actuele behandeling voor een hele zeldzame ziekte of het mogelijk was om een reëel voorstel te doen voor een uitkomstgebaseerde betalingsmodel<sup>(29)</sup>. Het ging hierbij om de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD), een zeer zeldzame ziekte (er zijn een paar nieuwe patiënten per jaar in Nederland) met atidarsagene autotemcel (Libmeldy<sup>®</sup>), een extreem dure gentherapie (ruwweg 3 miljoen euro per patiënt). Gedurende het beoordelingstraject van deze therapie door het Zorginstituut, samen met collega-instituten uit België en Ierland, hebben we als onderzoekers een voorstel ontwikkeld voor een gespreid uitkomstgebaseerd betalingsmodel. Dit gebeurde in nauwe samenwerking met het Zorginstituut en het internationale expertisecentrum van het AmsterdamUMC, tevens verantwoordelijk voor de internationale patiëntenregistratie voor deze ziekte. Een cruciaal onderdeel van dit voorstel was dat er een internationale patiëntenregistratie voor deze ziekte bestaat, waarin gestandaardiseerd bepaalde uitkomstmaten zouden

kunnen worden gemeten<sup>(30)</sup>. Ons voorstel is toegevoegd aan het advies van het Zorginstituut aan de Minister van VWS met betrekking tot de vergoeding van deze zeer dure behandeling<sup>(31)</sup>. Uiteindelijk is de gentherapie na enige vertraging in het pakket opgenomen, maar helaas zonder het voorgestelde betalingsmodel. Ik heb niet de illusie dat dergelijke betalingsmodellen een oplossing zijn voor al onze problemen met deze dure behandelingen, maar ik denk wel dat er specifieke voorbeelden zijn waarbij voor zeer dure behandelingen in (heel) kleine populaties uitkomst gebaseerde betalingsmodellen een reëel alternatief kunnen zijn voor onrealistische prijsreducties. Dus ik hoop dat er in de toekomst nieuwe mogelijkheden komen om dit in de praktijk verder te onderzoeken en dat er politieke moed zal zijn om dit soort experimenten ook in de praktijk te faciliteren.

### Ontwikkeling van beleidsgedreven HTA-methodologie

Hoe nu verder? Het is in elk geval belangrijk dat we garanderen dat de discussies over innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs ingebed zijn in een goede samenwerking tussen HTA-organisaties zoals het Zorginstituut en onderzoeksinstituten en universiteiten. Een mooi voorbeeld hiervan is de Academische Werkplaats Verzekerde Zorg; een structurele academische samenwerking rond verzekerde zorg, pakketbeheer en HTA tussen het Zorginstituut, Erasmus Universiteit Rotterdam en Universiteit Utrecht. In de afgelopen jaren heeft dat de mogelijkheid gegeven om een aantal zeer relevante beleidsvragen van het Zorginstituut naar onderzoek te vertalen en resultaten te produceren die direct gebruikt konden worden in adviezen van het Zorginstituut.

Op dit moment zijn er naast Marcelien Callenbach nog twee andere promovendi vanuit de UU direct of indirect betrokken bij de academische werkplaats. Jan-Willem Versteeg heeft recent onderzoek gepubliceerd naar hoe HTA-organisaties zoals het Zorginstituut omgaan met onzekerheid over de langetermijneffectiviteit van geneesmiddelen<sup>(32)</sup>. Die onzekerheid ontstaat omdat deze geneesmiddelen, zoals in het begin van de oratie benoemd, vaak markttoegang krijgen op basis van beperkte gegevens. Zo worden er in de klinische studies vaak geen of beperkt relevante klinische uitkomsten gemeten, maar worden alleen surrogaatuitkomsten meegenomen. Hoewel de aanname is dat de effecten van geneesmiddelen op deze surrogaatuitkomsten voorspellend zijn voor de effecten op de relevante klinische uitkomstmaten, is in de praktijk die relatie vaak onzeker. Het blijkt uit Versteegs' onderzoek dat HTA-organisaties

verschillend omgaan met deze onzekerheid en op verschillende manieren die onzekerheid proberen te adresseren, bijvoorbeeld door herbeoordelingen te doen of de onzekerheid te verdisconteren in een prijsafspraken. Daarnaast is ook de eerdergenoemde Francine Brinkhuis vorig jaar gestart met onderzoek over hoe de EU HTA Regulation in de komende jaren zal worden geïmplementeerd<sup>(33)</sup>. Centraal daarbij staat niet alleen de Europese samenwerking, maar in het bijzonder ook hoe de gemeenschappelijke klinische beoordelingen, wetenschappelijke adviezen en horizonscans efficiënt in Nederland kunnen worden ingezet. In het komend jaar worden er twee nieuwe promovendi aangesteld die zich gaan richten op de ontwikkeling van een levenscyclusbenadering voor HTA<sup>(34, 35)</sup> in het bijzonder voor weesgeneesmiddelen en oncolytica. Het doel van dit onderzoek is om voor het hele geneesmiddelentragec vanaf vroege ontwikkeling en horizonscanning, wetenschappelijk advies, beoordeling voor markttoelating en vergoeding, het vaststellen van de juiste prijs en het ondersteunen van gepaste zorg in de klinische praktijk- specifiek gereedschap te ontwikkelen. Dit gereedschap moet het dan mogelijk maken om met veldpartijen op verschillende momenten in de levenscyclus tijdig op toegang en prijs te sturen.

### Samenwerking tussen stakeholders

In de discussie over wat we als samenleving verstaan onder innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs is continue afstemming en interactie tussen alle betrokken stakeholders van groot belang. Ook in onze onderzoeksgroep hebben we de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan, bijvoorbeeld naar de afstemming tussen HTA-organisaties en regulatoire nationale organisaties zoals het CBG, maar ook de EMA. Zo hebben we samen met de EMA onderzoek gedaan naar de significant benefit bepaling die de EMA doet voor weesgeneesmiddelen en de beoordelingen die HTA-organisaties deden voor dezelfde weesgeneesmiddelen<sup>(36)</sup>. Daaruit bleek dat er veel overeenkomsten zijn tussen de beoordelingen van de EMA en de HTA-organisaties, bijvoorbeeld m.b.t. de inclusie van relevante patiëntenpopulaties en meegenomen uitkomstmaten. Verschillen vonden we met name rond de vergelijkende behandeling, maar dat was niet onverwacht, aangezien de standaardbehandeling door HTA-organisaties altijd in de nationale context wordt bepaald. Onderzoek uitgevoerd door Tina Wang, een buiten promovendus bij onze divisie, liet zien dat vroegtijdige interacties tussen HTA-organisaties, regulatoire instanties zoals de EMA, maar ook de farmaceutische industrie kan leiden tot beter begrip tussen deze

organisaties. Beter begrip kan vervolgens mogelijk resulteren in generatie van beter bewijs voor regulatoire instanties en HTA-organisaties<sup>(37)</sup>. Ook interactie met de behandelaren, met name rond de ontwikkeling van behandelrichtlijnen is cruciaal. Verschillende studies als onderdeel van het HTx project lieten zien dat zowel klinici, HTA-organisaties als regulators een grote behoefte zagen om tot een meer geïntegreerd evidence ecosysteem binnen de grenzen van hun verantwoordelijkheden en rollen te komen<sup>(38, 39)</sup>. Tenslotte is er ook een hele belangrijke rol voor de patiënt en burger weggelegd in deze discussie over innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs. Dat heeft in de komende tijd zeker nog meer aandacht. Op basis van ervaringen die we in HTx project hebben opgedaan met de deelname van EURORDIS, de Europese overkoepelende vereniging van patiënten met weesziekten, hebben wij het idee dat vroege betrokkenheid van patiënten bij de ontwikkeling van nieuwe HTA-methoden essentieel is<sup>(40)</sup>. Hierbij gaat het dan zowel om een vroege bijdrage om deze methoden zoveel als mogelijk bij de behoeften van de patiënt en burger te laten aansluiten als ook om acceptatie en begrip van patiënten voor het gebruik van deze methoden door HTA-organisaties en in de klinische praktijk te vergroten.

### **Geneesmiddelen als onderdeel van een groter geheel**

Tot slot wil ik nogmaals terugkomen op het thema van mijn oratie innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs. We moeten dit thema zien als een onderdeel van een veel bredere discussie. Het gaat niet alleen om geneesmiddelen en ook niet alleen over de oncologie en weesziekten. Een vergaande discussie over in hoeverre we als samenleving in de toekomst ons publiek geld willen gaan inzetten voor gezondheidszorg speelt al vele jaren. Een onderdeel van deze discussie is een wetenschappelijk debat over hoe we maatschappelijke ontwikkelingen in de gezondheidszorg prioriteren. Een belangrijke vraag in dit debat is in hoeverre het wenselijk is dat de zorg die nu wordt geprioriteerd wordt gedreven door het aanbod in plaats van door de belangrijkste maatschappelijke zorgvragen. Voor geneesmiddelen weten we dat de beoordelingsagenda's van EMA en HTA-organisaties worden bepaald door de producten die de farmaceutische industrie ontwikkelt. Recent onderzoek laat zien dat ongeveer 40% van de nieuwe producten in de pijplijn of op de agenda van EMA oncolytica zijn<sup>(41)</sup>. Eerder onderzoek heeft laten zien dat er een mismatch is tussen de toelating van nieuwe geneesmiddelen op de markt en globale ziektelast gemeten in DALY's<sup>(42)</sup>; zo zijn er tussen 1990 en 2017 bijv. relatief weinig nieuwe

geneesmiddelen voor psychische aandoeningen ontwikkeld. Recent lijkt ook de ontwikkeling van geneesmiddelen voor cardiovasculaire ziekten achter te blijven bij de totale globale ziektelast<sup>(41)</sup>.

In hoeverre zouden we, als maatschappij niet kunnen bijsturen zodat het aanbod van nieuwe vormen van zorg, zoals nieuwe geneesmiddelen, meer aansluit bij de ervaren gemeten ziektelast?

### Unmet medical needs versus health needs

In Europa staat de term *unmet medical need* centraal bij de prioriteringsprocessen van de EMA. Een veel gebruikte definitie voor *unmet medical need* is dat het gaat om een ziekte waarvoor geen behandeling beschikbaar is of die niet adequaat kan worden behandeld met de beschikbare middelen. Vaak wordt dan ook nog naar de ernst van de ziekte of conditie gerefereerd. *Unmet medical need* kan hoog zijn als het gaat om een levensbedreigende of zwaar invaliderende conditie en wordt vaak gebruikt als een criterium voor de vaststelling of een geneesmiddel in aanmerking komt voor conditionele markttoelating. Het is ook een belangrijk criterium om te bepalen of een geneesmiddel in aanmerking komt voor het Priority Medicines (PRIME) schema. Daarbij hebben producenten van veelbelovende nieuwe geneesmiddelen extra interactie en dialoog met de EMA over hun nieuwe geneesmiddel, zodat dit geneesmiddel mogelijk sneller voor de patiënt beschikbaar kan komen. Er zijn echter verschillende definities van *unmet medical need* en wij weten uit ons onderzoek<sup>(43)</sup> dat het perspectief op wat het inhoudt heel afhankelijk is van aan wie het wordt gevraagd. Patiënten hebben een andere visie op wat *unmet medical need* is dan bijvoorbeeld de betalers van zorg. Daarbij komt dan ook nog de vraag of *unmet medical need* op individueel patiëntniveau of op populatieniveau zou moeten worden bepaald. Recent ben ik betrokken geraakt bij de ontwikkeling van een 'nieuw' concept, de zogenaamde *Health Needs*<sup>(44)</sup> waarbij gepoogd wordt om gezondheidsbehoeften op populatieniveau wetenschappelijk en in meer detail te definiëren<sup>(45)</sup>. De ontwikkeling van dit concept wordt ondersteund door het Belgische Ministerie van Volksgezondheid, ook als onderdeel van hun EU-voorzitterschap in het eerste half jaar van 2024, en wordt ook gedragen door ons Ministerie van VWS. Het idee is dat als we als maatschappij een beter objectief en wetenschappelijk onderbouwd beeld hebben van onze gezondheidsbehoeften, we ook beter in staat zouden moeten zijn om hierop te sturen. Dat zouden we kunnen doen door de inzet van onze onderzoeksgelden (nationaal en Europees) voor medisch onderzoek, maar ook de markttoegang en

vergoedingen van nieuwe en bestaande vormen van zorg zoals geneesmiddelen, te prioriteren op basis van deze behoeften.

## De rol van HTA onderwijs aan de Universiteit Utrecht

Onderzoek is echter onmogelijk zonder goed onderwijs. De afgelopen jaren heeft het HTA-onderwijs een steeds duidelijker omschreven plek gekregen als onderdeel van de farmacieopleiding bij de UU. Binnen verschillende Mastercursussen zoals Medicatiebeleid en Oncologie, maar ook bij de keuzecursus farmaco-economie blijkt er veel interesse van studenten in het thema HTA van geneesmiddelen. Ik wil in de komende jaren als onderdeel van mijn hoogleraarschap inzetten op verdere ontwikkeling van HTA-onderwijs door aan te sluiten op de wetenschappelijke ontwikkelingen die ik in mijn oratie heb beschreven. Ik zie daarnaast ook mogelijkheden om HTA-onderwijs al eerder meer actief te introduceren, bijvoorbeeld in de bachelor opleiding. Tenslotte denk ik dat we in de komende jaren moeten inzetten op samenwerking met onze HTA-collega's bij het UMCU zodat HTA onderwijs zowel bij de farmacie als ook bij de geneeskunde opleiding meer prominent op de onderwijsagenda kan komen.

## Tenslotte

Aan het eind van mijn oratie is de belangrijkste vraag in hoeverre we nu beter weten hoe we innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs kunnen krijgen. Samengevat denk ik we kritischer moeten zijn op wat als innovatief beschouwen, zodat we alleen voor echte innovaties een goede prijs zullen betalen. Dat houdt ons systeem houdbaar, maar geeft hopelijk ook een extra incentive aan de industrie om in deze echte innovaties te investeren. Daarnaast zullen we moeten inzetten op passende zorg, omdat zelfs de beste innovaties niet bij alle patiënten even goed zullen werken. Ik zie daarom in de komende jaren veel kansen om met onderzoek discussies over innovatieve geneesmiddelen voor een betere prijs in verschillende organisaties, initiatieven en projecten verder vorm te geven. Centraal staat daarbij een levenscyclusbenadering van HTA, die internationaal ontwikkeld wordt<sup>(34, 35)</sup> en die nauw aansluit op de aanpak van het Zorginstituut om passende, houdbare zorg<sup>(46)</sup> te faciliteren. Daarnaast zal er meer aandacht moeten komen voor onderzoek over hoe maatschappelijk verantwoord nieuwe vormen van zorg, inclusief geneesmiddelen, kunnen worden ontwikkeld. De

vroeg is hoe daarbij publieke investeringen kunnen leiden tot producten met maatschappelijk verantwoorde prijzen. Tenslotte vind ik ook dat er meer aandacht moeten komen voor hoe we de mileuïmpact van zorg in onze HTA beoordelingen moeten gaan meenemen. Al dat onderzoek zal zowel op nationaal als Europees niveau moeten plaatsvinden, bijvoorbeeld als onderdeel van de academische werkplaats, verzekerde zorg en verbonden met vele internationale initiatieven zoals de Europese HTA Regulering en ons Horizon Europe SUSTAIN-HTA project. Ik kijk ernaar uit om als onderdeel van mijn leerstoel in nauwe samenwerking met het Zorginstituut dit onderzoek verder vorm te geven.

## Dankwoord

Tenslotte wil ik graag een aantal mensen bedanken die mij in de afgelopen jaren hebben geïnspireerd en gemotiveerd en een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn ontwikkeling tot hoogleraar HTA of Pharmaceuticals.

Hooggeleerde heer Garssen, beste Johan, jij was mijn houvast in het begin van mijn wetenschappelijke carrière. Samenwerken met jou was een groot genoegen en het was een prettige verrassing om jou zoveel jaren later weer te ontmoeten als hoogleraar bij dezelfde onderzoeksschool. Na mijn promotie belandde ik in het onderzoek naar antimicrobiële resistentie. Hooggeleerde heer Degener, beste John, jij introduceerde mij in de medische microbiologie en samen hebben we een belangrijke rol gespeeld in de opzet van een eerste Europese samenwerking in antibioticaresistentie surveillance. Daarna vervolgde ik mijn carrière in de farmacoepidemiologie. Hooggeleerde heer Herings, beste Ron, jij gaf mij het inzicht dat er heel veel kan met data uit de praktijk en dat is nog steeds een ijkpunt in mijn huidig onderzoek. Finally, crucial for my scientific HTA career was also my extended research on European collaboration in HTA. Highly esteemed gentleman Borlum Kristensen, dear Finn, I would like to thank you for your guidance and support during all these EUnetHTA years, it was a great joy to collaborate with you.

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, de decaan van de faculteit Bètawetenschappen en het hoofd van het departement Farmaceutische Wetenschappen, dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen door mij op de leerstoel HTA of Pharmaceuticals aan te nemen.



Hooggeleerde heren de Boer en Leufkens, beste Ton en Bert, jullie steun in de vroege jaren van mijn HTA-onderzoek was essentieel om te komen tot deze leerstoel. Hooggeleerde heren Klungel, Egberts en Bouvy, beste Olaf, Toine en Marcel, ik wil jullie danken voor jullie continue ondersteuning bij de verdere vormgeving van mijn HTA-leerstoel bij de divisie Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie. Hooggeleerde vrouwe Mantel-Teeuwisse, beste Aukje, jouw rol was cruciaal in de initiatie van mijn leerstoel. Je bent vaak mijn steun, ook als ik worstel in de academische bureaucratie, en ik hoop nog lang met jou te kunnen samenwerken.

Beste collega's binnen ons Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation en de divisie Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie: ik ben heel blij dat ik de afgelopen jaren met jullie heb kunnen samenwerken. Een bijzondere plek daarbinnen hebben mijn voormalige en huidige promovendi, eerder genoemd in mijn oratie, waarmee ik met veel genoeg onderzoek gedaan. Vooral de combinatie van gezelligheid en ambitie maakte deze samenwerking uiterst plezierig en succesvol.

Maar mijn positie als hoogleraar bij de UU was ook niet mogelijk geweest zonder de continue ondersteuning van mijn collega's bij het Zorginstituut. Ik wil de Raad van Bestuur van het Zorginstituut, en in het bijzonder Sjaak Wijma, bedanken voor de continue support om binnen de Academische werkplaats dit hoogleraarschap vorm te geven. Een speciale rol hierbij had ook Hooggeleerde heer Boer. Beste Bert, jij hebt mij met name in het begin van mijn academische HTA-carrière geïnspireerd om dit traject in te gaan. Daarnaast wil ik ook hooggeleerde vrouwe Delnoij danken voor de aanhoudende support in het voorbereidende traject voorafgaand aan mijn hoogleraarschap. Beste Diana, je bent altijd prettig en pragmatisch in de omgang, vol met goede ideeën en ik vind het heel plezant om met je samen te werken. Ook wil ik ook mijn collega's bij de directie Onderzoek, Wetenschap en Internationale Zaken danken voor de interesse en support, in het bijzonder Sarah Kleijnen, toenmalig promovendus en later leidinggevende, Timon Sibma, mijn huidige manager en mijn collega Saskia Knies als maatje in al onze activiteiten rond de academische en internationale samenwerking.

Lieve familie en vrienden, het is fijn om jullie in zulke grote aantallen te zien. Ik heb met velen van jullie mooie momenten gedeeld en hoop dat na deze oratie er ook veel tijd is om het leven te blijven vieren.

Lieve mama en papa, lieve Rietje en Reijer, dank voor jullie nooit ophoudende steun. In het bijzonder, mama, jij was degene die mij als destijds, als uiterst luie puber, gestimuleerd heeft om toch net een extra stap te zetten. Ik heb altijd gedacht dat dit de eerste belangrijke, essentiële stap was in mijn carrière.

Lieve zus, lieve Marielle, het is heel fijn om zo'n goede zus te hebben waar ik altijd terecht kan met mijn problemen. Hoewel wij allebei altijd erg druk zijn, wij lijken wel op elkaar, is ons contact altijd direct ontspannen. Ook is de interactie tussen onze families, ook samen met Martijn, Lotte en Maaïke, gezellig.

En dan mijn drie lieve vrouwen. Lieve Floor en Sophie, ik vind het fantastisch om jullie hierbij te hebben vandaag. Ik weet dat jullie me in de afgelopen jaren soms hebben gemist, maar ik zie nu twee mooie volwassen vrouwen in of nog net voor een mooie carrière. Floor, jij bent de ideale juf met een natuurlijke didactische gave waarvan ik nog veel kan leren. Sophie, ik zie hoe goed je de studie doorloopt in Wageningen en ik geloof dat je, samen met Lars, een mooie toekomst tegemoet zal gaan.

Lieve Carmen, hoewel we elkaar pas relatief laat hebben ontmoet, wisten we meteen dat het goed was. Jij met je Citroen Xanthia en ik met mijn Nijntje T-shirt. Ik ben me bewust dat ik niet altijd de makkelijkste persoon ben om mee samen te leven, vaak weg en soms ook geestelijk afwezig. Toch heb jij mij de ruimte gegeven en ik had dit niet zonder jou kunnen doen. Ik kijk uit naar onze vakantie na deze dag.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. Deyo RA, Patrick DL. Hope or hype : the obsession with medical advances and the high cost of false promises. New York: AMACOM, American Management Association; 2005. xvi, 335 p. p.
2. 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 (Clinical research ed)*. 2024;384:e077391.
3. Vreman RA, Bouvy JC, Bloem LT, Hovels AM, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, et al. Weighing of Evidence by Health Technology Assessment Bodies: Retrospective Study of Reimbursement Recommendations for Conditionally Approved Drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;105(3):684-91.
4. Brinkhuis F, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Bloem LT. High cost oncology drugs without proof of added benefit are burdening health systems. *BMJ (Clinical research ed)*. 2024;384:q511.
5. European Commission. Regulation on Health Technology Assessment 2021 [Available from: [https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment\\_en](https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment_en)].
6. Lampe K, Makela M, Garrido MV, Anttila H, Autti-Ramo I, Hicks NJ, et al. The HTA core model: a novel method for producing and reporting health technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25 Suppl 2:9-20.
7. Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, Meijboom K, Elsada A, Vervolgyi V, et al. Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1768-75.
8. Kleijnen S, Leufkens HG, Boer A, Goettsch W, Fathallah M. Applicability Of Eunethta Relative Effectiveness Assessment of Pazopanib For National Assessments. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(7):A661-2.
9. Kleijnen S, Toenders W, de Groot F, Huic M, George E, Wieseler B, et al. European collaboration on relative effectiveness assessments: What is needed to be successful? *Health Policy*. 2015;119(5):569-76.
10. HTx. HTx Next Generation Health Technology Assessment 2019 [Available from: <https://www.htx-h2020.eu>].
11. Hogervorst MA, Vreman RA, Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG. Reported Challenges in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2022;25(6):992-1001.
12. Jiu L, Hogervorst MA, Vreman RA, Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG. Understanding innovation of health technology assessment methods: the IHTAM framework. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e16.

13. Jiu L. *Innovating Health Technology Assessment Methods: Barriers and Enablers illustrated using Qualitative and Quantitative Methods on Real-World Data*. Utrecht: Utrecht University; 2024.
14. SUSTAIN-HTA. SUSTAIN-HTA 2024 [Support Utilisation of Sustainable and Tailored INnovative methods for HTA is a European initiative to build a supporting infrastructure to ensure ongoing implementation of the latest and most fit-for-purpose HTA methodologies and tools in practice.]. Available from: <https://sustain-hta.org>.
15. Franken MG, van Gils CW, Gaultney JG, Delwel GO, Goettsch W, Huijgens PC, et al. Practical feasibility of outcomes research in oncology: lessons learned in assessing drug use and cost-effectiveness in The Netherlands. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):8-16.
16. Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. *Health Policy*. 2019;123(3):267-74.
17. Zorginstituut. Regie op Registers Dure Geneesmiddelen 2019 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/regie-op-registers-voor-dure-geneesmiddelen>].
18. Zwart K, van Nassau S, van der Baan FH, Koopman M, Snaebjornsson P, van Gestel AJ, et al. Efficacy-effectiveness analysis on survival in a population-based real-world study of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer patients treated with encorafenib-cetuximab. *Br J Cancer*. 2024;131(1):110-6.
19. Schoenmakers DH, van den Berg S, Timmers L, Adang LA, Baumer T, Bosch A, et al. Framework for Multistakeholder Patient Registries in the Field of Rare Diseases: Focus on Neurogenetic Diseases. *Neurology*. 2024;103(6):e209743.
20. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017;20(7):858-65.
21. Makady A, Ham RT, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W, et al. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017;20(4):520-32.
22. Makady A, van Veelen A, Jonsson P, Moseley O, D'Andon A, de Boer A, et al. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(3):359-68.
23. Kalf RR, Makady A, Ten Ham RM, Meijboom K, Goettsch WG, Workpackage IM-G. Use of Social Media in the Assessment of Relative Effectiveness: Explorative Review With Examples From Oncology. *JMIR Cancer*. 2018;4(1):e11.
24. Kalf RRJ, Delnoij DMJ, Ryl B, Bouvy ML, Goettsch WG. Information Patients With Melanoma Spontaneously Report About Health-Related Quality of Life on Web-Based Forums: Case Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(12):e27497.

25. Rechtbank-Amsterdam. WAMCA-procedure waarin de eisende stichting vordert voor recht te verklaren dat geneesmiddelenfabrikant AbbVie onrechtmatig heeft gehandeld en misbruik heeft gemaakt van haar economische machtspositie door een te hoge prijs te vragen voor het geneesmiddel Humira in de periode waarvoor het middel octrooibeschermt. 2024 [Available from: <https://uitspraken.rechtspraak.nl/details?id=ECLI:NL:RBAMS:2024:4255>].
26. Callenbach MHE, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Trusheim M. Creating win-win-win situations with managed entry agreements? Prioritizing gene and cell therapies within the window of opportunity. *Drug Discov Today*. 2024;29(7):104048.
27. Callenbach MHE, Vreman RA, Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG. When Reality Does Not Meet Expectations-Experiences and Perceived Attitudes of Dutch Stakeholders Regarding Payment and Reimbursement Models for High-Priced Hospital Drugs. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1).
28. Kalo Z, Niewada M, Bereczky T, Goettsch W, Vreman RA, Xoxi E, et al. Importance of aligning the implementation of new payment models for innovative pharmaceuticals in European countries. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2023;1-7.
29. Callenbach MHE, Schoenmakers D, Vreman RA, Vijgen S, Timmers L, Hollak CEM, et al. Illustrating the financial consequences of outcome-based payment models from a payers perspective- the case of autologous gene therapy atidarsagene autotemcel (Libmeldy(R)). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2024.
30. Schoenmakers DH, Beerepoot S, van den Berg S, Adang L, Bley A, Boelens JJ, et al. Modified Delphi procedure-based expert consensus on endpoints for an international disease registry for Metachromatic Leukodystrophy: The European Metachromatic Leukodystrophy initiative (MLDi). *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):48.
31. Zorginstituut. Zorginstituut: vergoed eerste medicijn voor erfelijke ziekte MLD onder voorwaarden: Zorginstituut; 2022 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2022/10/03/zorginstituut-vergoed-eerste-medicijn-voor-erfelijke-ziekte-mld-onder-voorwaarden>].
32. Versteeg JW, Vreman R, Mantel-Teeuwisse A, Goettsch W. Uncertainty in Long-Term Relative Effectiveness of Medicines in Health Technology Assessment. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2024.
33. Brinkhuis F, Julian E, van den Ham H, Gianfrate F, Strammiello V, Berntgen M, et al. Navigating the path towards successful implementation of the EU HTA Regulation: key takeaways from the 2023 Spring Convention of the European Access Academy. *Health Res Policy Syst*. 2024;22(1):74.
34. Pichler FB, Boysen M, Mittmann N, Gilardino R, Bruce A, Bond K, et al. Lifecycle HTA: Promising applications and a framework for implementation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2024;1-25.
35. Pichler FB, Boysen M, Mittmann N, Gilardino R, Bruce A, Bond K, et al. An operationalization framework for lifecycle HTA. *Int J Technol Assess Health Care*. 2024;1-29.

36. Vreman RA, de Ruijter AS, Zawada A, Tafuri G, Stoyanova-Beninska V, O'Connor D, et al. Assessment of significant benefit for orphan medicinal products by European regulators may support subsequent relative effectiveness assessments by health technology assessment organizations. *Drug Discov Today*. 2020.
37. Wang T, McAuslane N, Goettsch WG, Leufkens HGM, De Bruin ML. Regulatory, health technology assessment and company interactions: the current landscape and future ecosystem for drug development, review and reimbursement. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023;39(1):e20.
38. Hogervorst MA, Vreman RA, Zawada A, Zielinska M, Dawoud DM, de Jong BA, et al. Synergy between health technology assessments and clinical guidelines for multiple sclerosis. *Clin Transl Sci*. 2023;16(5):835-49.
39. Hogervorst MA, Mollebaek M, Vreman RA, Lu TA, Wang J, De Bruin ML, et al. Perspectives on how to build bridges between regulation, health technology assessment and clinical guideline development: a qualitative focus group study with European experts. *BMJ Open*. 2023;13(8):e072309.
40. EURORDIS. HTx - Next Generation HTA 2019 [Available from: <https://www.eurordis.org/projects/htx-next-generation-hta/>].
41. IQVIA. The global use of Medicines 2024: Outlook to 2028. 2024.
42. George T, Ballreich J, Trujillo A, Anderson G. The Association Between Drug Approvals and Burden of Disease From 1990 to 2017. *Journal of general internal medicine*. 2021;36(11):3615-7.
43. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A, Sapede C, Garcia JL, Hedberg N, et al. Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019;22(11):1275-82.
44. Cleemput I, De Pauw R, Maertens de Noorhout C, Levy M, Kohn L, Schonborn C, et al. NEED, Needs Examination, Evaluation and Dissemination 2024 [Available from: <https://www.health-needs.eu/index.php/en/>].
45. Cleemput I, Maertens de Noordhout C, Goettsch WG. Identifying disease-specific patient and societal needs to foster needs-driven healthcare and innovation policies in the EU. *Eurohealth*. 2023;29(3):40-5.
46. Zorginstituut. Kader Passende Zorg. Diemen: Zorginstituut; 2022.

