



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2017056783

Datum 21 december 2017
Betreft Monitor weesgeneesmiddelen 2017

Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u de vastgestelde monitor weesgeneesmiddelen 2017. Dit monitorrapport is het eerste van de jaarlijks terugkerende reeks en is aangekondigd in het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van oktober 2015.

Het doel van de monitor is om op basis van declaratiedata en interviews inzicht te geven in de inzet van niet-oncologische weesgeneesmiddelen in de Nederlandse zorgpraktijk.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. L.L. Snyders
T+31 20 797 82 18

Onze referentie
2016021516

Bijlage

Monitor weesgeneesmiddelen
2017



Zorginstituut Nederland

Monitor weesgeneesmiddelen 2017

21 DECEMBER 2017 | DEFINITIEF

Colofon

Volgnummer

2016128138

Contactpersoon

L.L. Snyders

Telefoon +31 (0)20 797 82 18

Auteurs

L.L. Snyders, A.J. Link en M.H. Delsing

Afdeling

Pakket

Uitgebracht aan Minister van VWS

Inhoud

Samenvatting	6
1. Inleiding	7
1.1 Aanleiding en doelstelling monitor weesgeneesmiddelen	7
1.2 Inhoud monitor weesgeneesmiddelen	8
1.3 Methodiek	8
2. Ontwikkeling van kosten en aantal patiënten	10
2.1 Inleiding	10
2.2 Weesgeneesmiddelen en recente beoordelingen van het Zorginstituut	10
2.3 Ontwikkeling van kosten en aantallen patiënten op het gebied van weesgeneesmiddelen	11
2.4 Selectiecriteria voor verdere verdieping	14
3. Zorgverzekeraars en weesgeneesmiddelen	16
3.1 Discussie over vergoeding	16
3.2 Nacalculatie bij add-on geneesmiddelen	16
3.3 Machtigingen	16
3.4 Inkoop van weesgeneesmiddelen	17
3.5 Start- en stopcriteria en kwaliteitsstandaarden waarin de toepassing van weesgeneesmiddelen wordt beschreven	17
3.6 Geneesmiddelen die uit het pakket gaan	17
4. Ziekte van Fabry: instrumenten en kostenontwikkeling	18
4.1 Inleiding	18
4.2 Historie: de herbeoordeling	18
4.3 Indicatiecommissie	18
4.4 Start- en stopcriteria	19
4.5 Register	20
4.6 Ontwikkeling kosten en aantallen patiënten	21
4.7 Huidige geneesmiddelen en toekomstige geneesmiddelen	22
4.8 Problematiek rondom vergoeding	22
5. Ziekte van Pompe: instrumenten en kostenontwikkeling	24
5.1 Inleiding	24
5.2 Historie: de herbeoordeling	24
5.3 Indicatiecommissie	24
5.4 Start- en stopcriteria	26
5.5 Registers	26
5.6 Ontwikkelingen in kosten en aantallen patiënten	27
5.7 Huidige geneesmiddelen en toekomstige geneesmiddelen	28
6. Weesgeneesmiddelen in Europees perspectief	29
7. Conclusie	32

Literatuur	34
Bijlagen	
1. Samenvatting pakketbeheer weesgeneesmiddelen	37
2. De EMA en de voorwaardelijke en de uitzonderlijke vergunningen	39
3. Overzicht van opgevraagde geneesmiddelen	41
4. Kosten en volume niet-oncologische weesgeneesmiddelen	46
5. Niet-oncologische weesgeneesmiddelen en de horizonscan	48
6. Reacties van partijen	49

Zorginstituut Nederland en het evaluatieprogramma

Het motto van Zorginstituut Nederland is: van goede zorg verzekerd, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk.

Om de effecten van de producten van het Zorginstituut op de praktijk van de zorg in kaart te brengen, heeft het Zorginstituut een evaluatieprogramma opgericht. Het beginpunt van een evaluatie of monitor is het beoogde effect van een (of meer) eerder door het Zorginstituut uitgebrachte producten (standpunten, handreikingen, adviezen, etc.).

Met een evaluatie of monitor wil het Zorginstituut vooral inzicht krijgen in het effect van een product op de praktijk van de zorg. Het versterken van de doorwerking van een product speelt daarnaast ook een belangrijke rol.

Meer informatie over de activiteiten van het Zorginstituut en het evaluatieprogramma vindt u op www.zorginstituutnederland.nl.

Samenvatting

Het doel van de *monitor weesgeneesmiddelen* is om op basis van declaratiedata en interviews inzicht te geven in de inzet van niet-oncologische weesgeneesmiddelen in de Nederlandse zorgpraktijk. De monitor zal jaarlijks de ontwikkelingen in kosten en volume van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen laten zien. Ook brengt de monitor de voortgang op het gebied van de weesgeneesmiddelen-arrangementen (zoals geïntroduceerd door het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen) in kaart. Tot slot besteden we in de monitor ieder jaar extra aandacht aan een selectie van middel(en). Dit monitorrapport is het eerste van de jaarlijks terugkerende reeks en is aangekondigd in het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van oktober 2015.

Uit het totaaloverzicht dat wij in dit rapport presenteren concluderen we het volgende:

- de vergoeding van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen is tussen 2012 en 2015 met 31% gestegen: van 173 miljoen naar 226 miljoen euro. Het aantal patiënten dat gebruik maakt van een weesgeneesmiddel neemt eveneens toe.
- bij 12 weesgeneesmiddelen bedroeg in 2015 het vergoede bedrag per verzekerde per jaar tussen de 15.000 en de 50.000 euro. Bij 14 weesgeneesmiddelen bedroeg in datzelfde jaar het vergoede bedrag per verzekerde per jaar meer dan 50.000 euro. Het middel idursulfase (Elaprase®) is met 618.000 euro per patiënt per jaar het duurst.
- bij 3 middelen bedroeg het jaarlijkse totaalbedrag dat vergoed werd in 2015 tussen de €10 miljoen en de €40 miljoen. Het gaat om de middelen: eculizumab (Soliris®), Bosentan (Tracleer®) en Pegvisomant (Somavert®). De vergoeding van het middel alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de ziekte van Pompe bedroeg in 2015 meer dan €40 miljoen, namelijk €56 miljoen.

Uit het uitgavenoverzicht blijkt dat het om aanzienlijke bedragen gaat. Het Zorginstituut benadrukt daarom dat het van belang is dat fabrikanten transparanter worden over de totstandkoming van de prijzen van geneesmiddelen. Hierbij komt dat na afloop van de 10-jarige periode van marktexclusiviteit die geldt bij weesgeneesmiddelen, de prijs per verzekerde per jaar niet (significant) daalt en er ook weinig concurrentie op gang lijkt te komen. We zullen hieraan bij volgende edities van de monitor ook aandacht besteden. We bevelen het ministerie van VWS aan om hiermee rekening te houden bij prijsonderhandelingen.

De werkwijzen van de expertisecentra voor de ziekte van Fabry en Pompe dienen als voorbeeld voor toekomstige weesgeneesmiddelen-arrangementen. Het expertisecentrum voor de ziekte van Fabry is het aan het AMC verbonden Sphinx – Amsterdam Lysosome Center. Het expertisecentrum voor de ziekte van Pompe is het aan het Erasmus MC verbonden Centrum voor lysosomale en metabole ziekten. Beide expertisecentra hebben een indicatiecommissie, zijn actief op het gebied van de ontwikkeling van start- en stopcriteria, hebben een register en werken internationaal samen. Inmiddels is ook het eerste formele weesgeneesmiddelen-arrangement gesloten, namelijk het arrangement voor de toepassing van eculizumab bij de indicatie aHUS.

1. Inleiding

1.1 Aanleiding en doelstelling monitor weesgeneesmiddelen

De aanleiding voor de monitor weesgeneesmiddelen is het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van oktober 2015 van Zorginstituut Nederland.¹ Dit rapport bevat onderstaande evaluatieparagraaf, waarin de monitor wordt aangekondigd:

‘Ook brengen we jaarlijks een monitor weesgeneesmiddelen uit. Deze monitor heeft tot doel inzicht te geven in de stand van zaken met betrekking tot de vergoeding van weesgeneesmiddelen in Nederland en geeft ons daarnaast de mogelijkheid te evalueren of het pakketbeheer weesgeneesmiddelen het gewenste effect heeft of dat dit aanpassing behoeft. Te denken valt aan inzicht in het aantal weesgeneesmiddelen dat in Nederland vergoed wordt, het aantal patiënten dat behandeld is, de macrokosten van weesgeneesmiddelen, het aantal indicatiecommissies en het aantal maal dat monitoring van weesgeneesmiddelen geleid heeft tot een subgroep van patiënten waarbij de behandeling leidt tot een (klinisch relevante) verbetering en een subgroep waarbij dit niet het geval is.’²

Het doel van de monitor weesgeneesmiddelen is om op basis van declaratiedata en interviews inzicht te geven in de inzet van niet-oncologische weesgeneesmiddelen in de Nederlandse zorgpraktijk. De monitor zal jaarlijks de ontwikkelingen in kosten en volume van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen laten zien. Ook brengt de monitor de voortgang op het gebied van de weesgeneesmiddelen-arrangementen (zoals geïntroduceerd door het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen³) in kaart. Tot slot zullen we ieder jaar extra aandacht besteden aan een selectie van middel(en).

Recentelijk is het eerste weesgeneesmiddelen-arrangement gesloten. Het gaat om het arrangement voor de toepassing van eculizumab bij de indicatie atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Dit arrangement zullen we bespreken in de volgende editie van de monitor. Voor deze editie van de monitor hebben we de middelen bij de ziekte van Pompe en Fabry geselecteerd. We beschrijven de werkwijzen rondom deze middelen, waarbij we in het bijzonder aandacht hebben voor de instrumenten die met het oog op gepast gebruik ook deel uitmaken van het weesgeneesmiddelen-arrangement (indicatiecommissie, start- en stopcriteria en het register). Bij volgende edities waarin we formele weesgeneesmiddelen-arrangementen zullen beschrijven, zal ook de effectiviteit van de middelen aan bod komen. Dit zal mogelijk zijn omdat: ‘het evalueren van het gebruik van weesgeneesmiddelen in de praktijk en de jaarlijkse vastlegging van de bevindingen aan het Zorginstituut’ een vast onderdeel vormt van deze arrangementen.

De reden dat wij extra aandacht hebben voor de weesgeneesmiddelen komt voort uit het feit dat bij deze geneesmiddelen vaak sprake is van de volgende drie zaken:

- onzekerheid over de omvang van het effect van het middel;
- onzekerheid over de instandhouding van het effect op lange termijn;
- hoge kosten per patiënt per jaar.

Genoemde redenen hebben vaak een ongunstige of zeer ongunstige kosteneffectiviteit tot gevolg, waardoor er verdringing van zorg plaatsvindt. Dit is voor het Zorginstituut de belangrijkste aanleiding om deze groep geneesmiddelen nauwgezet te monitoren.

De monitor weesgeneesmiddelen gaat net als het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen alleen in op de niet-oncologische weesgeneesmiddelen, vanwege de andere dynamiek van de oncologie.⁴

¹ Zorginstituut Nederland. Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Diemen, 2015. Rapportnr. 2015010627.

² Idem, p. 29.

³ Kort gezegd komt een weesgeneesmiddelen-arrangement neer op een set afspraken met de beroepsgroep om de (kosten)effectiviteit van een weesgeneesmiddel te optimaliseren door de kwaliteit van de zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren en de kosten te reduceren. Zie bijlage 1 voor meer informatie over waaruit een weesgeneesmiddelen-arrangement bestaat (niet te verwarren met financiële arrangementen, zoals afgesloten door het ministerie van VWS).

⁴ Zorginstituut Nederland. Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Diemen, 2015. Rapportnr. 2015010627.

1.2 Inhoud monitor weesgeneesmiddelen

In hoofdstuk 2 geven we een totaalbeeld van de ontwikkeling in kosten en volume van niet-oncologische weesgeneesmiddelen vanaf 2012 tot en met 2015. Daarna gaan we in op recente beoordelingen van weesgeneesmiddelen door het Zorginstituut en geven we een overzicht van lopende financiële arrangementen (over de middelen die we meenemen in deze monitor), zoals afgesloten door het ministerie van VWS. Tot slot bespreken we onze selectiecriteria voor verdere verdieping van weesgeneesmiddelen en geven we aan op welke weesgeneesmiddelen we op basis hiervan dieper ingaan. In hoofdstuk 3 gaan we in op het beleid van zorgverzekeraars wat betreft weesgeneesmiddelen en komen de onderwerpen nacalculatie, machtigingen en zorginkoop aan bod. In hoofdstuk 4 en in hoofdstuk 5 beschrijven we de werkwijze van de expertisecentra voor de ziekten van Pompe en Fabry, waarbij we letten op de overeenkomsten met een weesgeneesmiddelen-arrangement. In hoofdstuk 6 plaatsen we de weesgeneesmiddelen in een Europees perspectief.

1.3 Methodiek

Definitie weesgeneesmiddel

In deze monitor gaan we uit van de (niet-oncologische) geneesmiddelen die van de EMA de status weesgeneesmiddel hebben gekregen.⁵ Dit zijn er in totaal 57. Daarnaast richten we ons op niet-oncologische weesgeneesmiddelen waarvoor de periode van tien jaar marktexclusiviteit inmiddels verlopen is (17 middelen). Tevens nemen we het middel imiglucerase (Cerezyme®) op in de monitor. Dit middel nemen we mee op basis van de indicatie, namelijk Gaucher type I en III.⁶

Voor het in kaart brengen van de ontwikkelingen in de kosten en het gebruik van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen hebben we de onderstaande (data)bronnen geraadpleegd.

Interviews en vragenlijsten

We hebben door middel van interviews en vragenlijsten informatie ontvangen van de volgende partijen (in alfabetische volgorde):

- ASR
- Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten (Erasmus MC)
- DSW
- Fabry Support & informatie groep Nederland: FSIGN
- Menzis
- Multizorg VRZ
- Sphinx – Amsterdam Lysosome Center (onderdeel van het AMC)
- Spierziekten Nederland
- Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Zilveren Kruis
- Medicine Evaluation Committee (MEDEV).

GIP (Zorginstituut Nederland / GIP) voor extramurale uitgaven

In het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) verzamelt Zorginstituut Nederland systematisch gegevens over de ontwikkelingen in het gebruik van geneesmiddelen (farmaceutische zorg) en hulpmiddelen (hulpmiddelenzorg). Het betreft hier informatie over middelen die extramuraal (dat wil zeggen buiten instellingen als ziekenhuizen en verpleeghuizen) zijn verstrekt en vergoed op grond van de Zorgverzekeringswet. Deze informatie wordt door bijna alle zorgverzekeraars aan het GIP ter beschikking gesteld.

⁵ European Medicines Agency. European public assessment reports. Geraadpleegd in mei 2017, [via](#)

⁶ Dit weesgeneesmiddel is op de markt gekomen toen de EU-wetgeving rondom weesgeneesmiddelen nog niet bestond.

Het GIP doet een kwaliteitscontrole op deze gegevens en corrigeert indien nodig. Hierdoor ontstaan betrouwbare en representatieve databestanden over het geneesmiddelengebruik. Het betreft hier geneesmiddelen die zijn opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Bij de selectie van de gegevens uit GIP zijn alleen die declaraties geselecteerd waarvoor de declaratie daadwerkelijk onder de merknaam van het weesgeneesmiddel is gedaan (op basis van ZI-nummer⁷). Eventuele declaraties voor een middel met dezelfde werkzame stof maar met een andere merknaam, zijn niet meegenomen. Of het geneesmiddel daadwerkelijk voor de weesindicatie verstrekt is, kan op basis van de beschikbare gegevens niet nagegaan worden.

Zorg Prestaties en Declaraties (ZPD / Zorginstituut Nederland o.b.v. declaratiedata van zorgverzekeraars, verstrekt via Vektis) voor intramurale add-on declaraties

Via Vektis ontvangt het Zorginstituut gegevens over de bij zorgverzekeraars gedeclareerde zorg. Deze gegevens hebben we gebruikt voor het in kaart brengen van de intramuraal verstrekte weesgeneesmiddelen, waarvoor door de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) een aparte add-on prestatietitel is vastgesteld. Het betreft hier gegevens over de weesgeneesmiddelen die (voor het overgrote deel) niet (ook) opgenomen zijn in het GVS. De vulling van deze databron over de jaren 2012-2015 is nagenoeg compleet.

Bij deze gegevens moeten de volgende kanttekeningen geplaatst worden. In de tot en met 2016 geldende systematiek wordt het ZI-nummer (waarmee de merknaam van het verstrekte middel achterhaald kan worden) niet vermeld in de declaraties en is de merknaam van het gedeclareerde middel aldus niet te achterhalen; ook is de indicatie waarvoor het middel daadwerkelijk is voorgeschreven niet bekend. Vanaf 1 januari 2017 vindt declaratie plaats op basis van ZI-nummer en dient ook de indicatie waarvoor het middel verstrekt is bij declaratie vermeld te worden. De selectie van de in deze monitor opgevraagde add-on codes is gebaseerd op de werkzame stof van de weesgeneesmiddelen, eventuele vermelding van weesgeneesmiddel en bijbehorende add-on code op de 'Update conversietabel geneesmiddelen december 2016 (19 december 2016)' (NZa) en bij add-on codes voor aanspraak geldende indicaties die overeenkomen met de weesgeneesmiddelindicatie.

Niet inzichtelijk deel van intramurale uitgifte

Intramurale uitgaven van weesgeneesmiddelen die zijn opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) worden als onderdeel van een dbc-zorgproduct gedeclareerd en zijn niet inzichtelijk binnen de bij het Zorginstituut aanwezige databronnen.

Nuancering

De bedragen die in dit rapport vermeld worden zijn gebaseerd op de aanwezige gegevens in GIP en ZPD betreffende vergoede bedragen. Voor een aantal weesgeneesmiddelen geldt dat er door het ministerie van VWS een financieel arrangement is afgesloten. We geven in de totaalijst aan voor welke middelen een financieel arrangement loopt en wat de start- en einddatum is van elk arrangement. Van deze weesgeneesmiddelen geven we net als voor de andere middelen de bedragen uit de databronnen weer maar de daadwerkelijke kostenontwikkeling kunnen we niet in kaart brengen, omdat de resultaten van prijsonderhandelingen niet openbaar zijn. Wel geldt voor deze middelen dat de kosten waarschijnlijk lager zullen liggen dan weergegeven. Tot slot zijn wij bij deze monitor deels afhankelijk van de informatie die wij op hebben kunnen halen bij de interviews en vragenlijsten, wij pretenderen dan ook geen volledigheid.

⁷ De merknaam in de G-standaard (gepubliceerd door Z-Index) behorende bij het in de GIP-bestanden vermelde ZI-nummer, moet overeenkomen met de merknaam van het middel waaraan de weesgeneesmiddelstatus is toegekend.

2. Ontwikkeling van kosten en aantal patiënten

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk besteden we aandacht aan recente beoordelingen van het Zorginstituut, ontwikkelingen in kosten en aantallen op het gebied van weesgeneesmiddelen en de selectiecriteria die we hanteren voor verdere verdieping.

2.2 Weesgeneesmiddelen en recente beoordelingen van het Zorginstituut

Het Zorginstituut adviseert de minister over pakketopname van GVS geneesmiddelen. Bij geneesmiddelen die deel uitmaken van de te verzekeren prestatie medisch specialistische zorg is dat anders geregeld. Bij die middelen bepalen we risicogericht welke geneesmiddelen we beoordelen. Dit zijn er slechts enkele per jaar. Hierbij geldt dat indien een middel voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk het voor vergoeding in aanmerking komt en is het aan de zorgverzekeraars om te oordelen of een geneesmiddel hieraan voldoet.

Beoordelingen van weesgeneesmiddelen sinds het uitkomen van het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen:

- **Mei 2016:** eculizumab (Soliris®) bij de behandeling van PNH-patiënten. Advies was om dit middel niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering. Bij dit advies woog zwaar dat de fabrikant geen deugdelijke inschatting had gegeven van de kosteneffectiviteit en niet transparant was over de prijsopbouw van het geneesmiddel.⁸ In juni 2017 heeft er een herbeoordeling van alleen de kosteneffectiviteit van eculizumab bij PNH plaatsgevonden. Dit advies was eveneens negatief vanwege de zeer ongunstige kosteneffectiviteit en de verdringingseffecten die hiervan het gevolg zijn. Alleen in geval van een prijsreductie zou eculizumab bij PNH volgens het Zorginstituut in de basisverzekering opgenomen moeten blijven.⁹
- **Mei 2016:** lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). Negatief advies, vooral vanwege een slechte onderbouwing van de kosteneffectiviteit door de fabrikant. Bij de herbeoordeling van dit middel in december 2016, besteedden we enkel aandacht aan het criterium kosteneffectiviteit en was het advies opnieuw negatief.¹⁰
- **September 2016:** advies om het middel Eliglustat (Cerdelga®) niet op te nemen in het GVS, onder de door de fabrikant gevraagde prijs.¹¹
- **November 2016:** positief advies onder strikte voorwaarden over het middel eculizumab (Soliris®) bij de aandoening aHUS. De minister heeft dit advies op 22 december 2016 overgenomen. Het weesgeneesmiddelen-arrangement voor dit middel is recentelijk tot stand gekomen en er loopt een onderzoek (CUREiHUS) naar de kosteneffectiviteit van eculizumab bij aHUS, bij behandeling conform de Nederlandse richtlijn.¹²
- **Maart 2017:** conclusie dat cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) op bijlage 1A kan worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster tezamen met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®).¹³
- **April 2017:** conclusie dat migalastat (Galafold®) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de geneesmiddelen die al voor deze aandoening opgenomen zijn in het GVS. Hierdoor komt migalastat niet in aanmerking voor opname in het GVS. Zie paragraaf 4.7 voor meer informatie hierover.¹⁴
- **Juni 2017:** opnieuw geoordeeld dat het middel elosulfase alfa (Vimizim®) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierdoor mag het middel niet ten laste van de basisverzekering vergoed worden.¹⁵

8 Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij behandeling van PNH-patiënten. Diemen, 2016. Rapportnr. 2016059398.

9 Idem. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij PNH. Diemen, 2017. Rapportnr. 2017022714.

10 Idem. GVS rapport 16/08 lumacaftor / ivacaftor (Orkambi®). Diemen, 2016. Rapportnr. 2016055466.

11 Idem. GVS rapport 16/15 eliglustat (Cerdelga®). Diemen, 2016. Rapportnr. 2016110735.

12 Idem. Pakketadvies: eculizumab (Soliris®) bij behandeling van aHUS-patiënten. Diemen, 2016. Rapportnr. 2016132430.

13 Idem. GVS rapport 17/02 cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®). Rapportnr. 2017012471.

14 Idem. GVS beoordeling migalastat (Galafold®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017019397.

15 Idem. Herbeoordeling elosulfase alfa (Vimizim®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017019607.

- **September 2017:** conclusie dat hydrocortison met geregleerde afgifte (Plenadren®) op bijlage 1A kan worden geplaatst in het cluster oHozABCO V met een standaarddosering van 30 mg.¹⁶
- **Oktober 2017:** conclusie dat Idebenon (Raxone®) niet onderling vervangbaar is met enig middel in het GVS. Advies was om idebenon op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.¹⁷
- **November 2017:** advies om ataluren (Translarna®) vanwege een therapeutische minderwaarde niet op te nemen op bijlage 1B.¹⁸

Wij hebben niet vernomen van partijen dat zorgverzekeraars van andere middelen geoordeeld hebben dat deze niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

2.3

Ontwikkeling van kosten en aantallen patiënten op het gebied van weesgeneesmiddelen

Door het monitoren van ontwikkelingen van kosten en aantallen patiënten willen we een vinger aan de pols houden wat betreft onverwachte en ongewenste ontwikkelingen. Mocht op basis van de monitorcijfers blijken dat er onverwachte risico's voor de basisverzekering optreden, dan zullen we na overleg met de relevante partijen vervolgacties afspreken. Een vervolgactie kan zijn dat we een weesgeneesmiddelen-arrangement met de beroepsgroep (waarbij ook patiëntenorganisaties betrokken zullen worden) opstellen of dat we een pakketadvies uitbrengen aan de minister over het wel of niet blijven vergoeden van het betreffende middel, op basis van beoordeling van de pakketcriteria.

We hebben ook in het bijzonder aandacht voor weesgeneesmiddelen die op basis van een voorwaardelijke of een uitzonderlijke vergunning tot de markt worden toegelaten. Zie voor meer informatie over deze vergunningen, inclusief een overzicht van hoeveel weesgeneesmiddelen er op basis van een dergelijke vergunning vanaf 2008 zijn toegetreden, bijlage 2.

Welke weesgeneesmiddelen zijn opgenomen in de monitor?

Het aantal weesgeneesmiddelen op de EMA lijst komt na aftrek van de oncologische weesgeneesmiddelen neer op een totaal van 57 weesgeneesmiddelen. Deze lijst hebben wij aangevuld met niet-oncologische weesgeneesmiddelen, waarvan de periode van 10 jaar marktexclusiviteit is verlopen, voor zover wij hebben kunnen nagaan zijn dat 17 geneesmiddelen.¹⁹ Daarnaast hebben we op basis van de indicatie (Gaucher type I en III) één geneesmiddel (Imiglucerase (Cerezyme®)) meegenomen dat al voor de totstandkoming van de Europese wetgeving betreffende weesgeneesmiddelen op de markt was gekomen, namelijk in 1997. Dit komt neer op een totaal van 75 weesgeneesmiddelen. In bijlage 3 staan al deze middelen vermeld. Van 41 van deze 75 middelen hebben we op dit moment gegevens over de ontwikkeling van kosten en aantallen, zie bijlage 4. Van 34 middelen kunnen we op dit moment geen gegevens presenteren. In veruit de meeste gevallen komt dat omdat deze middelen in of na 2014 tot de markt zijn toegelaten, waardoor er dus nog geen gegevens beschikbaar zijn. Deze geneesmiddelen zullen in de volgende edities van de monitor aan bod komen.

In bijlage 4 brengen we de ontwikkeling van de kosten en het volume van de weesgeneesmiddelen in kaart over de periode 2012 – 2015. We beschikken nog niet over betrouwbare gegevens van de periode daarna. De geneesmiddelen staan in het overzicht gegroepeerd op ATC code. Dit is het classificatiesysteem van de World Health Organization. Dit systeem deelt een geneesmiddel in door aan elke werkzame stof of combinaties daarvan een eigen code toe te kennen.²⁰ Dan volgt de merknaam en vervolgens de stofnaam. Bij de categorie 'Bron' staat de E voor extramuraal (GIP) en I voor intramuraal (ZPD).

We geven per geneesmiddel per jaar aan welk bedrag er in totaal vergoed is, om hoeveel verzekerden het gaat en wat het vergoede bedrag per verzekerde is.

16 Idem. GVS rapport 17/06 hydrocortison met geregleerde afgifte (Plenadren®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017040390.

17 Idem. Beoordeling idebenon (Raxone®) bij LHON. Diemen, 2017. Rapportnr. 2017045969.

18 Idem. GVS beoordeling ataluren (Translarna). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017050075.

19 Orphanet. Ophanet: Verslagen / procedures. Geraadpleegd in mei 2017, [via](#).

20 GIPdatabank. Veelgestelde vragen. Geraadpleegd in juli 2017, [via](#).

In de tabel in bijlage 4 zijn de weesgeneesmiddelen waarover door het ministerie van VWS een financieel arrangement is afgesloten gemarkeerd. Bij deze weesgeneesmiddelen kunnen we de daadwerkelijke kostenontwikkeling niet in kaart brengen, omdat de resultaten van de prijsonderhandelingen niet openbaar zijn. Daarnaast is in dit overzicht het middel (Vimizim®) gemarkeerd, omdat dit niet meer vergoed wordt vanuit de basisverzekering.

In tabel 1 staan per jaar de totaal vergoede bedragen van weesgeneesmiddelen in miljoenen euro's weergegeven.

Tabel 1 Totale vergoeding van niet-oncologische weesgeneesmiddelen in miljoenen euro's per jaar

2012	2013	2014	2015
173	190	204	226

In tabel 2 geven we weer van welke weesgeneesmiddelen het jaarlijks vergoede bedrag boven de €10 miljoen respectievelijk €40 miljoen lag in 2015 (ondergrenzen van de risicocategorieën 'middel' en 'hoog': zie tabel 6), gesorteerd op het totaal vergoede bedrag. Tussen haakjes staat wat de rang van het geneesmiddel was in 2014. De middelen alglucosidase alfa, eculizumab en bosentan waren in beide jaren het duurst. Van alglucosidase alfa is de periode van 10 jaar markt-exclusiviteit in 2016 verlopen. Daarnaast is het voor andere middelen in principe mogelijk om de markt te betreden. De markt-exclusiviteit van eculizumab loopt nog, die van Bosentan is sinds 2012 verlopen.

Tabel 2 Middelen in risicogroepen 'hoog' en 'middel' o.b.v. totale vergoeding (* €1.000) in 2015

Rang 2015 (2014)	ATC	Merk- naam ®	Stofnaam	Datum markt- autorisatie	Datum einde 10 jaar markt- exclusiviteit	ICD 10 gebied*	Totaal vergoed	risico- groep (zie tabel 6)
1 (1)	A16AB07	Myozyme	Alglucosidase alfa	31-03-2006	31-03-2016	IV	56.390	hoog
2 (2)	L04AA25	Soliris	Eculizumab	20-06-2007		III	30.930	midden
3 (3)	C02KX01	Tracleer	Bosentan	17-05-2002	17-05-2012	IX	18.110	midden
4 (4)	H01AX01	Somavert	Pegvisomant	15-11-2002	15-11-2012	IV	13.310	midden

In tabel 3 geven we de middelen weer met een vergoed bedrag per verzekerde van meer dan €15.000 respectievelijk €50.000 in 2015 (ondergrenzen van de risicocategorieën 'middel' en 'hoog'; zie tabel 6). De duurste middelen per verzekerde waren idursulfase, galsulfase en alglucosidase alfa. Van deze drie middelen is de periode van 10 jaar markt-exclusiviteit inmiddels verlopen.

Tabel 3 Middelen in risicogroepen 'hoog' en 'middel' o.b.v. vergoeding per verzekerde (* €1.000) in 2015

Rang 2015 (2014)	ATC	Merk- naam ®	Stofnaam	Datum markt- autorisatie	Datum einde 10 jaar markt- exclusiviteit	ICD 10 gebied*	Vergoed per verz.	risico- groep (zie tabel 6)
1 (2)	A16AB09	Elaprase	Idursulfase	08-01-2007	10-01-2017	IV	618	hoog
2 (1)	A16AB08	Naglazyme	Galsulfase	26-01-2006	26-01-2016	IV	532	hoog
3 (3)	A16AB07	Myozyme	Alglucosidase alfa	31-03-2006	31-03-2016	IV	448	hoog
4 (5)	L04AA25	Soliris	Ecuzimab	20-06-2007		III	300	hoog
5 (4)	A16AB05	Aldurazyme	Laronidase	12-06-2003	12-06-2013	IV	281	hoog
6 (7)	A16AB03	Replagal	Agalsidase alfa	07-08-2001	07-08-2011	IV	204	hoog
7 (.)	A16AB12	Vimizim	Elosulfase alfa	28-04-2014		IV	180	hoog
8 (10)	A16AB04	Fabrazyme	Agalsidase bèta	07-08-2001	07-08-2011	IV	172	hoog
9 (8)	A16AB10	Vpriv	Velaglucerase alfa	26-08-2010		IV	161	hoog
10 (9)	A16AB02	Cerezyme	Imiglucerase	17-11-1997		IV	160	hoog
11 (6)	R07AX02	Kalydeco	Ivacaftor	23-07-2012		IV	141	hoog
12 (12)	A16AX06	Zavesca	Miglustat	28-01-2009		IV	121	hoog
13 (13)	A16AA05	Carbaglu	Carglumaatzuur	28-01-2003	28-01-2013	IV	98	hoog
14 (11)	N07XX08	Vyndaqel	Tafamidis	16-11-2011		IV	82	hoog
15 (14)	A16AX04	Orfadin	Nitisinone	24-02-2005	24-02-2015	IV	46	midden
16 (15)	A16AX07	Kuvan	Sapropterine	02-12-2008		IV	39	midden
17 (16)	H01AX01	Somavert	Pegvisomant	15-11-2002	15-11-2012	IV	39	midden
18 (17)	B02BX04	Nplate	Romiplostim	04-02-2009		III	31	midden
19 (23)	C02KX04	Opsumit	Macitentan	20-12-2013		IX	28	midden
20 (.)	L04AC11	Sylvant	Siltuximab	22-05-2014		II	26	midden
21 (.)	B01AX01	Defitelio	Defibrotide	18-10-2013		XI	25	midden
22 (18)	C02KX01	Tracleer	Bosentan	17-05-2002	17-05-2012	IX	25	midden
23 (19)	C02KX02	Volibris	Ambrisentan	21-04-2008		IX	24	midden
24 (27)	H01AC03	Increlex	Mecasermine	03-08-2007		IV	23	midden
25 (20)	N07XX05	Firdapse	Amifampridine	23-12-2009		VI	22	midden
26 (22)	B01AC11	Ventavis	Iloprost	18-09-2003	18-09-2013	IX	20	midden

* ICD 10 gebieden (o.b.v. op Orphanet bij middel vermelde indicatie en ICD-10 code(s)):

II Nieuwvormingen

III Ziekten van bloed en bloedvormende organen en bepaalde aandoeningen van immuunsysteem

IV Endocriene ziekten en voedings- en stofwisselingsstoornissen

VI Ziekten van zenuwstelsel

IX Ziekten van hart en vaatstelsel

X Ziekten van ademhalingsstelsel

XI Ziekten van spijsverteringsstelsel

In tabel 4 en tabel 5 geven we de start- en einddata van de verschillende financiële arrangementen weer op het gebied van niet-oncologische weesgeneesmiddelen, die tot en met het jaar 2015 zijn gesloten. Voor informatie over alle financiële arrangementen die zijn gesloten, zie de 'Voortgangsbrieven Financiële arrangementen geneesmiddelen 2017'.²¹ Het ministerie van VWS heeft aangegeven dat er een mogelijkheid is dat de afspraken na de einddatum worden verlengd.

21 VWS. Voortgangsbrieven Financiële Arrangementen geneesmiddelen 2017. Brief van 25 september 2017 (kenmerk 1234692-167894-GMT).

Tabel 4 Lopende extramurale (GVS) financiële arrangementen

Stofnaam	Merknaam ®	Datum ingang vergoeding	Datum einde arrangement
Pirfenidon	Esbriet	1 april 2014	31 december 2017
Nintedanib	Ofev	1 november 2015	31 december 2017
Ivacaftor	Kalydeco	1 juni 2015	31 december 2018

Tabel 5 Lopende financiële arrangementen intramurale (ziekenhuis) geneesmiddelen

Stofnaam	Merknaam ®	Lopend financieel arrangement sinds	Datum einde arrangement
Alglucosidase alfa	Myozyme	1 januari 2014	31 december 2019
Agalsidase alfa	Replagal	1 januari 2014	31 december 2017
Agalsidase bèta	Fabrazyme	1 januari 2014	31 december 2017

Bij GVS middelen geldt dat de datum ingang vergoeding gelijk valt met de start van het financiële arrangement. Dit omdat de minister een middel eerst moet toevoegen aan het GVS, alvorens het vergoed kan worden. Dit doet de minister pas nadat het arrangement is gesloten. Intramurale geneesmiddelen worden vergoed wanneer deze bewezen effectief zijn. Onderhandelingen vinden plaats na instroom in het pakket. Daarom spreken we in bovenstaande tabellen bij de eerste tabel van 'datum ingang vergoeding' en bij de tweede tabel van 'lopend financieel arrangement sinds'.

2.4

Selectiecriteria voor verdere verdieping

In de monitor weesgeneesmiddelen willen we jaarlijks aandacht besteden aan weesgeneesmiddelen die een groot risico vormen voor de betaalbaarheid van de basisverzekering. Deze selecteren we aan de hand van de volgende criteria:

- grote afwijking (meer of minder) ten opzichte van notificatie of budget impact analyse;
- ongunstige kosteneffectiviteit of een verwachte ongunstige kosteneffectiviteit
- de hoogte van het macrokostenbeslag in Nederland;
- de prijs per behandeling per gebruiker per jaar.

Het derde en het vierde criterium hebben we overgenomen uit de voortgangsbrief 'financiële arrangementen geneesmiddelen' van het ministerie van VWS.²² Deze brief bevat aspecten aan de hand waarvan VWS een inschatting maakt van het financiële risico dat een nieuw geneesmiddel met zich meebrengt. In de brief maakt VWS binnen deze aspecten een risicoclassificatie, deze staan in tabel 6 weergegeven.

Tabel 6 Risicoclassificatie financieel risico nieuw geneesmiddel

Kostenbeslag per jaar	
Laag	€0 - €10 mln.
Midden	€10 - €40 mln.
Hoog	>€40 mln.
Kosten per behandeling per jaar	
Laag	€0 - €15.000
Midden	€15.000 - €50.000
Hoog	>€50.000

Dit heeft geleid tot de selectie van de volgende zeven weesgeneesmiddelen:

- agalsidase alfa (Replagal®)
- agalsidase beta (Fabrazyme®)
- laronidase (Aldurazyme®)
- alglucosidase alfa (Myozyme®)

²² VWS. Financiële arrangementen geneesmiddelen. Brief van 22 juni 2015. (Kenmerk 756256-135686-GMT).

- galsulfase (Naglazyme®)
- idursulfase (Elaprase®)
- eculizumab (Soliris®).

In deze uitgave van de monitor zullen we verder ingaan op de geneesmiddelen agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) (hoofdstuk 3) en alglucosidase alfa (Myozyme®) (hoofdstuk 4). De middelen laronidase (Aldurazyme®), galsulfase (Naglazyme®), idursulfase (Elaprase®) en eculizumab (Soliris®) zullen bij de volgende monitor aan bod komen.

In tabel 7 geven we de totale vergoeding (in duizenden euro's), aantallen patiënten en vergoeding per gebruiker (in duizenden euro's), weer over de periode 2012 – 2015. Soortgelijke tabellen voor de middelen bij de ziekten van Fabry en Pompe staan in hoofdstuk 4 en 5.

Tabel 7: totale vergoeding (* €1.000), aantallen patiënten en vergoeding per gebruiker (* €1.000), periode 2012 – 2015.

ATC	merk-naam ®	stofnaam	bron	2012			2013			2014			2015		
				Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.
A16AB05	Aldurazyme	Laronidase	I	5.240	22	238	6.290	24	262	5.860	20	293	5.620	20	281
A16AB08	Naglazyme	Galsulfase	I	5.980	11	543	5.190	10	519	6.220	11	566	7.450	14	532
A16AB09	Elaprase	Idursulfase	I	5.430	10	543	7.330	13	564	7.860	14	562	8.660	14	618
L04AA25	Soliris	Ecuzumab	I	16.600	47	353	20.520	62	331	25.000	86	291	30.930	103	300

3. Zorgverzekeraars en wees-geneesmiddelen

Dit hoofdstuk gaat in op het beleid van zorgverzekeraars wat betreft weesgeneesmiddelen in het algemeen. We hebben verschillende thema's met de zorgverzekeraars besproken, de opbrengst staat hieronder weergegeven.²³

3.1 Discussie over vergoeding

We hebben zorgverzekeraars gevraagd of er weleens discussie is over de vergoeding van weesgeneesmiddelen tussen zorgverzekeraars en artsen en / of de patiënt. Dit blijkt niet het geval te zijn. Geen enkele zorgverzekeraar heeft aangegeven dat een dergelijk conflict (heeft) gespeeld, op een discussie na over een doseringsvraagstuk tussen een zorgverzekeraar en een ziekenhuis.

3.2 Nacalculatie bij add-on geneesmiddelen

Nacalculatie houdt in dat er van tevoren een inschatting wordt gemaakt van hoeveel patiënten er ongeveer gebruik zullen maken van een bepaald geneesmiddel. Als achteraf blijkt dat dit er meer waren compenseren zorgverzekeraars de ziekenhuizen hiervoor. Zo blijft het risico voor de zorgverzekeraar. Nacalculatie wordt door een groot deel van de zorgverzekeraars gedaan bij (bijna) alle weesgeneesmiddelen. Daarnaast maken de NFU en ZN sinds enkele jaren afspraken over de nacalculatie van hele dure niet-planbare zorg en in dit kader ook over zeer dure (wees)geneesmiddelen.

Volgens zorgverzekeraars is het over het algemeen bij geneesmiddelen die al langer op de markt zijn relatief eenvoudig om de inschatting van het aantal patiënten per expertisecentrum te maken. Daarom vinden zorgverzekeraars het niet nodig om altijd afspraken te maken over nacalculatie. Dit ook met het oog op de prikkel die hiervan uitgaat om binnen het budget te blijven. Bij geneesmiddelen waarover door VWS een financieel arrangement is afgesloten, vindt altijd nacalculatie plaats. Eén zorgverzekeraar heeft aangegeven nacalculatie afspraken te maken op alle add-on geneesmiddelen.

Zorgverzekeraars zijn zich ervan bewust dat er geneesmiddelen (incl. weesgeneesmiddelen) worden vergoed, terwijl die off-label zijn voorgeschreven door ziekenhuizen. Met het nieuwe registratie- en declaratiesysteem van de add-on geneesmiddelen dat per 1 januari 2017 is ingevoerd, wordt het off-label gebruik beter zichtbaar. Zorgverzekeraars duiden gezamenlijk of off-label indicaties voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Indien off-label gebruik hier aan voldoet, kunnen de kosten hiervan bij de verzekeraar worden gedeclareerd.

3.3 Machtigingen

Zorgverzekeraars maken geen gebruik van machtigingen bij de vergoeding van weesgeneesmiddelen. Wel voeren zorgverzekeraars een toetsing achteraf uit op rechtmatigheid en doelmatigheid en stellen zorgverzekeraars voorwaarden, zoals behandeling in door de beroepsgroep aangewezen expertisecentra. Deze bieden volgens zorgverzekeraars voldoende waarborg. Eén zorgverzekeraar heeft aangegeven geen controle uit te voeren, vooraf noch achteraf. De reden die door zorgverzekeraars wordt aangedragen om geen machtigingen in te stellen is dat zij risicogericht te werk willen gaan en dat uit wordt gegaan van de professionaliteit van de behandelaar. Ook willen zorgverzekeraars door geen machtigingen in te stellen administratieve lasten niet verder verzwaren.

Het aantal verzekerden dat gebruik maakt van weesgeneesmiddelen wordt door zorgverzekeraars niet scherp in de gaten gehouden. Ook hierbij geldt dat zorgverzekeraars aangeven dat dit niet past bij de risicogerichte werkwijze. Kosten worden door zorgverzekeraars op een hoger niveau gemonitord.

²³ Andere partijen, zoals de NFU en de NVZ spelen ook een rol in de zorginkoop. Hierop willen wij in een volgende editie van de monitor ingaan.

3.4 Inkoop van weesgeneesmiddelen

Alle zorgverzekeraars geven aan dat de inkoop van weesgeneesmiddelen via de desbetreffende UMC's loopt. Mogelijk met tussenkomst van een wetenschappelijke vereniging die adviseert over de aangewezen instelling voor de inkoop. Een zorgverzekeraar heeft aangegeven gedurende een periode kwaliteitscriteria op te hebben gesteld ten behoeve van de inkoop van weesgeneesmiddelen bij specifieke centra, maar dit bleek in de praktijk niet goed te werken. De weesgeneesmiddelen zitten veelal verdisconteerd in het bedrag dat de zorgverzekeraar voor de ziekenhuiszorg van alle verzekerden betaalt.

3.5 Start- en stopcriteria en kwaliteitsstandaarden waarin de toepassing van weesgeneesmiddelen wordt beschreven

Zorgverzekeraars zeggen weinig tot niet betrokken te worden bij de ontwikkeling van start- en stopcriteria, kwaliteitsstandaarden en richtlijnen. Wel geven zij aan te toetsen op het bestaan van start- en stopcriteria en vragen zij hiernaar bij de beroepsgroep.

De meeste zorgverzekeraars controleren niet of een patiënt die een weesgeneesmiddel gedurende lange tijd gebruikt, weleens is getoetst aan de stopcriteria. Dit wordt gezien als de verantwoordelijkheid van de behandelaren en niet die van de zorgverzekeraar.

In kwaliteitsstandaarden worden weesgeneesmiddelen en weesziekten vrijwel niet concreet benoemd. Er wordt eerder gewerkt met zorgpaden, behandelprotocollen, richtlijnen en start- en stopcriteria. De kwaliteitsstandaard Bijniëraandoeningen vormt hier een uitzondering op. Deze gaat (onder meer) in op het syndroom van Cushing.²⁴

3.6 Geneesmiddelen die uit het pakket gaan

Volgens zorgverzekeraars heeft het Zorginstituut met name bij weesgeneesmiddelen de taak om te beoordelen of vergoeding vanuit de basisverzekering terecht is. Door een instroomtoets door het Zorginstituut moet voorkomen worden dat er op een later moment uitstroom plaats moet vinden. Volgens zorgverzekeraars zou het nog beter zijn als de instroom van nieuwe geneesmiddelen intramuraal op dezelfde wijze zou verlopen als die van de extramurale geneesmiddelen (dat wil zeggen, met een expliciete toets vooraf).

Zorgverzekeraars vinden de situatie waarin een duur geneesmiddel instroomt in het basispakket, gebruikt wordt door patiënten maar vervolgens uit het basispakket wordt verwijderd, niet wenselijk. De zogeheten 'sluis' en de horizonscan zijn middelen die kunnen helpen om dit in de toekomst tegen te gaan. In bijlage 5 geven we een overzicht van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen uit de horizonscan die nog niet in deze monitor zijn meegenomen.

24 Zorginstituut Nederland. Kwaliteitsstandaard Bijniëraandoeningen. Geraadpleegd in augustus 2017, [via](#).

4. Ziekte van Fabry: instrumenten en kostenontwikkeling

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk besteden we aandacht aan de wijze waarop de weesgeneesmiddelen voor de ziekte van Fabry worden ingezet. Hierbij hebben we in het bijzonder gekeken naar op welke manier de instrumenten uit het weesgeneesmiddelen-arrangement (indicatiecommissie, start- en stopcriteria en het register) worden ingezet om zo het gepast gebruik van deze weesgeneesmiddelen te bevorderen. Ook gaan we in op de ervaringen van de patiëntorganisatie met deze instrumenten en de ontwikkeling in kosten en aantallen gebruikers.

4.2 Historie: de herbeoordeling

Eind 2012 heeft de voorganger van Zorginstituut Nederland, het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) geadviseerd over het wel of niet blijven vergoeden van de middelen agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry.

De herbeoordeling bestond uit een toetsing van het geneesmiddel aan de vier pakketcriteria. De bevindingen waren als volgt:

- **Noodzakelijkheid**

De grote ernst van de ziekte van Fabry maakt behandeling noodzakelijk. Voor een aantal patiënten is enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een optie, naast symptomatische behandeling. De hoge kosten van enzymtherapie, circa €200.000 per patiënt per jaar en in principe levenslang, maken het nodig deze te verzekeren.

- **Effectiviteit**

Enzymtherapie heeft een therapeutische meerwaarde boven alleen symptomatische behandeling.

- **Kosteneffectiviteit**

De incrementele kosteneffectiviteitsratio is relatief ongunstig, namelijk €3,3 miljoen per QALY. Dit wordt vooral bepaald door de hoge kosten van het geneesmiddel en het relatief beperkte effect.

- **Uitvoerbaarheid**

De totale kosten bedragen ongeveer €15 miljoen per jaar (gegevens 2010).

Naar aanleiding van de herbeoordeling adviseerde het CVZ de minister om:

- met fabrikanten te onderhandelen over een kostenreductie van het geneesmiddel;
- met de behandelaren te bespreken hoe zij de kosten per QALY kunnen verlagen door bijvoorbeeld de dosering aan te passen;
- van belanghebbende partijen te eisen dat zij een (Europees) onderzoek opzetten naar voorspellende factoren en start- en stopcriteria;
- te overwegen om een onafhankelijke commissie op te zetten die de behandelend artsen adviseert bij het starten en het stoppen van de behandeling.²⁵

Het weesgeneesmiddelen-arrangement was weliswaar later geïntroduceerd maar hieruit blijkt dat start- en stopcriteria en indicatiecommissies, naast het registreren en evalueren van data toen ook al belangrijke instrumenten waren om doelmatige inzet te bevorderen om zo de risico's voor de basisverzekering te beheersen. In de paragrafen 4.3 t/m 4.5 staan de ervaringen van het expertisecentrum en de patiëntenorganisatie met deze instrumenten weergegeven.

4.3 Indicatiecommissie

Het opzetten van een onafhankelijke commissie die de behandelend artsen adviseert bij het starten dan wel het stoppen van de behandeling was zoals gezegd een van de aanbevelingen uit het advies aan de minister. Hierop heeft de minister aangegeven dat reeds bestaande interne multidisciplinaire indicatiecommissies binnen de expertisecentra de aangewezen partijen zijn om deze rol te vervullen. In het geval

²⁵ Zorginstituut Nederland. Advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij α -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry). Diemen, 2012. Rapportnr. ZA/2012133736.

van de ziekte van Fabry is dat het Sphinx – Amsterdam Lysosome Center, dat onderdeel is van het AMC in Amsterdam. Dit centrum werkt met een indicatiecommissie voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry, met als doel een verantwoorde toepassing van deze dure geneesmiddelen.

De werkwijze van deze indicatiecommissie is als volgt. De commissie komt elke twee maanden bijeen. Hierbij is door de leden van de commissie afgesproken dat er niet meer dan vier weken mag zitten tussen aanmelding van een patiënt bij de commissie en de bijeenkomst van de commissie. Per bijeenkomst worden er ongeveer zes tot zeven patiënten besproken. Per jaar komt dit neer op circa dertig tot veertig patiënten. Hierbij worden naast nieuwe patiënten, ook patiënten besproken die overstappen naar andere middelen of mogelijk beter kunnen stoppen met medicatie. Fabry-patiënten die nog niet zijn aangewezen op behandeling worden niet besproken in de commissie. De bijeenkomsten van de indicatiecommissie worden georganiseerd door een verpleegkundige. Over het algemeen ervaart het expertisecentrum de indicatiecommissie als een meerwaarde omdat de commissie helpt bij het nemen van een weloverwogen beslissing.

De commissie bestaat uit een onafhankelijk voorzitter, het behandelteam een epidemioloog, orgaan-specialisten, een algemeen expert en een apotheker. Tijdens de bijeenkomsten worden patiënten in samenhang met de start- en stopcriteria besproken en komt de commissie tot besluiten. Mogelijk wordt in de toekomst de indicatiecommissie voor de ziekte van Fabry gecombineerd met de indicatiecommissie voor de ziekte van Gaucher. Gedacht wordt aan een vaste kern met een flexibele schil eromheen met de desbetreffende orgaanartsen, aangezien deze per indicatie sterk kunnen verschillen.

Met patiënten wordt vooraf besproken dat er mogelijk sprake is van een indicatie om te behandelen of te stoppen en dat de indicatiecommissie dit zal bespreken. Na de vergadering wordt de uitslag door de behandelend arts met de patiënt besproken. Over het algemeen kan de patiënt zich vinden in de conclusie van de indicatiecommissie en leidt deze werkwijze niet tot problemen.

De patiëntenorganisatie Fabry Support & Informatie Groep Nederland (FSIGN) heeft goede contacten met het expertisecentrum en voelt zich betrokken. FSIGN is niet vertegenwoordigd binnen de indicatiecommissie en is ook niet betrokken bij de samenstelling hiervan, maar dit vormt geen punt voor de patiëntenorganisatie. Ze zien dit niet als een taak van een patiëntenorganisatie. Wel vindt FSIGN het van belang dat de onafhankelijkheid van de commissie wordt gewaarborgd, wat volgens de patiëntenorganisatie op dit moment voldoende gebeurt.

4.4 Start- en stopcriteria

Voor de ziekte van Fabry zijn start- en stopcriteria opgesteld. Op de website van het Sphinx – Amsterdam Lysosome Center staat het behandelprotocol gepubliceerd.²⁶ In dit behandelprotocol wordt (op p. 14) voor de in Nederland geldende start- en stopcriteria verwezen naar het document: *'Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document'*.²⁷ Dit document komt voort uit een door ZonMw gesubsidieerd project van het Sphinx – Amsterdam Lysosome Center. Onderdeel van dit project was het samen met andere Europese landen met behulp van een Delphi consensusprocedure formuleren van start- en stopcriteria voor het gebruik van enzymtherapie voor Fabry.²⁸ Aan deze bijeenkomst namen 34 deskundigen deel, onder wie artsen uit verschillende Europese landen en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

Door de deelnemers van de bijeenkomst is afgesproken om idealiter elke drie tot vijf jaar de criteria opnieuw te evalueren. Volgens het Sphinx- Amsterdam Lysosome Center heeft het de voorkeur om al na drie jaar te evalueren omdat er sinds de vaststelling van de criteria veel nieuwe ontwikkelingen zijn geweest. Wel heeft het expertisecentrum om dit te kunnen blijven doen een financieringsbron nodig.

²⁶ AMC. Fabry disease. Geraadpleegd in juli 2017, [via](#).

²⁷ Biegstraaten M, Arnggrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 10:36.

²⁸ ZonMw. Ruim 10 jaar ervaring met enzymtherapie voor de ziekte van Fabry in Nederland: implementatie van kennis ten behoeve van richtlijnontwikkeling en evaluatie van weesgeneesmiddelen. Geraadpleegd in juli 2017, [via](#).

Het patiëntenperspectief werd tijdens de bijeenkomst vertegenwoordigd door de Fabry International Network en FSIGN. Beide organisaties hadden geen stemrecht maar deden wel mee aan de discussie en werden op die manier betrokken bij de opstelling van de start- en stopcriteria. De reden dat FSIGN als enige nationale patiëntenorganisatie was uitgenodigd was omdat de internationale bijeenkomst plaatsvond in Nederland en de subsidie vanuit Nederland werd verstrekt. FSIGN heeft aangegeven heel positief te zijn over de manier waarop te werk werd gegaan en de patiëntenorganisatie voelde zich gehoord. Een van de opmerkingen van FSIGN tijdens de bijeenkomst was dat patiënten die 'non-compliant' zijn, dat wil zeggen meer dan 50% van de infusen niet toedienen, dienen te stoppen met het geneesmiddel.²⁹ Volgens de patiëntenorganisatie brengen de hoge kosten van de geneesmiddelen een verantwoordelijkheid tot therapietrouw met zich mee. Dit inzicht was door de deelnemers van de bijeenkomst overgenomen als *Class I recommendation*.

4.5 Register

Het expertisecentrum verzamelt patiëntgegevens in de lysosomale database. Deze database bevat naast gegevens van patiënten met de ziekte van Fabry ook gegevens van patiënten met de ziekte van Gaucher. Daarnaast verzamelt het expertisecentrum gegevens van Niemann Pick patiënten maar dit gebeurt in een separate registratie. De gegevens van de Fabry-patiënten worden binnen het door het ZonMw gefinancierde project 'Treatment of patients with Fabry disease with agalsidase alfa and agalsidase beta: phenotypic diversity necessitates the development of individualized treatment guidelines', samen-gevoegd met gegevens van patiënten uit Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. Ook dit project wordt geleid door het Sphinx – Amsterdam Lysosome Center en is onderdeel van het ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG). Patiëntenorganisatie FSIGN was gevraagd om ideeën en voorstellen bij het opzetten van het register. Het project is gestart op 1 juni 2013 en heeft als doel *'om voor subgroepen van patiënten richtlijnen te ontwikkelen voor behandeling met enzymtherapie. Dit is van belang, omdat de effecten van behandeling waarschijnlijk individueel sterk verschillen. Door samenvoegen van gegevens uit centra in Nederland, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk kunnen subgroepen van patiënten verder onderzocht worden.'*³⁰

Deze internationale database bevat momenteel gegevens van circa 600 patiënten. Het eindverslag van dit project is eind april 2017 ingediend bij ZonMw en is positief beoordeeld. Hierna is een verspreiding- en implementatieplan gehonoreerd door ZonMw, waarbij half november dit jaar een symposium voor behandelaren en andere geïnteresseerden heeft plaatsgevonden vooraf aan de promotie van de onderzoeker van het GGG project. Op basis van de verzamelde gegevens is op het symposium een start gemaakt om opnieuw consensus te bereiken op welke wijze de start- en stopcriteria aangepast kunnen worden.

De promovendus heeft onderzoek uitgevoerd naar het natuurlijk beloop van de ziekte van Fabry, naar de factoren die bepalen of een patiënt wel of niet responsief is op enzymtherapie en of er een verschil in effectiviteit is tussen de middelen agalsidase alfa en agalsidase bèta. Ook is er een onderzoek gepubliceerd naar het natuurlijk beloop van de ziekte van Fabry.³¹ Volgens het expertisecentrum zullen de studies van de promovendus zeker aanleiding vormen tot het aanpassen van de start- en stopcriteria. De verwachting is wel dat dit even tijd nodig heeft maar waarschijnlijk in 2018 zal gebeuren.

Het expertisecentrum hecht veel waarde aan het internationale karakter van het register en hoopt te kunnen uitbreiden naar meer landen. Wel is de driejarige looptijd van de financiering van ZonMw inmiddels ten einde gekomen, wat de voortzetting mogelijk bemoeilijkt.

29 Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 10:36.

30 ZonMw. Treatment of patients with Fabry disease with agalsidase alfa and agalsidase beta: phenotypic diversity necessitates the development of individualized treatment guidelines. Geraadpleegd in juli 2017, [via](#).

31 Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical disease: a multicenter study. *Journal of the American society of nephrology*. 2017; 28: 1631 – 1641.

Naast de registers wordt vanuit het AMC ziekenhuis ook de Short Form 36 (SF-36) afgenomen. Hiermee wordt de algemene gezondheidsstatus van Fabry-patiënten gemeten. Fabry-patiënten vullen deze vragenlijst een keer per jaar in. FSIGN hecht veel belang aan de informatie die hieruit voortkomt en brengt daarom het nut van het invullen van dit formulier regelmatig onder de aandacht bij de leden.

4.6 Ontwikkeling kosten en aantallen patiënten

In tabel 8 staan de totale vergoeding (in duizenden euro's), aantallen patiënten en vergoeding per gebruiker (in duizenden euro's) weergegeven over de periode 2012-2015.

Tabel 8: totale vergoeding (* €1.000), aantallen patiënten en vergoeding per gebruiker (* €1.000), periode 2012 – 2015.

ATC	merk-naam ®	stofnaam	bron	2012			2013			2014			2015		
				Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.
A16AB03	Replagal	Agalsidase alfa	I	11.600	55	211	9.110	48	190	8.110	38	213	6.940	34	204
A16AB04	Fabrazyme	Agalsidase bèta	I	1.810	15	121	4.390	28	157	6.320	37	171	7.410	43	172
Aantal unieke verzekerden				68			70			73			74		
Aantal gestart met behandeling							4			6			5		
Aantal gestopt met behandeling				2			3			4					

Zoals uit tabel 8 blijkt daalt over de jaren heen het aantal gebruikers van agalsidase alfa en neemt het aantal gebruikers van agalsidase bèta toe. Het totaal aantal Fabry-patiënten dat behandeld wordt met deze weesgeneesmiddelen blijft vrijwel gelijk. Voor beide middelen geldt dat er een financieel arrangement is gesloten; om die reden kunnen we geen duidelijke trends afleiden uit de ontwikkeling van de macrokosten en de kosten per gebruiker, behalve dat deze waarschijnlijk lager zullen liggen dan in deze tabellen zijn opgenomen. Wel is het duidelijk dat er hoe dan ook aanzienlijke bedragen gemoeid gaan met het gebruik van de middelen. Patiëntvereniging FSIGN heeft gezegd kritische vragen te stellen aan de fabrikant over de hoge prijs van de geneesmiddelen. Dit is overigens een algemene tendens die we ook bij andere patiëntenorganisaties terugzien.

Bij de herbeoordeling van eind 2012 was de inschatting dat de kosten van beide middelen bij elkaar opgeteld circa €15 miljoen zouden bedragen. De totaal gedeclareerde bedragen zoals gepresenteerd in de tabel hierboven komen hiermee overeen.

Van de 68 in 2012 behandelde verzekerden zijn:

- 37 met agalsidase alfa behandeld
- 13 met agalsidase bèta behandeld
- 18 gestart met agalsidase alfa en overgestapt naar agalsidase bèta

In de jaren 2013, 2014 en 2015 zijn verzekerden allemaal direct gestart met agalsidase bèta.

Het expertisecentrum heeft aangegeven dat het aantal patiënten met Fabry sterk toeneemt. Dit komt doordat de diagnostiek is verbeterd en de alertheid van medisch specialisten voor de ziekte Fabry is toegenomen. Daarnaast brengt één nieuwe diagnose vaak een hele familie aan het licht. Er zijn nu ongeveer 150 patiënten met de ziekte van Fabry. Zoals hierboven te zien wordt ongeveer de helft van de patiënten op dit moment behandeld met één van beide geneesmiddelen. De verwachting is dat het aantal behandelde patiënten de komende jaren zal gaan toenemen.

Over minder dan een jaar hoopt het expertisecentrum duidelijkheid te kunnen geven over of agalsidase alfa en agalsidase bèta vergelijkbaar zijn of dat het ene middel beter werkt bij de ene subgroep van patiënten en het andere middel bij een andere subgroep. Ook moet er dan meer duidelijkheid zijn over de kosteneffectiviteit van deze behandelingen.

4.7 Huidige geneesmiddelen en toekomstige geneesmiddelen

In april dit jaar heeft het Zorginstituut het middel migalastat (Galafold®) beoordeeld. Uit het rapport komt naar voren dat migalastat een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met enzymvervangingstherapie, agalsidase alfa en agalsidase bèta en is daarom geen verzekerde zorg. Dit oordeel is gebaseerd op het feit dat onderzoeksgegevens ontbreken om met voldoende zekerheid te concluderen dat migalastat vergelijkbare gunstige effecten heeft als enzymvervangingstherapie.³² De kosten van migalastat waren ongeveer gelijk geweest aan die van de huidige therapie, namelijk circa €200.000,- per patiënt per jaar.³³ Bij het op de markt brengen van dit geneesmiddel werd dus niet geconcurrerd op het gebied van de prijs. Er loopt nog een onderzoek waar- bij migalastat gecombineerd wordt met enzymtherapie.

Daarnaast is er een nieuw enzym in ontwikkeling, pegunigalsidase alfa (PRX-102). Deze studie bevindt zich nu in fase III. Het expertisecentrum doet hoogstwaarschijnlijk mee aan dit onderzoek. Ook zitten er op de wat langere termijn nog twee substraatvervangers aan te komen.

Zowel agalsidase alfa als agalsidase bèta worden via het infuus toegediend. Voor beide middelen geldt dat ze een keer per twee weken worden toegediend, in de meeste gevallen doet de patiënt dit zelf thuis. Wel moet de patiënt daarvoor verschillende keren hebben geoefend in het ziekenhuis. Toediening neemt per keer tussen de 45 minuten en 3 uur in beslag. De precieze duur is afhankelijk van of de patiënt last heeft van allergische reacties. Wanneer dit het geval is moet het infuus langzamer ingesteld worden, waardoor de infuustijd langer wordt. Gezien de tijd die gemoeid gaat met de toediening zou patiëntenorganisatie FSIGN het een zeer positieve ontwikkeling vinden als het infuus vervangen zou kunnen worden door een orale toediening, mits die therapeutisch even goed werkt als agalsidase alfa en agalsidase bèta. Het Zorginstituut heeft bij de beoordeling van migalastat aangegeven bereid te zijn om de pakketwaardigheid van migalastat opnieuw te overwegen wanneer niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties.

4.8 Problematiek rondom vergoeding

De voorgeschreven geneesmiddelen worden volledig door alle verzekeraars op basis van nacalculatie vergoed. Wel geeft het expertisecentrum aan dat het AMC verlies heeft geleden doordat er enige jaren 6% verschil zat tussen de betaalde en de vergoede door de Nza vastgestelde prijs. Hieromtrent zegt het expertisecentrum dat: *‘bij het eventueel beëindigen van het centrale financiële arrangement, een eventuele decentrale afspraak via zorgverzekeraars zal moeten lopen om de onafhankelijkheid van het AMC te borgen. Dit dient te gebeuren met inachtneming van een adequate vergoeding voor het geïmplementeerde proces van doelmatig gebruik (bijhouden register, herziening richtlijnen, indicatiecommissie, etc.) en kosten van thuisbehandeling, die op dit moment niet gebudgetteerd zijn voor het AMC. Hierover lopen op dit moment verkennende gesprekken’.*

De problematiek rondom de kosten van de thuisbehandeling is ook naar voren gebracht door patiëntenorganisatie FSIGN. Volgens FSIGN spelen er twee problemen. Het eerste probleem is dat een deel van de patiënten de hulpmiddelen die noodzakelijk zijn voor de toediening van het geneesmiddel niet vergoed krijgt. Dit kost hen ongeveer 40 euro per thuisinfusie. Deze patiënten moeten of zelf betalen voor de hulpmiddelen, of ze moeten voor de infusie naar het ziekenhuis. In dat laatste geval kunnen de kosten voor de basisverzekering veel hoger zijn dan wanneer de patiënt het infuus thuis aanbrengt. Het tweede probleem is dat de infuusstandaarden niet worden vergoed. Deze worden daarom door de patiëntenorganisatie verstrekt.

Dit terwijl alle noodzakelijke hulpmiddelen voor het toedienen (inclusief de bijbehorende verbruiksartikelen) van een geneesmiddel in de thuissituatie onder de medisch-specialistische zorg vallen, op het moment dat het geneesmiddel ook onder de medisch-specialistische zorg valt. Daarmee dient deze zorg

³² Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling migalastat (Galafold®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017019397.

³³ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Migalastat for treating Fabry disease. Geraadpleegd in september 2017, [via](#).

dan ook vanuit de DBC betaald te worden en worden ze nu dus ten onrechte ten laste van de verzekerde gebracht.³⁴ Zoals hierboven aangegeven lopen er op dit moment verkennende gesprekken onder meer rondom de kosten van de thuisbehandeling. Het is belangrijk dat er een oplossing wordt gevonden voor het financieringsvraagstuk.

³⁴ Zorginstituut Nederland. Stroomschema afbakening te verzekeren prestaties medisch-specialistische zorg en hulpmiddelenzorg. Geraadpleegd in september 2017 [via](#) en Zorginstituut Nederland. Afbakening hulpmiddelenzorg en geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten plegen te bieden. Geraadpleegd in september 2017 [via](#)

5. Ziekte van Pompe: instrumenten en kostenontwikkeling

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we dezelfde onderwerpen als in het voorgaande hoofdstuk maar dan voor de ziekte van Pompe.

5.2 Historie: de herbeoordeling

Eind 2012 heeft het CVZ geadviseerd over het wel of niet blijven vergoeden van het middel alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de ziekte van Pompe³⁵. Ook deze beoordeling bestond uit een toetsing van het geneesmiddel aan de vier pakketcriteria. De bevindingen waren als volgt:

- **Noodzakelijkheid**
De grote ernst van de ziekte van Pompe en de hoge kosten per patiënt rechtvaardigt in beginsel behoud van het geneesmiddel in het basispakket.
- **Effectiviteit**
Enzymtherapie heeft een therapeutische meerwaarde boven best ondersteunende zorg.
- **Kosteneffectiviteit**
Bij patiënten met de klassieke vorm van Pompe ligt de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio tussen de €300.000 en €900.000 per QALY afhankelijk van de dosering. Bij patiënten met de niet klassieke vorm ligt de gemiddelde incrementele kosteneffectiviteitsratio rond de €15 miljoen per QALY. Dit wordt vooral bepaald door de hoge kosten van het geneesmiddel en het relatief beperkte effect.
- **Uitvoerbaarheid**
De totale kosten bedragen circa €44 miljoen per jaar (gegevens 2010).

Deze herbeoordeling heeft geleid tot dezelfde aanbevelingen aan de minister als de herbeoordeling over de weesgeneesmiddelen bij de ziekte van Fabry, namelijk:

- met fabrikanten te onderhandelen over een kostenreductie van het geneesmiddel;
- met de behandelaren te bespreken hoe zij de kosten per QALY kunnen verlagen door bijvoorbeeld de dosering aan te passen;
- van belanghebbende partijen te eisen dat zij een (Europees) onderzoek opzetten naar voorspellende factoren en start- en stopcriteria;
- te overwegen om een onafhankelijke commissie op te zetten die de behandelend artsen adviseert bij het starten en het stoppen van de behandeling.

Hierbij werden net als bij de ziekte van Fabry start- en stopcriteria en een indicatiecommissie al gezien als belangrijke instrumenten om doelmatige inzet te bevorderen om zo de risico's voor de basisverzekering te beheersen.

5.3 Indicatiecommissie

Het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten in het Erasmus MC is het expertisecentrum voor patiënten met de ziekte van Pompe. Sinds de registratie van alglucosidase alfa in 2006 beschikt het centrum over een indicatiecommissie voor de toepassing van het middel bij de ziekte van Pompe. Recentelijk is besloten deze indicatiecommissie samen te voegen met de indicatiecommissie die gaat over de toepassing van enzymvervangings therapie bij mucopolysaccharidose I, II en VI (en mannosidose). De scope van de indicatiecommissie is hiermee gericht op alle patiënten van het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten, die aanspraak maken op weesgeneesmiddelen. De indicatiecommissie wordt ingezet voor beslissingen over het starten of stoppen van therapie voor deze patiënten. De commissie bestaat uit leden van het multidisciplinaire team, een ethicus en een onafhankelijke externe voorzitter. Mede vanuit het oogpunt van de privacy van de patiënten is besloten om af te zien van deelname van een vertegenwoordiger van de zorgverzekeraars.

³⁵ Zorginstituut Nederland. Advies alglucosidase alfa (Myozyme) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012.

Het centrum benoemt de doelen van de indicatiecommissie als volgt:

- beoordelen of de patiënten in aanmerking komen voor enzymvervangings therapie;
- monitoren van individuele behandel effecten op basis van evaluatieparameters uit het onderzoeksprotocol;
- formuleren van behandel doelen;
- het aanscherpen van start- en stopcriteria op basis van verkregen resultaten.

De indicatiecommissie komt 3 tot 4 keer per jaar bij elkaar. Tijdens deze bijeenkomsten worden nieuwe patiënten beoordeeld op basis van start- en stopcriteria en wordt voor andere patiënten het effect van therapie beoordeeld. Wanneer er bij een baby de diagnose ziekte van Pompe wordt gesteld, is er een subgroep van de commissie die direct betrokken kan worden bij de klinische beoordeling.

Tijdens de vergaderingen van de indicatiecommissie worden nieuwe patiënten besproken en op basis van startcriteria wordt besloten of er gestart gaat worden met enzymvervangings therapie of (nog) niet. Alleen patiënten die voldoen aan de startcriteria kunnen beginnen met de behandeling. Soms kunnen zich bij een patiënt (persoonlijke) omstandigheden voordoen waardoor er ondanks een indicatie, toch niet wordt gestart. De indicatiestelling voor behandeling wordt veelal bepaald aan de hand van meerdere gestandaardiseerde follow-up assessments in de tijd en slechts zelden op een enkele meting.

Patiënten waarvan beoordeeld moet worden of ze nog steeds een indicatie hebben voor het gebruik van enzymtherapie, of dat op basis van de stopcriteria besloten moet worden om te stoppen met de medicatie, worden ook besproken in de indicatiecommissie. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij het optreden van een infusie-geassocieerde reactie of klinische achteruitgang. Daarnaast wordt het klinische beloop van patiënten besproken die al langer enzymvervangings therapie krijgen en ook patiënten die geen behandeling krijgen kunnen besproken worden.

Patiënten worden besproken aan de hand van gestandaardiseerde follow-up gegevens, die protocolair zijn verzameld in de tijd. Deze worden tijdens de vergaderingen van de indicatiecommissie gepresenteerd en bediscussieerd. Daarnaast worden er tijdens de vergaderingen ook bepaalde thema's uitgelicht. Een voorbeeld van zo'n thema is patiënten die zich niet willen conformeren aan gestandaardiseerde follow-up (dit gebeurt slechts incidenteel). Een vast terugkerend thema van de vergadering is het totaal aantal patiënten dat behandeld wordt. Naast de vergaderingen van de indicatiecommissie vindt er ook patiëntgericht multidisciplinair overleg plaats.

Bij het eerste bezoek van nieuw gediagnostiseerde patiënten aan het centrum wordt door de behandelend arts met de patiënt en/of ouders besproken dat de beslissing om wel of niet te starten met de behandeling wordt genomen in de multidisciplinaire indicatiecommissie en dat deze commissie ook het effect van de behandeling bespreekt.

Op de werkvloer wordt bepaald of er patiënten zijn, die een urgentie hebben om besproken te worden. Van alle vergaderingen worden notulen bijgehouden. Een gemiddelde indicatiecommissie vergadering duurt 2 uur. Het aantal patiënten dat jaarlijks besproken wordt varieert. Voor de ziekte van Pompe zijn in de periode 2015-2016 ongeveer 30 individuele patiënten besproken. Dit betrof nieuwe patiënten, maar ook reeds bekende patiënten. Gemiddeld groeit de patiëntenpopulatie met 2-4 patiënten per jaar, aldus het expertisecentrum. De indicatiecommissie is van mening dat het toepassen van kostbare weesgeneesmiddelen en de follow-up hiervan een gezamenlijke verantwoordelijkheid is van arts en patiënt.

De praktische organisatie van de indicatiecommissie ligt bij het secretariaat van het centrum. De agenda wordt samengesteld onder redactie van één van de neurologen die hiervoor verantwoordelijk is gemaakt. Van elke vergadering van de indicatiecommissie wordt een verslag gemaakt waarin staat welke beslissingen er zijn genomen. Dit is nog geen officiële jaarlijkse rapportage. Het is wel een van de doelstellingen dat deze er komt. De verslagen van de indicatiecommissie zijn geanonimiseerd.

Spierziekten Nederland is als lid van de International Pompe Association (IPA) betrokken geweest bij de discussies binnen het Europese Pompe Consortium (EPOC) over de indicatiecommissie. Zie voor meer informatie over het EPOC, paragraaf 5.4.

5.4 Start- en stopcriteria

Bij de implementatie van enzymvervangingstherapie in Nederland heeft de indicatiecommissie van het Erasmus MC start- en stopcriteria geformuleerd. Deze zijn vastgelegd in een door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het Erasmus MC goedgekeurd follow-up protocol. De patiëntenorganisatie Vereniging voor Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS) was betrokken bij de ontwikkeling van deze start- en stopcriteria. De start- en stopcriteria zijn gebaseerd op gestandaardiseerde follow-up gegevens vastgelegd in data registers gecombineerd met wetenschappelijke literatuur en expert opinion. De start- en stopcriteria worden regelmatig geëvalueerd binnen de indicatiecommissie en op basis van voortschrijdend inzicht aangepast.

In september 2014 is het Europese Pompe Consortium (EPOC) opgericht. Het Erasmus MC was een van de medeoprichters.³⁶ EPOC bestaat uit 43 experts op het gebied van de ziekte van Pompe, die gezamenlijk 11 Europese landen vertegenwoordigen. Recentelijk heeft het EPOC Europese richtlijnen gepubliceerd rondom het starten en stoppen van enzymvervangingstherapie voor volwassenen met de ziekte van Pompe.³⁷ Deze richtlijnen zijn gebaseerd op de laatste stand van de wetenschap. De doelstelling is om de richtlijnen die recentelijk geformuleerd zijn door EPOC eenmaal per twee jaar te evalueren. De start- en stopcriteria die het centrum hanteert zijn nagenoeg hetzelfde als die van de EPOC en worden indien nodig aangepast op de uitkomsten van het internationaal overleg.

Het expertisecentrum heeft aangegeven dat aan het informeren van patiënten door de behandelend artsen veel tijd wordt besteed, zowel als het gaat om kinderen als om volwassenen. Hiermee begint het centrum voordat de behandeling start. Zo wordt beoogd een vertrouwde basis te creëren waarin een gezamenlijke verantwoordelijkheid wordt gedragen (arts, patiënt en/of ouders) voor de behandeling, follow-up, de veiligheid en het resultaat van de behandeling. Vanuit deze vertrouwde basis worden ook moeilijke zaken zoals het niet starten van de behandeling (bijvoorbeeld bij kinderen die te ziek zijn) of het stoppen van de behandeling bespreekbaar. Tot nu toe is het expertisecentrum er altijd uitgekomen met patiënten.

Daarnaast voert het centrum onderzoek uit naar factoren die de prognose kunnen beïnvloeden. Tot dusverre zijn er geen consistente patiëntgroepen geïdentificeerd die beter of slechter reageren op de behandeling, aldus het expertisecentrum.

Spierziekten Nederland is als lid van de International Pompe Association wel betrokken bij deze onderwerpen maar als landelijke vereniging voert de patiëntenorganisatie hierover geen gesprekken met het expertisecentrum. Spierziekten Nederland heeft tot nu toe geen signalen gekregen dat patiënten het niet eens waren met het niet starten of stoppen van de behandeling. In Nederland wil de patiëntenorganisatie graag op hoofdlijnen meer betrokken zijn bij de implementatie en besluitvorming over start- en stopcriteria. Het op individueel patiëntniveau meedenken ziet Spierziekten Nederland daarentegen niet als een taak van een patiëntenorganisatie.

5.5 Registers

Alle patiënten worden zoals in paragraaf 5.4 aangegeven gevolgd aan de hand van een gestandaardiseerd protocol. Alle data worden vastgelegd in een register, ontwikkeld in het Erasmus MC. Hierin worden alle stappen in de zorg (vastgelegd in zorgpaden) voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten gedocumenteerd. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om laboratoriumuitslagen, klinische assessment door de arts, de apotheek en patiënt gerapporteerde uitkomstmaten. De data die door het expertise-

³⁶ Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar M, et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease, Naarden, The Netherlands, 26 – 28 September 2014. *Neuromuscular Disorders* 2015; 25 (8) 674 – 678.

³⁷ van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *European Journal of Neurology* 2017; 24(6) 768 – e31.

centrum verzameld zijn, zijn gebruikt voor het bestuderen van de effectiviteit van behandeling met alglucosidase alfa, waarmee ook input is geleverd voor het vergoedingsvraagstuk.³⁸ Naast de centrum specifieke registers levert het centrum een bijdrage aan door de industrie opgezette registers, als de Pompe registry, de Hunter Outcome Survey (HOS) en de Clinical Surveillance Program MPS VI (CSP).

Tevens werkt het centrum samen met de IPA in een internationale prospectieve follow-up studie, de IPA / Erasmus MC Pompe Survey. Dit is een doorlopende internationale studie waarin door middel van vragenlijsten gegevens verzameld worden van kinderen en volwassenen met de ziekte van Pompe. De database die hieraan is gekoppeld wordt beheerd door het Erasmus MC en bevat gegevens van meer dan 400 patiënten en jaarlijkse follow-up gegevens sinds 2002. Dit onderzoek heeft inmiddels meer dan tien publicaties opgeleverd in peer reviewed journals.³⁹ Daarnaast wordt voor de ziekte van Pompe binnen het European Pompe Consortium gewerkt aan *focussed data collection*. Hierbij wordt gestuurd vanuit een klinisch probleem of wetenschappelijke vraagstelling, beschikbare data van de verschillende participerende landen samengevoegd.

Spierziekten Nederland is mede initiator van de International Pompe Survey en wordt middels publicaties en presentaties geïnformeerd over de resultaten van de Survey. Spierziekten Nederland zou graag een meer frequente en uitgebreidere terugkoppeling van de resultaten en ontwikkelingen uit de Survey willen hebben. De patiëntenorganisatie wordt niet geïnformeerd door de industrie over de resultaten en ontwikkelingen uit hun Pompe registry.

5.6 Ontwikkelingen in kosten en aantallen patiënten

Tabel 9: totale vergoeding (* €1.000), aantallen patiënten en vergoeding per gebruiker (* €1.000), periode 2012 – 2015.

ATC	merk-naam ®	stofnaam	bron	2012			2013			2014			2015		
				Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.	Totaal	Aantal verz.	Per verz.
A16AB07	Myozyme	Alglucosidase alfa	I	46.560	109	427	51.360	119	432	53.800	121	445	56.390	126	448
Aantal gestart met behandeling								11			4			9	
Aantal gestopt met behandeling					1			2			4				

Bij de herbeoordeling van eind 2012 werd vermeld dat in 2009 de omzet van alglucosidase alfa €36 miljoen bedroeg en in 2010 €44 miljoen. De totaal gedeclareerde bedragen zoals gepresenteerd in de tabel hierboven vertonen een stijging van circa 20% (tussen 2012 en 2015) maar lopen niet ver uiteen met de verwachte budgetimpact. Definitieve conclusies over de kostenontwikkeling kunnen we niet trekken, aangezien over de kosten van het middel is onderhandeld.

Over de levensverwachting van patiënten met de ziekte van Pompe zegt het expertisecentrum het volgende: 'In 2016 werden de eerst behandelde patiënten wereldwijd met de klassiek infantiele vorm volwassen. Voordat de behandeling beschikbaar kwam overleden deze kinderen binnen het eerste levensjaar'.

38 Zorginstituut Nederland. Advies alglucosidase alfa (Myozyme) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012.

39 van der Meijden JC, Güngör D, Kruijsaar ME, et al. Ten year of the international Pompe survey: patients reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classical Pompe disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015. 38(3): 495 – 503.

Over de kosteneffectiviteit van behandeling met alglucosidase alfa is in december 2016 een proefschrift verschenen, waarin de kosten en kosteneffectiviteit van de behandeling met alglucosidase alfa onder de loep werden genomen.⁴⁰ In een manuscript⁴¹ dat naar aanleiding van het proefschrift is verschenen, worden de kosten per QALY voor volwassen patiënten met de ziekte van Pompe omschreven. Volgens het expertisecentrum wordt in het proefschrift en in het manuscript het volgende aangetoond:

- de behandeling van patiënten met alglucosidase alfa leidt tot een substantiële winst in overleving. De verdisconteerde winst in overleving varieerde van 1.9 – 5.4 jaar in scenario's met en zonder extrapolatie in winst na de geobserveerde periode.
- De kwaliteit van leven was significant beter voor patiënt die enzymvervangings therapie kregen. De incremental costs per QALY waren 1.8 en 3.2 miljoen voor verschillende scenario's.

Het Zorginstituut heeft niet beoordeeld in hoeverre deze analyse is uitgevoerd volgens de richtlijnen voor economische evaluaties.⁴²

Tot slot is recentelijk een manuscript waarin vijf jaar follow-up data voor volwassen patiënten met de ziekte van Pompe worden beschreven, geaccepteerd voor publicatie in *Neurology*⁴³, aldus het expertisecentrum.

5.7 Huidige geneesmiddelen en toekomstige geneesmiddelen

De 10-jarige marktexclusiviteit van alglucosidase alfa is verlopen in 2016. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat er verschillende *next generation* enzymvervangings therapieën in ontwikkeling zijn, al dan niet in combinatie met *chaperone* therapie⁴⁴. Daarvan worden op dit moment twee middelen in klinische trials getest. Recentelijk werd een klinische trial met een *next generation* enzymtherapie afgebroken. De reden waarom de trial werd afgebroken is niet openbaar gemaakt.

Daarnaast wordt er, zowel in het Erasmus MC als internationaal, gewerkt aan ontwikkelingen op het gebied van innovatieve therapie voor de ziekte van Pompe. Deze ontwikkelingen richten zich op gen-therapie en *antisense* oligonucleotiden⁴⁵. Een fase I/II AAV gentherapie studie⁴⁶ gericht op de verbetering van de functie van de ademhalingspijpen bij vijf patiënten werd recent gepubliceerd. Tenslotte geeft het centrum aan zich ook, waar mogelijk, in te zetten voor initiatieven die zich richten op het ontwikkelen en produceren van weesgeneesmiddelen op een duurzame en betaalbare wijze.

40 Publications from Erasmus University. Health Technology of Orphan Drugs, The Example of Pompe disease. Geraadpleegd in oktober 2017, via <https://repub.eur.nl/pub/94383/Tim-Kanters-Health-Technology-Assessment-of-Orphan-Drugs.pdf>. *Molecular Therapy – Nucleic Acids* 2017, 16 : 7 : 90- 100.

41 Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Molken MPMH, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. Submitted.

42 Zorginstituut Nederland. Richtlijnen voor economische evaluatie. Geraadpleegd in oktober 2017, via [via](#).

43 Long-term benefit of enzyme-replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study, Kuperus et al.

44 Chaperone-eiwitten zorgen voor stabilisatie van het enzym alfa-glucosidase, aldus het expertisecentrum.

45 Van der Wal E, Bergsma AJ, Pijnenburg JM, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Antisense Oligonucleotides promote exon inclusion and correct the common c. -32 – 13T>G; GAA splicing variant in Pompe disease.

46 Smith BK, Martin AD, Lawson LA, Venot V, Marcus J, Islam S, Shafi N, Corti M, Collins SW, Byrne BJ. Inspiratory muscle conditioning exercise and diaphragm gene therapy in Pompe disease: Clinical evidence of respiratory plasticity. *Experimental Neurology* 2017. 287 (Pt 2): 216 –224.

6. Weesgeneesmiddelen in Europees perspectief

Inleiding

In hoeverre weesgeneesmiddelen vergoed worden verschilt per Europees land. Om te onderzoeken wat de verschillen zijn in de vergoedingsstatus van de middelen bij de ziekten van Pompe en Fabry hebben we een vragenlijst uitgezet binnen de Medicine Evaluation Committee (MEDEV). De MEDEV is een informele samenwerking tussen organisaties die verantwoordelijk zijn voor de beoordeling, prijsstelling en vergoeding van geneesmiddelen uit 18 verschillende EU lidstaten en Zwitserland. Hieronder vallen nationale HTA agentschappen en zorgverzekeraars. Het Zorginstituut is een van de leden van de MEDEV. De MEDEV komt jaarlijks vijf keer bij elkaar. De overkoepelende missie van MEDEV is om op duurzame wijze medicijnen te kunnen blijven aanbieden aan verzekerden.⁴⁷

Onder de MEDEV leden hebben we gevraagd of de weesgeneesmiddelen agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase-alfa (Myozyme®) worden vergoed en of er bij deze weesgeneesmiddelen aanvullende voorwaarden gelden die raakvlakken hebben met het weesgeneesmiddelen-arrangement. Ook hebben we geïnformeerd naar het wel of niet plaatsvinden van prijsonderhandelingen. We hebben een reactie gekregen van de aangesloten organisaties uit de volgende landen: Spanje, Duitsland, Letland, Griekenland, Zwitserland, Slovenië, Tsjechië, België, het Verenigd Koninkrijk, Italië, Polen, Finland, Oostenrijk en Frankrijk.

Hieronder geven we per land de formele vergoedingsstatus weer.

Spanje

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed en er hebben prijsonderhandelingen plaatsgevonden. Er gelden geen aanvullende voorwaarden voor de vergoeding, behalve dat de middelen alleen bestemd zijn voor ziekenhuisgebruik.

Duitsland

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed en er hebben geen prijsonderhandelingen plaatsgevonden. Er gelden geen aanvullende voorwaarden voor de vergoeding.

Letland

De weesgeneesmiddelen bij de ziekte van Fabry worden hier niet vergoed. Alglucosidase-alfa bij de ziekte van Pompe, wordt voor kinderen vergoed binnen het programma Medical treatment of rare diseases for children van het Children's University Hospital in Riga.

Griekenland

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed zonder aanvullende voorwaarden en er hebben geen prijsonderhandelingen plaatsgevonden.

Zwitserland

De middelen bij de ziekte van Fabry, dat wil zeggen agalsidase alfa en agalsidase bèta, worden zonder aanvullende voorwaarden vergoed. Voor gebruik van het middel alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe, gelden bij de niet-klassieke vorm uitgebreide aanvullende voorwaarden. Deze voorwaarden luiden kort gezegd als volgt:

- enkel artsen die kunnen aantonen dat ze ervaring hebben met de behandeling van patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, of met patiënten met neuromusculaire ziekten, mogen het middel voorschrijven;

⁴⁷ MEDEV. About us. Geraadpleegd in juli 2017, [via](#).

- de indicatie voor de therapie en de hiermee samenhangende controles mogen alleen worden gedaan door neurologen van ziekenhuizen met een zogeheten neurologische 'A-kliniek' of in overleg met de Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM);
- voordat de patiënt kan starten met de behandeling moet er door de zorgverzekeraar een machtiging zijn afgegeven;
- wanneer het dossier door de aanvrager compleet wordt aangeleverd, geeft de zorgverzekeraar binnen 20 dagen uitsluitsel over het wel of niet afgeven van de machtiging. De machtiging wordt afgegeven wanneer de patiënt voldoet aan de criteria. Deze variëren van in hoeverre een patiënt beperkt is in het dagelijks functioneren, tot het geven van toestemming voor dataverzameling en het meewerken aan periodieke controles.

Na 12 maanden worden er tests afgenomen om het effect te meten en moet er voor de verlenging van de behandeling een nieuwe aanvraag ingediend worden bij de zorgverzekeraar. Bij het bepalen van het geven van wel of geen verlenging wordt onder meer gekeken naar spierkracht en longfunctionaliteit.

Slovenië

Voor alle drie de weesgeneesmiddelen geldt dat ze worden vergoed en dat er prijsonderhandelingen hebben plaatsgevonden. Er gelden geen aanvullende voorwaarden.

Tsjechië

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed. Er hebben geen prijsonderhandelingen plaatsgevonden. De aanvullende voorwaarde die geldt voor de vergoeding van de geneesmiddelen is dat ze alleen vergoed worden indien voorgeschreven door een centrum dat gepast gebruik en het hoogste professionele niveau garandeert. Deze centra hebben ook de contracten met de ziekenfondsen.

België

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed onder uitgebreide aanvullende voorwaarden.

Aanvullende voorwaarden voor vergoeding van alglucosidase-alfa bij de ziekte van Pompe:

Voor de vergoeding van deze middelen is vooraf toestemming nodig. Hiervoor dient de behandelend arts een gemotiveerde aanvraag in bij het ziekenfonds, waarbij de patiënt is aangesloten. De behandelend arts moet verbonden zijn aan een centrum dat gespecialiseerd is in het ziektebeeld. De aanvraag wordt door het ziekenfonds doorgestuurd naar de indicatiecommissie binnen het Rijksinstituut (RIZIV) die hierover gaat (het RIZIV heeft meer dan 40 indicatiecommissies). De indicatiecommissie geeft het resultaat van de beoordeling door aan het ziekenfonds. Tot slot stelt het ziekenfonds de patiënt op de hoogte van het resultaat van de beoordeling.

Na 12 maanden dient de behandelend arts een aanvraag in voor de verlenging van de behandeling. In deze aanvraag gaat de arts in op de doeltreffendheid van de behandeling, de basis hiervan vormt de door het ziekenfonds voorgeschreven zesmaandelijke evaluatie. Een van de elementen van de evaluatie is een meting van de spierkracht op basis van de BAYLEY schaal of de PEDI schaal. Onvoldoende therapietrouw of afwezigheid van een gunstig effect op de spier- en / of de ademhalingsfunctie in de late vormen van de ziekte, na 12 maanden behandeling zijn redenen voor het stopzetten van de vergoeding. Telkens na het verstrijken van de periode van 12 maanden is een nieuwe aanvraag bij het ziekenfonds voor de voortzetting van de behandeling nodig.

Aanvullende voorwaarden voor vergoeding van agalsidase alfa en agalsidase beta bij de ziekte van Fabry:

De aanvullende voorwaarden voor de vergoeding van deze weesgeneesmiddelen lijken veel op die voor de vergoeding van alglucosidase-alfa bij de ziekte van Pompe. Ook bij dit weesgeneesmiddel dient vooraf toestemming voor vergoeding ingediend te worden bij het ziekenfonds en wordt de aanvraag beoordeeld door een indicatiecommissie van het RIZIV. Ook in dit geval moet de aanvraag ingediend zijn door de behandelend arts, die verbonden is aan een in de ziekte gespecialiseerd centrum. Eveneens is er voor de verlenging van de vergoeding om de 12 maanden een nieuwe aanvraag nodig. Een verschil met

de vergoeding van alglucosidase-alfa bij de ziekte van Pompe is dat de redenen voor het stopzetten van de behandeling minder expliciet staan vermeld in de voorwaarden. België heeft in de jaren 2003 en 2004 over de middelen onderhandeld, wat heeft geresulteerd in een korting van circa 5% van de vraagprijs van de fabrikant.

Het Verenigd Koninkrijk

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed. Er hebben geen prijsonderhandelingen plaatsgevonden over deze weesgeneesmiddelen specifiek, wel vallen ze binnen de zogeheten *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS)⁴⁸ wat heeft geresulteerd in een prijsverlaging. Er gelden geen aanvullende voorwaarden.

Italië

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed. Italië voert prijsonderhandelingen over alle (wees) geneesmiddelen. De bedongen korting wat betreft het middel alglucosidase alfa is niet-confidentieel en bedraagt 2,727%. Er gelden geen aanvullende voorwaarden, behalve dat de middelen alleen bestemd zijn voor ziekenhuisgebruik.

Polen

Alle drie de weesgeneesmiddelen worden vergoed. Wel vallen ze onder een speciaal programma waarbinnen het gebruikt strikt wordt gecontroleerd door het Poolse National Health Fund. Polen voert prijsonderhandelingen uit over alle (wees)geneesmiddelen.

Finland

Alglucosidase-alfa bij de ziekte van Pompe wordt niet vergoed. Bij de middelen bij de ziekte van Fabry geldt er ofwel een gedeeltelijke vergoeding van 40%, ofwel een volledige vergoeding van 100%. Of de patiënt aanspraak maakt op gedeeltelijke of volledige vergoeding wordt bepaald aan de hand van de verklaring van de arts. De gelimiteerde vergoeding kan worden toegekend bij patiënten bij wie de arts de diagnose van de ziekte van Fabry heeft vastgesteld. De volledige vergoeding kan worden toegekend bij patiënten bij wie de diagnose van de ziekte van Fabry is vastgesteld en er daarnaast ook sprake is van aangeboren afwijkingen in het metabolisme. Finland heeft geen prijsonderhandelingen gevoerd.

Oostenrijk

In Oostenrijk worden alle drie de weesgeneesmiddelen vergoed. Voor de middelen agalsidase alfa en agalsidase bèta gelden de voorwaarden uit de zogeheten *Erstattungskodex*⁴⁹. Hierin staat onder meer beschreven dat het eerste recept uitgeschreven dient te worden vanuit een in erfelijke stofwisselingsziekten gespecialiseerd centrum of door een arts die ervaring heeft op het gebied van erfelijke stofwisselingsziekten. De arts die het geneesmiddel heeft voorgeschreven behoort vervolgens elke 6 maanden controles uit te voeren. Ook voor alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe gelden bijzondere voorwaarden. Oostenrijk heeft prijsonderhandelingen uitgevoerd voor de middelen bij de ziekte van Fabry. Mogelijk hebben er vertrouwelijke prijsonderhandelingen plaatsgevonden over alglucosidase alfa maar dat is niet bekend.

Frankrijk

De eerste keer dat een Fabry-patiënt agalsidase alfa voorgeschreven krijgt moet deze beslissing gevalideerd worden door een gespecialiseerd centrum. De follow-up van de patiënt moet vervolgens ook door het gespecialiseerde centrum worden gedaan. Gedurende de eerste 3 maanden moet er elke 2 weken een check worden gedaan. Vervolgens gedurende een jaar om de 6 maanden. En daarna een keer per jaar. Voor het middel alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe gelden deze eisen ook. We hebben geen informatie over de vergoedingsstatus van agalsidase bèta in Frankrijk. Ook is niet bekend of Frankrijk heeft onderhandeld over deze weesgeneesmiddelen.

48 ABPI. Understanding the Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS). Geraadpleegd in augustus 2017, [via](#).

49 Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Geraadpleegd in augustus 2017, [via](#).

7. Conclusie

Het doel van de monitor weesgeneesmiddelen is om op basis van declaratiedata en interviews inzicht te geven in de inzet van niet-oncologische weesgeneesmiddelen in de Nederlandse zorgpraktijk. De monitor zal jaarlijks de ontwikkelingen in kosten en volume van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen laten zien. Ook brengt de monitor de voortgang op het gebied van de weesgeneesmiddelen-arrangementen (zoals geïntroduceerd door het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen) in kaart. Tot slot zullen we ieder jaar extra aandacht besteden aan een selectie van middel(en). Dit monitorrapport is het eerste van de jaarlijks terugkerende reeks en is aangekondigd in het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van oktober 2015.

De reden dat wij extra aandacht hebben voor de weesgeneesmiddelen komt voort uit het feit dat bij deze geneesmiddelen vaak sprake is van onzekerheid over de omvang van het effect van het middel, onzekerheid over de instandhouding van het effect op lange termijn en tot slot, hoge kosten per patiënt per jaar. Dit alles heeft veelal tot gevolg, een ongunstige of zeer ongunstige kosteneffectiviteit.

Het totale vergoede bedrag van de niet-oncologische weesgeneesmiddelen vertoont een constante stijging. Een logisch gevolg hiervan is dat er steeds meer aandacht uitgaat naar kosteneffectiviteit. Ook patiëntenorganisaties hebben steeds meer aandacht voor het kostenaspect van geneesmiddelen. Patiëntenorganisatie FSIGN heeft hier bijvoorbeeld kritische vragen over gesteld aan de industrie. Vanuit het ministerie van VWS zijn er stappen gezet om internationaal de discussie te starten over de prijs van dure geneesmiddelen. Gezien de aanzienlijke bedragen die gemoeid gaan met deze geneesmiddelen is het belangrijk dat fabrikanten transparanter gaan communiceren over de totstandkoming van hun prijzen.

Wij richtten ons in de monitor op de 57 niet-oncologische weesgeneesmiddelen die op 4 mei 2017 bij de EMA geregistreerd waren, op 17 niet-oncologische weesgeneesmiddelen waarvoor de periode van 10 jaar marktexclusiviteit inmiddels verlopen is en op één middel zonder weesgeneesmiddelstatus maar met indicatie Gaucher type I en III. Uit het totaaloverzicht blijkt dat de kosten en aantallen niet-oncologische weesgeneesmiddelen de afgelopen jaren zijn gestegen. De kosten zijn met 31% gestegen tussen 2012 en 2015: van €173 miljoen naar €226 miljoen. Het aantal patiënten dat gebruik maakt van een weesgeneesmiddel neemt eveneens toe.

Bij 12 weesgeneesmiddelen bedroeg in 2015 het vergoede bedrag per verzekerde per jaar tussen de €15.000 en de €50.000. Bij 14 weesgeneesmiddelen bedroeg in 2015 het vergoede bedrag per verzekerde per jaar meer dan €50.000. Het middel idursulfase (Elaprase®) is met €618.000 per patiënt per jaar het duurste. Bij 3 middelen bedroeg het jaarlijkse totaalbedrag dat vergoed werd in 2015 tussen de €10 miljoen en de €40 miljoen. De vergoeding van het middel alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de ziekte van Pompe bedroeg in 2015 meer dan €40 miljoen, namelijk €56 miljoen. In 2015 hadden er in totaal 67 weesgeneesmiddelen een marktautorisatie.

Hierbij moet vermeld worden dat door VWS over een aantal middelen dat opgenomen is in de monitor een financieel arrangement is afgesloten. Hierbij gaat het om de volgende middelen: pirfenidon (Esbriet®), nintedanib (ofev®), ivacaftor (Kalydeco®), alglucosidase alfa (Myozyme®), agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®). Van deze weesgeneesmiddelen geven we de bedragen uit de databronnen weer maar de daadwerkelijke kostenontwikkeling van deze middelen kunnen we niet in kaart brengen, omdat de resultaten van prijsonderhandelingen niet openbaar zijn. De groei zal in werkelijkheid dus lager liggen maar hoeveel precies is onbekend.

De periode van tien jaar marktexclusiviteit is een van de financiële stimuleringsmaatregelen voor weesgeneesmiddelen. Tijdens deze periode kunnen in principe concurrerende vergelijkbare middelen niet op de markt worden gebracht. Daarna is concurrentie wel mogelijk. De marktexclusiviteit van de middelen agalsidase alfa en agalsidase bèta zijn reeds verlopen in 2011. In april dit jaar heeft het Zorginstituut migalstat (Galafold®) beoordeeld, maar is tot de conclusie gekomen dat dit middel een therapeutische

minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met enzymvervangingstherapie. De kosten waren met ongeveer €200.000 per patiënt per jaar nagenoeg gelijk geweest, dus er kan bij dit middel niet gesproken worden van concurrentie op prijs.

Er kan dus gezegd worden dat er maar weinig concurrentie op gang komt op het gebied van de middelen bij de ziekte van Fabry. Ook bij andere weesgeneesmiddelen valt op dat na verloop van de 10-jarige marktexclusiviteit de vergoeding per verzekerde per jaar niet (significant) daalt. Onze aanbeveling aan het ministerie van VWS is om bij prijsonderhandelingen rekening te houden met de mogelijkheid dat er na het aflopen van de 10-jarige periode van marktexclusiviteit weinig tot geen concurrentie op gang komt. We zullen hieraan bij volgende edities van de monitor ook aandacht besteden. Gezien de hoge kosten die gemoeid gaan met weesgeneesmiddelen is het daarnaast van belang dat zorgverzekeraars aandacht blijven houden voor gepast gebruik en het wel of niet aanwezig zijn van start- en stopcriteria.

We hebben in deze monitor ook de manier van werken van het Sphinx – Amsterdam Lysosome Center (AMC ziekenhuis) en het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten (Erasmus MC) geschetst. De manier van werken van deze expertisecentra is ingezet voordat het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen is uitgekomen, desondanks bieden deze de expertisecentra een voorbeeld voor toekomstige weesgeneesmiddelen-arrangementen. Onze aanbeveling aan de betrokken expertisecentra is om gezien de hoge kosten die gemoeid gaan met de weesgeneesmiddelen waarmee zij hun patiënten behandelen, aandacht te blijven houden voor start- en stopcriteria en verschillen tussen groepen patiënten. Instrumenten uit weesgeneesmiddelen-arrangement zijn gericht op het bevorderen van kwaliteit van zorg maar zeker ook gepast gebruik van zorg. Daarnaast bevelen we het Centrum voor lysosomale en metabole ziekten aan om meer aandacht te hebben voor participatie van patiëntorganisaties.

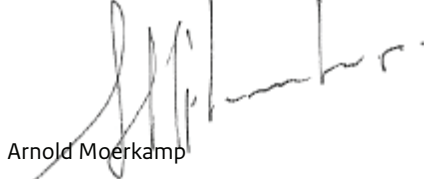
Door zowel zorgverzekeraars als artsen is aangegeven dat de situatie waarin een patiënt moet stoppen met een middel na een negatieve pakketbeoordeling die pas plaatsvindt na een aanvankelijke instroom, voor alle partijen, niet prettig werkt. Instrumenten als de horizonscan, de sluis en beoordeling van vergoedingsvraagstukken door zorgverzekeraars moeten dergelijke situaties helpen tegen te gaan. Vanuit zorgverzekeraars is in deze context aangegeven dat het nog beter zijn als de instroom van nieuwe intramurale geneesmiddelen op dezelfde wijze zou verlopen als die van de extramurale geneesmiddelen.

Tevens zijn we ingegaan op de voorwaardelijke en de uitzonderlijke vergunningen van de EMA. Gezien de bijzondere aard van deze vergunningen, is het van belang dat deze na toetreding tot de Nederlandse markt in de gaten gehouden worden, ook bij pakketbeoordelingen. We hebben in een overzicht aangegeven hoeveel weesgeneesmiddelen er op basis van een voorwaardelijke of een uitzonderlijke vergunning zijn togetreden tot de markt.

We zijn geëindigd met het bespreken van de vergoedingsstatus van de weesgeneesmiddelen bij de ziekten van Pompe en Fabry in een Europese context. In Duitsland worden bijvoorbeeld alle drie de middelen vergoed zonder aanvullende voorwaarden en zijn er geen prijsonderhandelingen geweest. In België daarentegen gelden er zeer uitgebreide aanvullende voorwaarden, waarbij periodiek verlenging aangevraagd moet worden bij het ziekenfonds en is er onderhandeld met de fabrikant. Wat vooral opvalt is dat er veel verschillen tussen landen zijn in de manier waarop zij de vergoedingsstatus hebben georganiseerd.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur



Arnold Moerkamp

Literatuur

Artikelen

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 10:36.

Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical disease: a multicenter study. *Journal of the American society of nephrology*. 2017, 28: 1631 – 1641.

Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar M, et al. 20th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease, Naarden, The Netherlands, 26 – 28 September 2014. *Neuromuscular Disorders* 2015. 25 (8) 674 – 678.

van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *European Journal of Neurology* 2017. 24(6) 768 – e31.

van der Meijden JC, Güngör D, Kruijshaar ME, et al. Ten year of the international Pompe survey: patients reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classical Pompe disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015. 38(3): 495 – 503.

Publications from Erasmus University. Health Technology of Orphan Drugs, The Example of Pompe disease. Geraadpleegd in oktober 2017, via <https://repub.eur.nl/pub/94383/Tim-Kanters-Health-Technology-Assessment-of-Orphan-Drugs.pdf>. *Molecular Therapy – Nucleic Acids* 2017, 16 : 7 : 90- 100.

Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Molken MPMH, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. Submitted.

Smith BK, Martin AD, Lawson LA, Venot V, Marcus J, Islam S, Shafi N, Corti M, Collins SW, Byrne BJ. Inspiratory muscle conditioning exercise and diaphragm gene therapy in Pompe disease: Clinical evidence of respiratory plasticity. *Experimental Neurology* 2017. 287 (Pt 2): 216 -224.

Rapporten

Zorginstituut Nederland. Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Diemen, 2015. Rapportnr. 2015010627.

Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris ®) bij behandeling van PNH-patiënten. Diemen, 2016. Rapportnr. 2016059398.

Zorginstituut Nederland. GVS rapport 16/08 lumacaftor / ivacaftor (Orkambi ®). Diemen, 2016. Rapportnr. 2016055466.

Zorginstituut Nederland. GVS rapport 16/15 eliglustat (Cerdelga ®). Diemen, 2016. Rapportnr. 2016110735.

Zorginstituut Nederland. Pakketadvies: eculizumab (Soliris ®) bij behandeling van aHUS-patiënten. Diemen, 2016. Rapportnr. 2016132430.

Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling migalastat (Galafold ®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017019397.

Zorginstituut Nederland. Herbeoordeling elosulfase alfa (Vimizim ®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017019607

Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris ®) bij PNH. Diemen, 2017. Rapportnr. 2017022714.

Zorginstituut Nederland. GVS rapport 17/02 cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®). Rapportnr. 2017012471.

Zorginstituut Nederland. Advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij α -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry). Diemen, 2012. Rapportnr. ZA/2012133736.

Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling migalastat (Galafold®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017019397.

Zorginstituut Nederland. Advies alglucosidase alfa (Myozyme) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012.

Zorginstituut Nederland. Beoordeling idebenon (Raxone®) bij LHON. Diemen, 2017. Rapportnr. 2017045969.

Zorginstituut Nederland. GVS rapport 17/06 hydrocortison met geregleerde afgifte (Plenadren®). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017040390.

Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling ataluren (Translarna). Diemen, 2017. Rapportnr. 2017050075.

Websites

Zorginstituut Nederland. https://www.gipdatabank.nl/infopagina.asp?naam=faq&bijlage=faq_ATC#ATC, geraadpleegd in juli 2017.

Zorginzicht. Kwaliteitsstandaard Bijnierandoeningen. Geraadpleegd in augustus 2017 via <https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/bijnierziekten/Paginas/Home.aspx>.

Sphinx – Amsterdam Lysosome Center. Fabry disease. Geraadpleegd in juli 2017 via <https://www.amc.nl/web/Research/Overview/Major-projects-and-collaborations/Sphinx/Sphinx/Diseases/Fabry-disease-1.htm>.

ZonMw. Ruim 10 jaar ervaring met enzymtherapie voor de ziekte van Fabry in Nederland: implementatie van kennis ten behoeve van richtlijnontwikkeling en evaluatie van weesgeneesmiddelen. Geraadpleegd in juli 2017 via <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/doelmatigheidsonderzoek-farmacotherapie/ruim-10-jaar-ervaring-met-enzymtherapie-voor-de-ziekte-van-fabry-in-nederland-implementatie-van-ken-verslagen/>.

MEDEV. About us. Geraadpleegd in juli 2017 via <https://medev-com.eu/>.

ABPI. Understanding the Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS). Geraadpleegd in augustus 2017, via <http://www.abpi.org.uk/our-work/commercial/pprs/Pages/default.aspx>.

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Geraadpleegd in augustus 2017 via <http://www.hauptverband.at/portal27/hvbportal/content/contentWindow?content-tid=10007.693800&action=2&viewmode=content>.

Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14(8) of regulation (EC) No 726/2004. Geraadpleegd in augustus 2017 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf.

Zorginstituut Nederland. Horizonscan geneesmiddelen. Geraadpleegd in juli 2017 via <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/>.

European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=orphan, geraadpleegd in mei 2017.

Orphanet. List of medicinal products for rare diseases in Europe (april 2017). http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=NL, geraadpleegd mei 2017.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/final-evaluation-determination-document>. Geraadpleegd op 28 september 2017.

Zorginstituut Nederland. Stroomschema afbakening te verzekeren prestaties medisch-specialistische zorg en hulpmiddelenzorg. Geraadpleegd in september via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2012/11/22/stroomschema-afbakening-te-verzekeren-prestaties-medisch-specialistische-zorg-en-hulpmiddelenzorg>.

Zorginstituut Nederland. Afbakening hulpmiddelenzorg en geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten plegen te bieden. Geraadpleegd in september via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2009/08/25/afbakening-hulpmiddelenzorg-en-geneeskundige-zorg-zoals-medisch-specialisten-die-plegen-te-bieden>

Publications from Erasmus University. Health Technology of Orphan Drugs, The Example of Pompe disease. Geraadpleegd in oktober 2017, via <https://repub.eur.nl/pub/94383/Tim-Kanters-Health-Technology-Assessment-of-Orphan-Drugs.pdf>.

Zorginstituut Nederland. Richtlijnen voor economische evaluatie. Geraadpleegd in oktober 2017 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg> in oktober 2017

Wetgeving

- Verordening nr. 141/2000
- Richtlijn 2001/83/EG
- Verordening (EG) nr. 726/2004
- Verordening (EG) Nr. 507/2006
- Verordening (EG) Nr. 507/2006

Overige bronnen

VWS. Financiële arrangementen geneesmiddelen. Brief van 22 juni 2015. (Kenmerk 756256-135686-GMT).

Bijlage 1 Samenvatting pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Samenvatting

Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor de behandeling van zeldzame tot zeer zeldzame aandoeningen met een vaak progressief, sterk invaliderend en/of levensbedreigend karakter. Voor patiënten die lijden aan zeldzame aandoeningen is de toegang tot effectieve weesgeneesmiddelen van groot belang. Echter, doordat er steeds meer weesgeneesmiddelen op de markt komen, tegen vaak (exorbitant) hoge prijzen, komen de toegankelijkheid en betaalbaarheid ervan onder druk te staan. Daarbij komt dat op het moment van toelating tot de markt niet altijd duidelijk is hoe groot het effect is, of de grootte van het effect klinisch relevant is en welke groep patiënten er het meeste baat bij heeft. Door het kleine aantal patiënten zijn gegevens hierover doorgaans beperkt beschikbaar en de onderbouwing van de (kosten)effectiviteit vaak minimaal. Vanwege de doorgaans zeer hoge kosten per patiënt is de kans op een ongunstige kosteneffectiviteit van de behandeling bij voorbaat groot.

Het Zorginstituut is van mening dat er bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen geen principiële redenen zijn om af te wijken van de toepassing van de pakketprincipes (inclusief de geldende referentiewaarden voor kosteneffectiviteit). De huidige beoordelingssystematiek voor de beoordeling van de pakketprincipes biedt goede aanknopingspunten om weesgeneesmiddelen op een consistente en goede manier te beoordelen.

Binnen de geneesmiddelen vormen de weesgeneesmiddelen een bijzondere categorie. Sinds 1999 worden fabrikanten vanuit de EU financieel gestimuleerd om weesgeneesmiddelen te ontwikkelen. Deze speciale status voor weesgeneesmiddelen heeft naast gewenste effecten (toename van het aantal weesgeneesmiddelen) ook geleid tot ongewenste effecten. Vanwege de vaak hoge prijzen en ondoorzichtige prijsstelling van weesgeneesmiddelen, het beperkte budget voor de gezondheidszorg en het potentiële verdringingseffect is het Zorginstituut van mening dat een ongunstige kosteneffectiviteit niet langer zonder meer verdedigbaar is.

Weging van de pakketprincipes kan leiden tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. De vaak ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen leidt echter niet per definitie tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. Er kunnen argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren. Voorbeelden van argumenten die een rol bij deze afweging spelen zijn of het geneesmiddel het enige geneesmiddel voor de doelgroep is, de mate waarin de kwaliteit van leven verbetert en of er voldoende vertrouwen bestaat dat de kosteneffectiviteit te verbeteren is.

Als we na weging van de pakketprincipes tot de conclusie komen dat het wenselijk is een weesgeneesmiddel toe te laten tot de basisverzekering, is het van belang dit op een verantwoorde wijze te doen. Om de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen te waarborgen, de doelmatige inzet ervan te bevorderen en zo de risico's voor de basisverzekering te beheersen, introduceert het Zorginstituut het zogeheten weesgeneesmiddelen-arrangement. Dit is een set afspraken met de beroepsgroep om de (kosten)effectiviteit van deze middelen te optimaliseren door de kwaliteit van zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren en de kosten te reduceren. Deze set van afspraken is een voorwaarde voor toelating tot de basisverzekering. Een weesgeneesmiddelen-arrangement bestaat uit:

- het instellen van een indicatiecommissie, belast met het adviseren over het starten dan wel stoppen van een behandeling met een weesgeneesmiddel bij een individuele patiënt.
- de (door)ontwikkeling van start- en stopcriteria.
- het opzetten van of aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register.

Wij vinden het van belang dat expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:

- verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk, bijvoorbeeld voor het formuleren van starten stopcriteria en het optimaliseren van de dosering;
- het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk.

Het is de verantwoordelijkheid van de betrokken partijen om op een goede en verantwoorde manier invulling en uitvoering te geven aan deze instrumenten. Wij betrekken deze partijen dan ook in een vroeg stadium bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen, zodat zij hun mening kunnen geven over de te hanteren uitgangspunten en de invulling van het bijbehorende arrangement.

In een jaarlijks te verschijnen monitor weesgeneesmiddelen geeft het Zorginstituut een totaaloverzicht van de stand van zaken van de vergoeding van weesgeneesmiddelen en de bijbehorende arrangementen.

Bijlage 2 De EMA en de voorwaardelijke en de uitzonderlijke vergunningen

De European Medicines Agency (EMA) kan in sommige gevallen een geneesmiddel toelaten met een voorwaardelijke of een uitzonderlijke vergunning. Hieronder staan deze vergunningen verder toegelicht.

Voorwaardelijke vergunningen

Voorwaardelijke vergunningen worden verleend voordat alle gegevens beschikbaar zijn. De vergunning is een jaar geldig en kan vervolgens jaarlijks worden verlengd. De houder van de vergunning moet in ruil daarvoor zorgen voor meer data. Hiervoor moeten lopende studies worden voltooid of er moeten nieuwe studies worden gestart. Deze moeten vervolgens bevestigen dat de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's.

Nadat de EMA meer data heeft ontvangen kan de vergunning omgezet worden in een vergunning voor 5 jaar. Hierna is een onbeperkte vergunning mogelijk. De voorwaardelijke vergunning kan ook bij een weesgeneesmiddel worden verstrekt. De voorwaardelijke vergunning wordt verleend wanneer het comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ('het comité') vaststelt dat, ondanks dat er geen volledige klinische gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel zijn verstrekt, aan het volgende is voldaan:

- de afweging van de voordelen en risico's van het geneesmiddel op dat moment positief is;
- het waarschijnlijk is dat de aanvrager die volledige klinische gegevens kan verstrekken;
- er wordt voorzien in een onvervulde medische behoeften;
- de voordelen voor de volksgezondheid van de onmiddellijke beschikbaarheid van het geneesmiddel op de markt zijn groter dan het risico dat verbonden is aan het feit dat nog aanvullende gegevens moeten worden verstrekt.

De voorwaardelijke aard van de vergunning van het geneesmiddel moet vermeld worden in de bijsluiter van het product, zodat patiënten en beroepsbeoefenaren hiervan op de hoogte zijn.⁵⁰

Uitzonderlijke vergunningen

Bij de uitzonderlijke vergunningen zal in de regel nooit een volledig dossier kunnen worden samengesteld. Hier ligt ook het voornaamste verschil met de voorwaardelijke vergunningen, deze moeten zodra de ontbrekende gegevens zijn verstrekt vervangen kunnen worden door een niet-voorwaardelijke vergunning, waaraan geen specifieke verplichtingen worden verbonden.

De uitzonderlijke vergunning wordt afgegeven mits er door de aanvrager bepaalde procedures worden ingevoerd, vooral gericht op de veiligheid van het geneesmiddel, de melding van incidenten aan bevoegde autoriteiten en het naar aanleiding hiervan treffen van maatregelen. Deze vergunning kan alleen worden verleend wanneer sprake is van een van de volgende situaties:

- De indicaties waarvoor het geneesmiddel is bedoeld zo zelden voorkomen dat van de aanvrager redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt (het hebben van de status weesgeneesmiddel in de EU, betekent niet automatisch dat hiervan sprake is) ⁵¹;
- volledige gegevens kunnen vanwege de stand van de medische kennis van dat moment nog niet worden verstrekt;
- het verzamelen van informatie in zou druisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek.

50 Verordening (EG) Nr. 507/2006 6(1)), Verordening (EG) nr. 726/2004, artikel 14(7), Richtlijn 2001/83/EG.

51 Verordening (EG) nr. 726/2004. ((Verordening (EG) Nr. 507/2006, Richtlijn 2001/83/EG en EMA. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14(8) of regulation (EC) No 726/2004. Geraadpleegd in augustus 2017, [via](#), p. 4, p.7

Daarnaast kunnen er ook de volgende voorwaarden worden gesteld:

- de aanvrager moet binnen een bepaalde termijn een onderzoek uitvoeren, op basis waarvan het baten/risico-profiel opnieuw wordt beoordeeld;
- de manier waarop het geneesmiddel wordt toegediend;
- het in de bijsluiter aangeven dat er in bepaalde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het geneesmiddel.

Jaarlijks wordt het baten/risico-profiel van het geneesmiddel opnieuw beoordeeld. Deze herbeoordeling wordt uitgevoerd door het comité van de EMA. De voorzetting van de marktautorisatie is gelinkt aan deze jaarlijkse herbeoordeling.

Uitzonderlijke vergunningen, zijn net als geneesmiddel die een 'normale' marktautorisatie hebben, vijf jaar geldig. Na verlenging is de vergunning voor onbeperkte tijd geldig, tenzij de besloten wordt om de vergunning met nogmaals 5 jaar te verlengen.

In de tabel hieronder geven we per jaar hoeveel nieuwe weesgeneesmiddelen jaarlijks de markt toetreden en hoeveel hiervan dit doen met een voorwaardelijke of een uitzonderlijke vergunning. Gezien de bijzondere omstandigheden waarin deze geneesmiddelen toetreden tot de markt, is het van belang alert op deze middelen te zijn.

Aantallen nieuwe niet-oncologische weesgeneesmiddelen op EMA-lijst (op 4 mei 2017) en aantallen onder voorwaardelijke en uitzonderlijke vergunning per jaar van eerste marktautorisatie

Jaar marktautorisatie	nieuw	voorwaardelijk	uitzonderlijk
2008	3	0	0
2009	4	0	1
2010	1	0	0
2011	4	0	1
2012	6	0	1
2013	4	0	2
2014	9	3	1
2015	10	1	3
2016	7	1	0
2017 (t/m 4 mei 2017)	2	1	0

Bijlage 3 Overzicht van opgevraagde geneesmiddelen

Merknaam ®	Stofnaam	ATC code(s)	Add on code(s)	Toevoeging	Indicatie	ICD 10 gebied*	Datum markt- autorisatie	Datum einde 10 jaar marktexclusiviteit
Orphacol	Cholzuur	A05AA03		zelfde ATC/stofnaam als Kolbam	aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese	XI	12-09-2013	
Kolbam	Cholzuur	A05AA03		zelfde ATC/stofnaam als Orphacol	aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese	XI	08-04-2014	
Ocaliva	Obeticholzuur	A05AA04			primaire biliaire cirrose (PBC)	XI	12-12-2016	
Procysbi	Mercaptamine	A16AA04		zelfde stofnaam als Cystadrops	nefropathische cystinose	IV	06-09-2013	
Carbaglu	Carglumaatzuur	A16AA05			n-acetylglutamaatsynthetase- deficiëntie	IV	28-01-2003	28-01-2013
Carbaglu	Carglumaatzuur	A16AA05			hyperammonieëmie (ten gevolge van isovaleriaanacidemie / methylmalon- zuuracidemie / propionacidemie)	IV	01-06-2011	
Cystadane	Watervrij betaine	A16AA06			adjuvante behandeling van homocystinurie	IV	15-02-2007	
Cerezyme	Imiglucerase	A16AB02		geen weesgenees- middel in Europa; wel in de monitor vanwege indicatie Gaucher	Gaucher type I en III	IV	17-11-1997	
Replagal	Agalsidase alfa	A16AB03	193382		Fabry	IV	07-08-2001	07-08-2011
Fabrazyme	Agalsidase bèta	A16AB04	193383		Fabry	IV	07-08-2001	07-08-2011
Aldurazyme	Laronidase	A16AB05	193380		Mucopolysaccharidose I (MPS I)	IV	12-06-2003	12-06-2013
Myozyme	Alglucosidase alfa	A16AB07	193381		Pompe	IV	31-03-2006	31-03-2016
Naglazyme	Galsulfase	A16AB08	193384		Mucopolysaccharidose VI (MPS VI)	IV	26-01-2006	26-01-2016
Elaprase	Idursulfase	A16AB09	193385		Mucopolysaccharidose II (MPS II)	IV	08-01-2007	10-01-2017
Vpriv	Velaglucerase alfa	A16AB10			Gaucher type I	IV	26-08-2010	
Vimizim	Elosulfase alfa	A16AB12	193406		Mucopolysaccharidose IV-A (MPS IV-A)	IV	28-04-2014	
Strensiq	Asfotase alfa	A16AB13			hypofosfatase	IV	28-08-2015	
Kanuma	Sebellipase alfa	A16AB14			lysosomale zure lipase (LAL)- deficiëntie	IV	28-08-2015	
Orfadin	Nitisinone	A16AX04			erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1)	IV	24-02-2005	24-02-2015
Wilizin	Zinkacetaatdihydraat	A16AX05			ziekte van Wilson	IV	18-10-2004	18-10-2014
Zavesca	Miglustat	A16AX06			Gaucher type I	IV	21-11-2002	21-11-2012

Merknaam ®	Stofnaam	ATC code(s)	Add on code(s)	Toevoeging	Indicatie	ICD 10 gebied*	Datum markt- autorisatie	Datum einde 10 jaar marktexclusiviteit
Zavesca	Miglustat	A16AX06			ziekte van Niemann-Pick type C	IV	28-01-2009	
Kuvan	Sapropterine	A16AX07			hyperfenylalaninemie (HPA) (bij fenylketonurie (PKU) of tetrahydrobiopterinedeficiëntie (BH4))	IV	02-12-2008	
Revestive	Teduglutide	A16AX08			kortedarmsyndroom (SBS)	XI	30-08-2012	
Ravicti	Glycerolfenylbutyraat	A16AX09			ureumcyclusstoornissen (UCD)	IV	27-11-2015	
Cerdelga	Eliglustat	A16AX10			Gaucher type I	IV	19-01-2015	
GalaFold	Migalastat	A16AX14			Fabry	IV	26-05-2016	
Ventavis	Iloprost	B01AC11			primaire pulmonale hypertensie	IX	18-09-2003	18-09-2013
Defitelio	Defibrotide	B01AX01	193398		ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD), ook wel bekend als sinusoidaal-obstructiesyndroom (SOS) bij hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)	XI	18-10-2013	
Idelvion	Albutrepenonacog alfa	B02BD04		zelfde ATC als Alprolix	behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor IX-deficiëntie)	III	11-05-2016	
Alprolix	Eftrenonacog alfa	B02BD04		zelfde ATC als Idelvion	behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor IX-deficiëntie)	III	12-05-2016	
Coagadex	Humane coagulatiefactor X	B02BD13			behandeling en profylaxe van bloedingsepisodes en voor perioperatieve behandeling bij patiënten met erfelijke factor X-deficiëntie	III	16-03-2016	
Nplate	Romiplostim	B02BX04			chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP)	III	04-02-2009	
Firazyr	Icatibant	B06AC02/ C01EB19		ATC gewijzigd in 2012 (van C01EB19 naar B06AC02)	acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen (met C1-esterase-inhibitordeficiëntie)	III	11-07-2008	
Pedea	Ibuprofen	C01EB16			hemodynamisch significante patent ductus arteriosus in preterm pasgeboren baby's van minder dan 34 weken gestatieleeftijd	-	02-08-2004	02-08-2014
Tracleer	Bosentan	C02KX01			pulmonale arteriële hypertensie (PAH)	IX	17-05-2002	17-05-2012
Volbris	Ambrisentan	C02KX02			pulmonale arteriële hypertensie (PAH)	IX	21-04-2008	

Merknaam ®	Stofnaam	ATC code(s)	Add on code(s)	Toevoeging	Indicatie	ICD 10 gebied*	Datum markt-autorisatie	Datum einde 10 jaar marktexclusiviteit
Opsumit	Macitentan	C02KX04			pulmonale arteriële hypertensie (PAH)	IX	20-12-2013	
Adempas	Ricoguat	C02KX05			pulmonale arteriële hypertensie (PAH)	IX	27-03-2014	
Glybera	Alipogeen liparvovec	C10AX10			familiaire lipoproteïne lipasedeficiëntie (LPLD)	IV	25-10-2012	
Scenesse	Afamelanotide	D02BB02	194640		preventie van fototoxiciteit bij volwassen patiënten met erytropoëtische protoporfyrie (EPP)	IV	22-12-2014	
NexoBrid	Concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen	D03BA03			verwijderen van dood weefsel bij volwassenen met diepe tweede- en derdegraadsbrandwonden	XIX	18-12-2012	
Revatio	Sildenafil (als citraat)	G04BE03			pulmonale arteriële hypertensie (PAH)	IX	04-11-2005	04-11-2015
Increlex	Mecasermine	H01AC03	193435		ernstige primaire insulineachtige-groeifactor-1-deficiëntie (primaire IGFD)	IV	03-08-2007	
Somavert	Pegvisomant	H01AX01			acromegalie	IV	15-11-2002	15-11-2012
Signifor	Pasireotide	H01CB05			ziekte van Cushing	IV	24-04-2012	
Plenadren	Hydrocortison	H02AB09			bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorsdysfunctie)	-	03-11-2011	
Natpar	Parathyreoïdhormoon	H05AA03			chronische hypoparathyroidie	IV	24-04-2017	
Cayston	Aztreonam	J01DF01			cystische fibrose (CF)	IV	21-09-2009	
Tobi Podhaler	Tobramycine	J01GB01			suppressieve behandeling van chronische longinfectie veroorzaakt door Pseudomonas aeruginosa bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder met cystic fibrosis (CF)	IV	20-07-2011	
Ketoconazole HRA	Ketoconazol	J02AB02			endogeen syndroom van Cushing	IV	19-11-2014	
Cresemba	Isavuconazol	J02AC05			invasieve aspergillose / mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is	I	15-10-2015	
Granupas	Para-aminosalicylzuur	J04AA01			multiresistente tuberculose	I	07-04-2014	
Sirturo	Bedaquiline	J04AK05	193399		multiresistente pulmonaire tuberculose (tbc)	I	05-03-2014	

Merknaam ®	Stofnaam	ATC code(s)	Add on code(s)	Toevoeging	Indicatie	ICD 10 gebied*	Datummarkt- autorisatie	Datum einde 10 jaar marktexclusiviteit
Deltyba	Delamanid	J04AK06			pulmonale multimedycijnresistente tuberculose (MDR-TB)	I	28-04-2014	
Ofev	Nintedanib	L01XE31	(193497 niet mee- genomen; betreft Vargatef)		idiopathische pulmonale fibrose (IPF)	X	15-01-2015	
Siklos	Hydroxycarbamide	L01XX05	194475 (194474 niet mee- genomen, betreft Hydrea)		sikkelcelziekte	III	29-06-2007	
Xagrid	Anagrelide	L01XX35	194481		essentiële trombocytose (ET)	II	16-11-2004	18-11-2016
Strimvelis	Autologe, met CD34+ verrijkte celfractie die CD34+-cellen bevat die getransduceerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke ADA-cDNA sequentie	L03AX84			adenosine deaminasedeficiëntie (ADA-SCID)	III	26-05-2016	
Soliris	Eculizumab	L04AA25	193387		paroxismale nachtelijke hemo- globinurie (PNH)	III	20-06-2007	
Sylvant	Siltuximab	L04AC11	193400		ziekte van Castleman	II	22-05-2014	
Esbriet	Pirfenidon	L04AX05			idiopathische pulmonale fibrose (IPF)	X	28-02-2011	
Translarna	Ataluren	M09AX03			behandeling van ernstige, chronische (langdurige) pijn bij patiënten die een pijnstiller nodig hebben via intrathecale injectie (injectie binnen de hersen- of ruggenmergvlieszen).	VI	31-07-2014	
Prialt	Ziconotide	N02BG08			behandeling van ernstige, chronische (langdurige) pijn bij patiënten die een pijnstiller nodig hebben via intrathecale injectie (injectie binnen de hersen- of ruggenmergvlieszen).	-	24-02-2005	24-02-2015
Inovelon	Rufinamide	N03AF03			Lennox-Gastaut	VI	16-01-2007	
Diacomit	Stripentol	N03AX17			ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SME), ook wel het syndroom van Dravet genoemd	VI	04-01-2007	09-01-2017

Merknaam ®	Stofnaam	ATC code(s)	Add on code(s)	Toevoeging	Indicatie	ICD 10 gebied*	Datum markt-autorisatie	Datum einde 10 jaar marktexclusiviteit
Hetlioz	Tasimelteon	N05CH03			behandeling van volledig blinde volwassenen met niet-24-uurs slaap-waakstoornis	VI	03-07-2015	
Peyona	Caffeine	N06BC01			primaire apneu bij te vroeg geboren baby's	XVI	02-07-2009	
Raxone	Idebenone	N06BX13			Leber's hereditaire opticusneuropathie (LHON)	VII	08-09-2015	
Firdapse	Amifampridine	N07XX05			Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS)	VI	23-12-2009	
Vyndaqel	Tafamidis	N07XX08			transhyretineamyloidose	IV	16-11-2011	
Wakix	Pitolisant	N07XX11			narcolepsie	VI	31-03-2016	
Bronchitol	Mannitol	R05CB16			cystische fibrose (CF)	IV	13-04-2012	
Kalydeco	Ivacaftor	R07AX02	193392		cystische fibrose (CF)	IV	23-07-2012	
Holoclar	Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten	S01XA19			limbale stamceldeficiëntie door brandwonden van de ogen	-	17-02-2015	
Cystadrops	Mercaptamine	S01XA21		zelfde stofnaam als Procysbi	cystinose	IV	19-01-2017	
Exjade	Deferasirox	V03AC03			overmaat aan ijzer te verwijderen in het bloed van patiënten met bèta-thalassemie of andere bloedstoornissen die leiden tot een overmaat aan ijzer in het bloed	III	01-09-2006	01-09-2016

* ICD-10 gebieden (o.b.v. op Orphanet bij middel vermelde indicatie en ICD-10 code(s)):

- II - Nieuwvormingen
- III - Ziekten van bloed en bloedvormende organen en bepaalde aandoeningen van immuunsysteem
- IV - Endocriene ziekten en voedings- en stofwisselingsstoornissen
- VI - Ziekten van zenuwstelsel
- IX - Ziekten van hart en vaatstelsel
- X - Ziekten van ademhalingsstelsel
- XI - Ziekten van spijsverteringsstelsel

Bijlage 4 Kosten en volume niet-oncologische weesgeneesmiddelen

Totaal vergoede bedragen (* €1.000), aantal verzeerden en gemiddelde vergoeding per verzeerde (* €1.000) per middel per jaar

ATC	merknaam®	stofnaam	markt- autorisatie per	einde 10 jaar marktexclu- siviteit per	ICD 10 gebied*	bron	2012			2013			2014			2015		
							Totaal vergoed	Aantal verz.	Vergoed per verz.	Totaal vergoed	Aantal verz.	Vergoed per verz.	Totaal vergoed	Aantal verz.	Vergoed per verz.	Totaal vergoed	Aantal verz.	Vergoed per verz.
A16AA05	Carbaglu	Cargumaatzuur	28-01-2003		IV	E	575	8	72	768	7	110	950	12	79	786	8	98
A16AA06	Cystadane	Watervrij betaine	15-02-2007		IV	E	118	32	4	106	32	3	136	36	4	109	34	3
A16AB02	Cerezyme	Imiglucerase	17-11-1997		IV	E	6.430	39	165	7.910	46	172	8.200	47	175	7.510	47	160
A16AB03	Replagal**	Agalsidase alfa	07-08-2001	07-08-2011	IV	I	11.600	55	211	9.110	48	190	8.110	38	213	6.940	34	204
A16AB04	Fabrazyme**	Agalsidase bèta	07-08-2001	07-08-2011	IV	I	1.810	15	121	4.390	28	157	6.320	37	171	7.410	43	172
A16AB05	Aldurazyme	Laronidase	12-06-2003	12-06-2013	IV	I	5.240	22	238	6.290	24	262	5.860	20	293	5.620	20	281
A16AB07	Myozyme**	Alglucosidase alfa	31-03-2006	31-03-2016	IV	I	46.560	109	427	51.360	119	432	53.800	121	445	56.390	126	448
A16AB08	Naglazyme	Galsulfase	26-01-2006	26-01-2016	IV	I	5.980	11	543	5.190	10	519	6.220	11	566	7.450	14	532
A16AB09	Elaprase	Idursulfase	08-01-2007	10-01-2017	IV	I	5.430	10	543	7.330	13	564	7.860	14	562	8.660	14	618
A16AB10	Vpriv	Velaglucerase alfa	26-08-2010		IV	E	3.530	18	196	3.530	17	208	2.970	16	186	2.580	16	161
A16AB12	Vmnizim***	Elosulfase alfa	28-04-2014		IV	I										1.080	6	180
A16AX04	Orfadin	Nitisinone	24-02-2005	24-02-2015	IV	E	1.490	26	57	1.610	27	60	1.720	34	51	1.760	38	46
A16AX05	Wilzin	Zinkacetaatdihydraat	18-10-2004	18-10-2014	IV	E	63	78	0,8	68	58	1	63	58	1	65	60	1
A16AX06	Zavesca	Miglustat	21-11-2002		IV	E	2.370	18	132	1.600	15	107	1.610	14	115	1.580	13	121
A16AX07	Kuvan	Sapropterine	02-12-2008		IV	E	4.520	127	36	4.780	126	38	4.910	118	42	5.510	141	39
B01AC11	Ventavis	Iloprost	18-09-2003	18-09-2013	IX	E	887	46	19	918	43	21	1.080	54	20	1.070	53	20
B01AX01	Defitelio	Defibrotide	18-10-2013		XI	I										127	5	25
B02BX04	Nplate	Romiplostim	04-02-2009		III	E	3.860	125	31	4.590	142	32	5.020	142	35	4.930	159	31
C02KX01	Tracleer	Bosentan	17-05-2002	17-05-2012	IX	E	21.600	900	24	21.430	899	24	20.510	833	25	18.110	737	25
C02KX02	Volibris	Ambrisentan	21-04-2008		IX	E	3.410	159	21	3.620	159	23	3.860	160	24	3.680	155	24
C02KX04	Opsumit	Macitentan	20-12-2013		IX	E							2.470	142	17	7.440	265	28
C02KX05	Adempas	Riociguat	27-03-2014		IX	E										626	53	12
G04BE03	Revatio	Sildenafil (als citraat)	04-11-2005	04-11-2015	IX	E	5.590	1.054	5	5.510	1.061	5	5.730	1.060	5	5.890	1.074	5
H01AC03	Increlex	Mecasermine	03-08-2007		IV	E	29	1	29	132	5	26	33	4	8	69	3	23
"	"	"	"	"	"	I												
H01AX01	Somavert	Pegvisomant	15-11-2002	15-11-2012	IV	E	13.340	333	40	14.790	320	46	12.620	320	39	13.310	342	39
H01CB05	Signifor	Passireotide	24-04-2012		IV	E				229	13	18	257	12	21	421	39	11

ATC	merknaam ®	stofnaam	markt- autorisatie per	einde 10 jaar marktexclu- siviteit per	ICD 10 gebied*	bron	2012		2013		2014		2015	
							Totaal vergoed	Aantal verz.	Totaal vergoed	Aantal verz.	Totaal vergoed	Aantal verz.	Totaal vergoed	Aantal verz.
J01DF01	Cayston	Aztreonam	21-09-2009		IV	E	1.050	104	2.040	161	2.360	173	2.750	198
J01GB01	Tobi Podhaler	Tobramycine	20-07-2011		IV	E	4.060	564	3.530	475	2.870	414	2.570	358
L01XE31	Ofev**	Nintedanib	15-01-2015		X	E			155	64	184	88	212	57
L01XX05	Siklos	Hydroxycarbamide	29-06-2007		III	E	150	50	3	2			145	81
"	"	"	"	"	"	I							13	18
"	"	"	"	"	"	Gecombineerd							158	89
L01XX35	Xagrid	Anagrelide	16-11-2004	18-11-2016	II	E	859	253	1.040	287	1.180	322		2
"	"	"				I							1.460	320
L04AA25	Soliris	Eculizumab	20-06-2007		III	I	16.600	47	20.520	62	25.000	86	30.930	103
L04AC11	Sylvant	Situximab	22-05-2014		II	I							77	3
L04AX05	Esbriet**	Pirfenidon	28-02-2011		X	E			0,6	1	3.150	259	6.210	440
N02BG08	Prialt	Ziconotide	24-02-2005	24-02-2015	-	E			0,4	1				
N03AF03	Inovelon	Rufinamide	16-01-2007		VI	E	56	57	82	67	105	85	115	99
N03AX17	Diacomit	Stripentol	04-01-2007	09-01-2017	VI	E	324	61	378	69	420	73	418	76
N07XX05	Fridapse	Amifampridine	23-12-2009		VI	E	302	24	1.160	79	1.950	89	1.340	61
N07XX08	Vyndaqel	Tafamidis	16-11-2011		IV	E	95	5	700	6	877	6	735	9
R07AX02	Kalydeco**	Ivacaftor	23-07-2012		IV	E			209	1	229	1	4.630	33
"	"	"	"	"	"	I							32	1
"	"	"	"	"	"	Gecombineerd							4.660	33
V03AC03	Exjade	Deferasirox	01-09-2006	01-09-2016	III	E	5.180	550	5.080	547	4.830	538	4.810	585
Totaal							€ 173 miljoen	9	€ 190 miljoen	9	€ 204 miljoen	9	€ 226 miljoen	8

* ICD-10 gebieden (o.b.v. op Orphanet bij middel vermelde indicatie en ICD-10 code(s)):

- II - Nieuwvormingen
- III - Ziekten van bloed en bloedvormende organen en bepaalde aandoeningen van immuunsysteem
- IV - Endocriene ziekten en voedings- en stofwisselingsstoornissen
- VI - Ziekten van zenuwstelsel
- IX - Ziekten van hart en vaatstelsel
- X - Ziekten van ademhalingsstelsel
- XI - Ziekten van spijsverteringsstelsel

** Middel waarvoor een financieel arrangement is gesloten

*** Middel sinds 2016 niet meer opgenomen in basispakket

Bijlage 5 Niet-oncologische weesgeneesmiddelen en de horizonscan

De Horizonscan Geneesmiddelen (voortaan: horizonscan) is een openbaar overzicht van innovatieve geneesmiddelen die de komende jaren op de Nederlandse markt worden verwacht. De horizonscan moet ervoor zorgen dat patiënten, behandelaars, ziekenhuizen, zorgverzekeraars en overheidsorganen vroegtijdig op de hoogte zijn van welke geneesmiddelen er op de markt komen en wat de mogelijke effecten hiervan zijn. Het Zorginstituut werkt hierin samen met andere overheidsorganen en branchepartijen. Op deze manier wordt kennis omtrent het op de markt komen van (innovatieve) geneesmiddelen, of uitbreidingen van indicaties, gebundeld en de toegang tot deze informatie geoptimaliseerd.⁵²

Te verwachten niet-oncologische weesgeneesmiddelen uit de horizonscan:

Product		Verwachte datum registratie		Indicatie	Status	verwacht volume	Prijs range
Merk-naam ®	Stofnaam	Maand	Jaar				
Spinraza	Nusinersen	5	2017	Spinal Muscular Atrophy (SMA)	Weesgeneesmiddel, accelerated approval		
Brineura	Cerliponase alfa	6	2017	Neuronal ceroid lipofuscinosis, late infantile type 2 (CLN2; infantiele vorm van ziekte van Batten).	Weesgeneesmiddel	15-20	€ 200.000 - € 800.000 p.p.p.j.
Oxervate	Cenegermine	7	2017	Neurotrophic keratitis, stage 2 or 3 affecting one or both eyes due to any underlying aetiology (e.g. recurrent herpetic keratitis, chemical burns, ocular surgery, acoustic neuroma, trigeminal resection), 1L	weesgeneesmiddel		
	Levamisole (hydrochloride)	7	2017	Nephrotic disorder.	Weesgeneesmiddel		
Lamazym	Velmanase alfa	8	2017	Metabolic disease - alpha-mannosidosis lysosomal disease.	Weesgeneesmiddel	12	€ 200.000 - € 800.000 p.p.p.j.
	Caffeine citrate	8	2017	Prevention of bronchopulmonary dysplasia	Weesgeneesmiddel		
	Glibenclamide	9	2017	Neonatal diabetes (a form of diabetes that is diagnosed in the first 6 months of life).	Weesgeneesmiddel		
Restatis	Ciclosporin	10	2017	Keratoconjunctivitis sicca (or dry eye disease), moderate-to-severe and specifically in patients with atopic keratoconjunctivitis	Orphan designation EMA for atopic keratoconjunctivitis		
	Burosumab	11	2017	X-linked hypophosphatemia.	Weesgeneesmiddel		
Myalept	Metreleptin	12	2017	Lipodystrophy.	weesgeneesmiddel	20-30	€ 600.000 p.p.p.j. Totaal tussen de 12-18 miljoen euro per jaar.
	Letermovir	3	2018	Behandeling van cytomegalovirus infectie bij patiënten met een verminderde cellulaire immuniteit, bijv status na (stamcel)transplantatie.	weesgeneesmiddel		
LMTX	Leuco-methylthioninium		2018	Dementia, behavioural variant frontotemporal	weesgeneesmiddel		
Oligo-TCS	Alicaforsen		2018	Pouchitis	weesgeneesmiddel		
Sarasar	Lonafarnib		2018	Behandeling van hepatitis delta virus infectie (hepatitis D).	weesgeneesmiddel		
	Neod001		2018	Primary systemic amyloidosis.	Weesgeneesmiddel		
Glassia	Alpha-1-antitrypsin	12	2019	Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD); inhaled therapy for emphysema.	Weesgeneesmiddel		

52 Zorginstituut Nederland. Horizonscan geneesmiddelen. Geraadpleegd in juli 2017, [via](#).

Bijlage 6 Reacties van partijen

Omdat deze monitor deels is gebaseerd op informatie verkregen uit interviews hebben wij tijdens het opstellen van de monitor op verschillende momenten contact gehad met de volgende partijen:

- Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten (Erasmus MC)
- Fabry Support & informatie groep Nederland (FSIGN)
- Spierziekten Nederland
- Sphinx – Amsterdam Lysosome Center (AMC)
- Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Daarnaast hebben wij van de volgende zorgverzekeraars een reactie ontvangen op onze vragenlijst:

- ASR
- DSW
- Menzis
- Multizorg VRZ
- Zilveren Kruis

De conceptmonitor hebben wij geconsulteerd onder de volgende partijen:

- ASR
- Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (BOGIN)
- Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten (Erasmus MC)
- DSW
- Fabry Support & informatie groep Nederland (FSIGN)
- Federatie medisch specialisten
- HollandBIO
- Menzis
- Multizorg VRZ
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)
- Spierziekten Nederland
- Sphinx – Amsterdam Lysosome Center (AMC)
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties (VSOP)
- Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)
- Zilveren Kruis
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Wij hebben een reactie gekregen van ZN, VGZ, VKS, HollandBIO, VSOP en VIG, waarvoor dank. De volledige reacties van de partijen zijn verderop in deze bijlage opgenomen.

Uit de reacties blijkt dat de monitor goed is ontvangen en dat partijen de monitor ervaren als nuttig. Er zijn verschillende suggesties gedaan voor de volgende edities van de monitor, waarvoor dank. We zullen nagaan hoe we hieraan tegemoet kunnen komen. Hieronder gaan we puntsgewijs in op onderwerpen die uit de reacties vaak naar voren gekomen zijn.

Beoordelingen door het Zorginstituut en door zorgverzekeraars

Voor de rolverdeling hieromtrent verwijzen we naar het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van oktober 2015, pagina's 13 en 14. Hierin zijn wij reeds uitgebreid ingegaan op dit onderwerp en onze visie hieromtrent is onveranderd.

Gepast gebruik van zorg voor patiënten met een zeldzame aandoening

Door het bevorderen van gepast gebruik proberen we de (kosten)effectiviteit te verbeteren. Dit hebben wij met name terug willen laten komen in de hoofdstukken 4 en 5 van de monitor (hoofdstukken over de ziekte van Pompe en Fabry).

De instrumenten uit het weesgeneesmiddelen-arrangement hebben ook tot doel om gepast gebruik en daarmee de (kosten)effectiviteit te bevorderen. Het zou zeer volledig zijn om in te gaan op het patiënt-perspectief achter elk weesgeneesmiddel maar praktisch is dit niet haalbaar. Daarom zoomen we in de monitor telkens in op een aantal verschillende ziekten. In de volgende editie zal weer een ander patiënt-perspectief aan bod komen.

Huidige beleid rondom weesgeneesmiddelen

Het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen bevatte ook een evaluatie van de toepassing van de algemeen geldende pakketcriteria op weesgeneesmiddelen (hoofdstuk 4). Deze evaluatie heeft relatief kort geleden plaatsgevonden (ongeveer 2 jaar) en wij staan nog steeds achter de conclusie van deze evaluatie.

Beleidsvragen die voortvloeien uit de monitor

We begrijpen uit de reacties dat de monitor beleidsvragen oproept. Het doel van de monitor weesgeneesmiddelen is om op basis van declaratiedata en interviews inzicht te geven in de inzet van niet-oncologische weesgeneesmiddelen in de Nederlandse zorgpraktijk. Daarmee is het voornaamste doel van de monitor niet het doen van beleidsaanbevelingen. Uiteraard kunnen partijen naar aanleiding van signalen die naar voren komen in de monitor nieuwe ontwikkelingen in gang te zetten. Signalen uit de monitor kunnen ook voor het Zorginstituut aanleiding vormen om een onderwerp te prioriteren voor bijvoorbeeld (her)beoordeling.

Monitoren van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen

Voor het monitoren van de effectiviteit van weesgeneesmiddelen hebben wij op dit moment niet de beschikking over de benodigde gegevens. Bij toekomstige edities van de monitor waarin we ook in zullen gaan op formele weesgeneesmiddelenarrangementen verwachten wij hier wel op in te kunnen gaan. Zoals opgenomen in het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen vormen 'het evalueren van het gebruik van weesgeneesmiddelen in de praktijk en de jaarlijkse vastlegging van de bevindingen aan het Zorginstituut' een vast onderdeel van deze formele weesgeneesmiddelenarrangement. Wij onderkennen uiteraard dat weesgeneesmiddelen kunnen zorgen voor een gezondheidswinst bij de patiënt. Registers kunnen op de lange termijn inzichtelijk maken welke baten patiënten ervaren op klinisch relevante uitkomsten die nog niet in studieverband gemeten konden worden. Daarnaast kunnen ook maatschappelijke opbrengsten in kaart worden gebracht in registers. In de toekomst gaat het Zorginstituut proberen om voor de middelen die geprioriteerd worden in de monitor hieraan meer aandacht besteden (mits betrouwbare gegevens hierover voorhanden zijn).

Weesgeneesmiddelen in de context van het totale zorgbudget

Uiteraard gaat het in de monitor slechts om een deel van het totale bedrag dat omgaat in de zorg. De redenen zoals genoemd in de monitor (onzekerheid over de omvang van het effect van het middel, onzekerheid over de instandhouding van het effect op lange termijn, hoge kosten per patiënt per jaar) vormen voor het Zorginstituut voldoende aanleiding om de weesgeneesmiddelen te zien als een groep van geneesmiddelen die onvermijdelijk leidt tot verdringing van zorg en waar extra aandacht aan besteed moet worden.

Waarover fabrikanten transparanter kunnen communiceren

Het gaat hierbij vooral om meer transparantie over de totstandkoming van de prijs, zoals het in kaart brengen van productiekosten, ontwikkelkosten, kosten van middelen die de markt niet halen en winstpercentages.

Pakketadviezen Zorginstituut op het gebied van weesgeneesmiddelen sinds het uitkomen van het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen

Zorginstituut heeft sinds het uitkomen van het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen regelmatig geadviseerd om weesgeneesmiddelen niet te vergoeden vanwege een (zeer) lage kosteneffectiviteit. Het is echter niet zo dat deze middelen om die reden ook niet vergoed worden. In veel gevallen wordt er overeenstemming bereikt tussen fabrikant en minister over een prijsverlaging.

Van enkele middelen heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat ze niet voldoende bewezen effectief zijn. Deze middelen kunnen op dit moment dan ook niet vergoed worden vanuit de basisverzekering.

VWS en het Zorginstituut zijn momenteel wel aan het nagaan welke andere mogelijkheden er zijn om veelbelovende weesgeneesmiddelen die onvoldoende bewezen zijn toe te laten onder bepaalde voorwaarden (bijvoorbeeld zoals u noemt 'real life data'). Echter het Zorginstituut is daarbij wel van mening dat bij een middel waarbij veel onzekerheid is rondom de effectiviteit, dit ook zijn weerslag moet hebben op de prijs van het middel.

Moment van ACP advisering

Enige tijd geleden is er op verzoek van de ACP een wijziging in het proces adviseren doorgevoerd, waarbij rapporten eerder in het proces aan de ACP worden voorgelegd. Op deze manier kan het Zorginstituut al in een eerder stadium rekening houden met het advies van de ACP. Uiteraard vindt de ACP het van belang te weten hoe partijen over een bepaald dossier denken. Het Zorginstituut probeert dit al zoveel mogelijk in kaart te brengen door gedurende het proces met partijen te spreken. Daarnaast is de vergadering van de ACP openbaar en partijen kunnen hun visie kenbaar maken door in te spreken. Na advisering in de ACP krijgen partijen de gelegenheid om schriftelijk hun reactie kenbaar te maken. Indien uit de consultatie nieuwe feiten naar voren komen, kan besloten worden het dossier opnieuw in de ACP te bespreken. Deze nieuwe werkwijze zal geëvalueerd worden.

Belang van verdere ontwikkeling van registers

Wij delen de zienswijze dat het van belang is dat er stappen worden gezet op het gebied van registers. Het stimuleren van registers vormt dan ook in het nieuwe jaar één van de prioriteiten van het Zorginstituut.

Anticipatie op toekomstige ontwikkelen

Het Zorginstituut is zich er van bewust dat er op dit moment veel weesgeneesmiddelen in ontwikkeling zijn en binnenkort op de markt zullen verschijnen (hierbij valt te denken aan cel- en gentherapie en personalised medicine). Wij bereiden ons daarop voor en realiseren ons dat dit we dit samen met de relevante veldpartijen moeten doen. Ook zien wij bij dergelijke beoordelingen een belangrijke rol weggelegd voor samenwerkingen in het kader van EUnetHTA.

Zorginstituut Nederland
Tav de Raad van Bestuur
Eekholt 4
1112 XH Diemen

Betreft Reactie op monitor Weesgeneesmiddelen 2017
Kenmerk HM 17-11
Datum 27-11-2017

Geachte dames en heren,

De Monitor Weesgeneesmiddelen is een nieuw product van het zorginstituut dat beoogt de effecten van rapporten en standpunten op het gebied van weesgeneesmiddelen te evalueren. Als direct betrokken vertegenwoordiger van een aantal patiënten die te maken hebben met aandoeningen waarvoor niet-oncologische weesgeneesmiddelen op de markt zijn, willen wij graag onze bijdrage leveren. Wij zeggen dank voor de kans om dit te doen en merken op dat het betrekken van patiëntenorganisaties beter lijkt te gaan dan in het verleden. Wel vinden wij het jammer dat de ACP, die deze monitor reeds besproken heeft, niet de commentaren van stakeholders mee krijgt, door de volgorde die is gekozen.

Er moet worden vastgesteld dat in deze monitor het geheel van de impact die de standpunten rondom het pakketbeheer weesgeneesmiddelen met zich mee hebben gebracht, nog niet zichtbaar is. Alle tabellen lopen maar tot 2015 en het is inmiddels eind 2017. De monitor kijkt dus voornamelijk ver terug, naar rond het van kracht worden van het beleid (pakketbeheer) rondom weesgeneesmiddelen.

Het motto van het Zorginstituut voor het pakketbeheer is "Van goede zorg verzekerd, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk", maar deze monitor gaat alleen over niet meer dan nodig en zeker niet over niet minder dan noodzakelijk. Het adagium, ook van het onderliggende beleid, lijkt wel dat weesgeneesmiddelen alleen een kostenpost zijn. Of een bedreiging voor de betaalbaarheid van de zorg. Er wordt niet uitgegaan van weesgeneesmiddelen als noodzakelijke toevoegingen aan het zorg arsenaal. Nu is het monitoren van kosten altijd veel gemakkelijker dan het monitoren van effectiviteit, maar naar ons idee ligt de grote uitdaging voor het Zorginstituut meer in het zoeken naar wegen om de "opbrengsten" van weesgeneesmiddelen beter in kaart te brengen. Het monitoren of standpunten en adviezen wel de gewenste beperking van de kostenstijging tot gevolg hebben, is wat ons betreft onvoldoende onderbouwing van de vraag of er zo ook nog goede zorg "niet minder dan noodzakelijk" geleverd wordt.

Er is nog geen zicht op de effecten van het pakketbeheer. De prijsonderhandelingen en -afspraken, die met de herbeoordeling van de middelen voor Pompe en Fabry, hun intrede hebben gedaan, leveren uiteindelijk alleen maar een tekort aan gegevens op. Omdat de prijs geheim is, is er helemaal geen zicht op kostenontwikkeling. De

andere maatregelen die worden ingezet om de inzet van deze geneesmiddelen te reguleren, leveren hopelijk vooralsnog in elk geval het inzicht op, dat een periode van vier jaar veel te kort is om voldoende aanvullende gegevens over de klinische effecten op langere termijn te kunnen genereren, voor de ultra-zeldzame ziekten, waartoe alle stofwisselingsziekten behoren.

Verder blijkt, naar ons inzicht, uit recente beoordeling en herbeoordelingen van weesgeneesmiddelen voor erfelijke stofwisselingsziekten, (alles met een ATC code die begint met A) dat het pakketbeheer tot gevolg heeft dat veel dure middelen niet effectief en/of kosten effectief worden bevonden en derhalve geen deel uit gaan maken van het basispakket. Het monitoren van dergelijke middelen en het beantwoorden van vragen die er zijn rondom effectiviteit in "real-life", gepast gebruik, werkzaamheid bij subgroepen en daarmee samenhangende start en stop-criteria, gaat nadat de toegang geblokkeerd is, niet meer. Wij vinden dat er best kritische vragen mogen worden gesteld aan fabrikanten over de hoge prijs van weesgeneesmiddelen, maar zijn het er natuurlijk niet mee eens dat dit over de rug van de patiënt wordt uitgevochten.

Uit de praktijk blijkt dat het voor weesgeneesmiddelen niet mogelijk is om een voorwaardelijke toelating aan te vragen, omdat de omvang van de patiëntengroep het onmogelijk maakt om binnen afzienbare tijd zekerheid te krijgen over langere termijn klinische effecten. Er is niets meer om te monitoren omdat de beschikbaarheid verdwijnt.

De monitor "ziet" dit soort bewegingen niet, maar focust op kosten met als argument de mogelijke verdringing van zorg en de bij weesgeneesmiddelen horende, langdurige onzekerheid over de omvang van het effect van middelen en de instandhouding van het effect. Er is niet altijd terecht sprake van veronderstelde synonimiteit tussen weesgeneesmiddelen en hoge prijzen per behandeling. Dit terwijl de effecten van het niet (meer) beschikbaar zijn van middelen en de betekenis daarvan voor het ziekteverloop helemaal niet worden gemonitord.

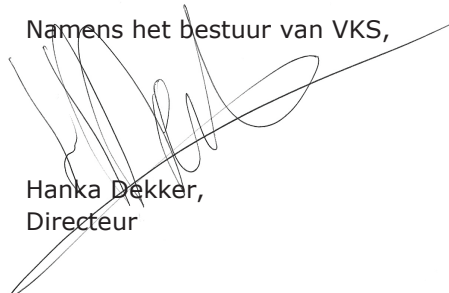
Conclusies worden er in de monitor nauwelijks getrokken. Niet aangaande het pakketbeheer weesgeneesmiddelen, niet aangaande de prijsontwikkelingen van middelen die geen marktexclusiviteit meer hebben, niet aangaande de vergoedingsstatus in de toekomst, na afloop van een financieel arrangement, en niet aangaande het de facto niet beschikbaar zijn van weesgeneesmiddelen in Nederland omdat er geen voorwaardelijke toelating mogelijk is.

De zeer recente ophef over middelen voor CF en SMA toont aan dat er toch nog wel iets meer nodig is dan een monitor weesgeneesmiddelen en aandacht voor kosteneffectiviteit om uiteindelijk recht te doen aan patiënten die een indicatie hebben voor een weesgeneesmiddel.

Nu al duurt het in Nederland gemiddeld ruim twee jaar, na marktautorisatie, voordat er een vergoedingsdossier of DBC-addon geregeld is. Wanneer, als gevolg van het pakketbeheer en de voorgestelde instroomtoets, patiënten nog langer in onzekerheid zitten, wordt het wellicht tijd om ook het onderliggende beleid te herzien.

Met vriendelijke groet,

Namens het bestuur van VKS,



Hanka Dekker,
Directeur

Zorginstituut Nederland
t.a.v. mw L. Snyders
Postbus 320
1110 AH Diemen

Den Haag: 05-12-2017

Betreft: reactie HollandBIO op conceptrapport "monitor weesgeneesmiddelen 2017"

Geachte mevrouw Snyders, beste Laura,

Allereerst hartelijk dank voor de mogelijkheid om input te leveren op het conceptrapport "monitor weesgeneesmiddelen 2017".

HollandBIO vertegenwoordigt een groot deel van de innovatieve bedrijven in Nederland die zich toelagen op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten, van prille start-ups tot gevestigde bedrijven. Steeds vaker krijgen wij van leden dezelfde vraag voorgeschied: wat zijn de precieze uitgaven aan weesgeneesmiddelen en welke gezondheidswinst leveren zij op? Wij zijn dan ook blij dat we met de komst van de conceptmonitor weesgeneesmiddelen het eerste deel van die vraag met meer recente cijfers kunnen beantwoorden: 0,24% van het totale zorgbudget. Aan de tweede vraag gaat de monitor echter voorbij: de dankzij weesgeneesmiddelen gerealiseerde gezondheidswinst blijft buiten beschouwing. En dat is jammer. Zorg gaat immers ook, en liever nog vooral, over gezondheidswinst voor patiënten.

Wij plaatsen een aantal kanttekeningen bij de conceptmonitor, die we graag terugzien in het definitieve rapport.

1. Kostenstijging in perspectief

De monitor weesgeneesmiddelen maakt melding van een stijging van de kosten van weesgeneesmiddelen. In onze ogen moet het rapport bij de kostenstijging een drietal belangrijke nuances maken:

- Weesgeneesmiddelen beslaan 3,56% van het geneesmiddelenbudget en 0,24% van de totale zorguitgaven.
- Voor de zes medicijnen met de hoogste budgetimpact zijn (prijs)arrangementen afgesproken, die gepaard gaan met kortingen. Hoewel deze (begrijpelijkwijs) niet zijn meegenomen in het rapport, betekent dit wel dat de daadwerkelijke kostengroei lager ligt dan de gestelde 31%.
- De stijgende kosten houden gelijke tred met het groeiend aantal behandelopties (+35%) én het aantal behandelde patiënten (+21%).

2. Waar zijn de baten van weesgeneesmiddelen?

Medicijnen kosten niet alleen geld, ze leveren ook wat op: gezondheidswinst én besparingen elders in de zorg. Dankzij weesgeneesmiddelen krijgen patiënten met vaak levensbedreigende ziektes nieuw levensperspectief, terwijl zij tot voor kort weinig tot geen hoop hadden op behandeling. Patiënten met de klassieke infantiele vorm van de ziekte van Pompe, in de monitor uitgelicht, kunnen tegenwoordig volwassen worden, in plaats van hoogstens één jaar. Complicaties, ziekenhuisopnames en andere zorg worden voorkomen. En zo zit er achter elk weesgeneesmiddel een patiëntenperspectief dat onderbelicht blijft in het rapport.

3. Kanttekeningen bij transparantie

De conceptmonitor maant fabrikanten tot transparantie. Het blijft echter onduidelijk wat die transparantie behelst. Dit vergt verduidelijking. We beperken ons daarom alleen tot enkele kanttekeningen van algemene aard:

- De fabrikanten van weesgeneesmiddelen zijn in de regel beursgenoteerde organisaties, waardoor zij bij uitstek transparant zijn over hun financiële positie.
- De meeste bedrijven hebben gedurende tientallen jaren gewerkt aan en geïnvesteerd in vele R&D programma's alvorens een geneesmiddel op de markt te brengen. Dit maakt het berekenen van ontwikkelingskosten of productiekosten per product niet alleen onmogelijk, het zou ook een volstrekt vertekend beeld opleveren.
- De introductieprijs voor een geneesmiddel is niet met één formule weer te geven, deze wordt bepaald op basis van een veelheid aan factoren, zoals de productieprijs, effectiviteit, vergelijking met de standard of care, return on investment voor aandeelhouders, R&D investeringen, mislukkingen, risico's, behandelduur, volume, aantal patiënten, enzovoorts.
- Het bedrijfsmodel van fabrikanten is er niet op gericht om achteraf ontwikkelkosten terug te verdienen, zoals soms gesuggereerd wordt. In plaats daarvan wordt *vooraf* geïnvesteerd: er moeten voldoende inkomsten worden gegenereerd om vandaag te kunnen investeren in de ontwikkelingen van de medicijnen van morgen.
- De kous is niet af als een middel op de markt is. Ook daarna maken farmaceutische bedrijven kosten: om het gebruik in de praktijk te onderzoeken, bijwerkingen te monitoren en artsen voor te lichten, zodat het juiste medicijn de juiste patiënt bereikt op het juiste moment in tijd.

4. Kanttekeningen bij kosteneffectiviteit en verdringing

De monitor verbindt kosteneffectiviteit een-op-een met verdringing. Hier plaatsen wij de volgende kanttekeningen bij:

- Het is niet realistisch om te claimen dat de zorg door weesgeneesmiddelen onbetaalbaar wordt, wanneer zij slechts 0,24% van het totale zorgbudget beslaat.
- Deze redenatie gaat ervan uit dat andere zorg kosteneffectief is. In praktijk weten we dat vaak simpelweg niet. Bij veel vormen van zorg staat de berekening van kosteneffectiviteit

nog in de kinderschoenen. Het mag niet zo zijn dat de vorm van zorg die in dit opzicht voorop loopt (geneesmiddelen), hierdoor het kind van de rekening wordt.

- De theorie rond verdringing is gebaseerd op het principe van allocatieve efficiëntie: er is een zodanige verdeling van middelen, dat als je meer uitgeeft aan A, je minder kunt uitgeven aan B. Gezondheidswinst voor A betekent dus gezondheidsverlies voor B. Waarom wordt niet vermeld dat economen ook kanttekeningen maken bij dit principe?
 - Het is alleen van toepassing wanneer het systeem efficiënt is. Maar hoe effectief is de zorg in zijn geheel? Laten we ons ook richten op zinnige zorg in andere domeinen voor we stellen dat er geen budget meer is voor bewezen effectieve en vaak baanbrekende medicijnen.
 - 'efficiency' (zoveel mogelijk gezondheidswinst voor de hele samenleving) is niet hetzelfde als 'equity' (een eerlijke verdeling van gezondheidswinst). Een overmatige focus op 'efficiency' kan zorgen dat gezondheidswinst vooral terecht komt bij patiënten met veel voorkomende ziektes en niet bij patiënten met zeldzame ziektes. Aan de stimuleringsmaatregelen voor weesgeneesmiddelen ligt juist de politieke keus voor het gelijkheidsprincipe ten grondslag: een patiënt met een zeldzame ziekte heeft evenveel recht op behandeling als iemand met een veelvoorkomende ziekte.

5. Patentverloop: terechte zorgen die vragen om een andere aanpak

Een terecht punt van zorg uit de monitor is dat bij weesgeneesmiddelen concurrentie soms uitblijft na patentverloop. Het model van geneesmiddelenprijzen is gebaseerd op een hogere prijs tijdens de patentperiode, gevolgd door lagere prijzen na het patentverloop. Zo maken medicijnen van gisteren budget vrij voor medicijnen van vandaag en morgen. Het is zaak die dynamiek ook te introduceren bij weesgeneesmiddelen.

Het produceren van generieke medicijnen of biosimilars voor zo'n kleine patiëntengroep is voor bedrijven onder de huidige omstandigheden blijkbaar niet altijd interessant. Het zou waardevol zijn te onderzoeken welke stimuleringsmaatregelen nodig zijn om de gewenste concurrentie te bewerkstelligen na patentverloop. Stap één hierbij is analyseren bij welke groep geneesmiddelen er geen concurrentie op gang komt en waarom niet.

6. 80.000 euro als doodlopende weg voor weesgeneesmiddelen

Een weesgeneesmiddelendossier is nooit met evenveel data onderbouwd als dat van geneesmiddelen voor veelvoorkomende aandoeningen. Op EMA niveau wordt dit onderkend in de registratie-eisen. Op nationaal niveau is deze ruimte er niet in het berekenen van de kosteneffectiviteit. Het aanleveren van voldoende data voor een kosteneffectiviteitsanalyse is daarmee vaak onmogelijk.

Het is daarnaast niet realistisch om van weesgeneesmiddelen eenzelfde kosteneffectiviteit te verlangen als van medicijnen voor grotere patiëntengroepen. Al lijkt deze stilzwijgend

geïmplementeerd te worden, kent de algemene referentiewaarde van 80.000 euro per QALY geen formele status, geen politiek draagvlak en staat of valt met gemaakte aannames. Tot slot hebben traditionele kosteneffectiviteitsberekeningen een inherente bias tegen de hoger geprijsde weesgeneesmiddelen. Wanneer we weesgeneesmiddelen tegen dezelfde lat leggen als geneesmiddelen voor ziektes met een hogere incidentie, zullen zij de patiënt niet bereiken.

Illustratief voor deze problemen zijn de beoordelingen sinds het uitkomen van het rapport *pakketbeheer weesgeneesmiddelen*. Vijf weesgeneesmiddelen zijn beoordeeld voor zes verschillende indicaties. In slechts één geval was het advies onder strikte voorwaarden positief. Drie van deze medicijnen worden op dit moment niet vergoed, terwijl drie anderen pas na lange onderhandelingen werden toegelaten.

Onze oplossingen

Wij zijn blij dat de conceptmonitor weesgeneesmiddelen de feiten en cijfers aanlevert, op basis waarvan een verdere stakeholderdiscussie gevoerd moet worden.

Weesgeneesmiddelen zijn meer dan geneesmiddelen voor zeldzame ziektes. De meest baanbrekende, vaak experimentele, nieuwe technologieën worden als eerste bewezen in het zeldzame ziekte domein. Sinds gentherapie zich als eerste bewees in een zeldzame ziekte, zitten de pijplijnen nu vol om veelvoorkomende aandoeningen, zoals erfelijke vormen van hart- en vaatziekten, met deze technologie te genezen. Daarnaast zijn weesgeneesmiddelen de pioniers op weg naar personalised medicine.

Ons inziens maakt de huidige aanpak rond weesgeneesmiddelen de ontwikkeltijd nodeloos lang (marktintroductie kan zomaar met twee jaar vertraagd worden), het traject risicovol (er is slechts een kleine kans op vergoeding) en daarmee de producten duur. Om patiënten met een zeldzame aandoening van nieuwe behandelingen te blijven voorzien moeten we deze vicieuze cirkel in Nederland doorbreken. Het is daarom noodzakelijk dat het ontwikkeltraject van (wees)geneesmiddelen verbeterd en versneld wordt: we moeten met nieuwe routes komen!

Weesgeneesmiddelen maken het mogelijk om in overzichtelijke patiëntengroepen ervaring op te doen met innovatieve oplossingen. Denk aan de nieuwste generatie diagnostiek zoals organoid technologie, value based bekostiging, adaptieve prijsstelling en brede registries. Alleen zo komen we tot een zorgstelsel waarin gezondheidswinst, betaalbaarheid en innovatie hand in hand gaan.

HollandBIO gaat graag met alle stakeholders aan tafel om oplossingen uit te werken. Dit kan bijvoorbeeld door de stuurgroep weesgeneesmiddelen onder leiding van VWS nieuw leven in te blazen.

Wij hopen dat jullie onze punten meenemen in het definitieve rapport. Mochten jullie naar aanleiding van onze brief nog vragen hebben, dan zijn wij uiteraard bereikbaar voor toelichting.

Met vriendelijke groet,

Annemiek Verkamman

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Annemiek Verkamman', written over a horizontal line.

Algemeen Directeur HollandBIO

Zorginstituut Nederland
t.a.v. mw. L. Snyders
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Den Haag, 6 december 2017

Kenmerk: PB/PB/2017/023970
Betreft: reactie op concept monitor weesgeneesmiddelen

Geachte mevrouw Snyders,

Allereerst willen wij u danken voor de mogelijkheid commentaar te leveren op het verschijnen van de conceptversie van de monitor weesgeneesmiddelen. Wij hebben een aantal opmerkingen en voorstellen die de monitor verder kunnen verbeteren.

Weesgeneesmiddelen hebben een bijzondere plaats in het pakketbeheer. Door toenemende wetenschappelijke kennis en technische mogelijkheden ontwikkelen geneesmiddelbedrijven steeds meer geneesmiddelen voor zeldzame ziekten (weesgeneesmiddelen) waarvoor eerder nog geen behandeling aanwezig was. Dit is allereerst voor grote waarde voor patiënten. Weesgeneesmiddelen redden levens en zorgen voor een stijging van de kwaliteit van leven van patiënten, zowel op medisch als sociaal en maatschappelijk gebied.

Cijfers over weesgeneesmiddelen

Daarnaast is er vaak veel onduidelijkheid over de kosten van weesgeneesmiddelen. De monitor geeft hier veel inzicht in. Dat is zeer welkom! Hiermee kunnen een aantal veronderstellingen uit de wereld worden geholpen. Zo wordt vaak beweerd dat de groei aan weesgeneesmiddelen de betaalbaarheid van de zorg sterk onder druk zet. De cijfers laten gelukkig het tegendeel zien. De totale uitgaven aan weesgeneesmiddelen in 2015 met € 226 miljoen (monitor) zijn maar een fractie van de totale zorguitgaven (deze bedroegen in 2015 in totaal € 95 miljard (CBS), oftewel 0,24%). Uitgaande van totale uitgaven aan geneesmiddelen in 2015 van € 4,5 miljard (GIP), werd 5% van het geneesmiddelenbudget uitgegeven aan weesgeneesmiddelen.

De monitor constateert een forse groei van 31% tussen 2012 en 2015. In 2012 bedroegen de uitgaven per behandelde patiënt € 35.298. Dit was in 2015 gegroeid tot € 37.275 gemiddeld, een groeipercantage van 5,6%. Naast een genoemde budgettaire groei van 31% worden dus ook steeds meer patiënten (24%) met de beschikbare middelen behandeld. De groei van het budget komt dus voor een groot deel door het toegenomen aantal patiënten. Het zou goed zijn om in de monitor precies aan te geven waardoor de budgetgroei heeft plaatsgevonden.

De monitor noemt de mogelijkheid dat deze producten pas na 2014 tot de markt zijn toegelaten. Het kan echter ook zijn dat deze middelen überhaupt niet voor Nederlandse patiënten beschikbaar zijn. Voor de volledigheid zou in een volgende monitor dit nader onderzocht moeten worden, c.q. in ieder geval een lijst moeten worden gepubliceerd met de middelen waar het om gaat. Duidelijk is wel dat steeds meer

weesgeneesmiddelen ontwikkelt worden waardoor steeds meer patiënten een passende behandeling voor hun aandoening kunnen ondergaan. En dat is wat echt telt in de zorg!

Voor zes weesgeneesmiddelen zijn (prijs)arrangementen afgesproken. Deze leiden tot forse besparingen voor het zorgsysteem. Alhoewel de precieze hoogte hiervan niet bekend is, leidt dit wel tot een mindere groei van de gepresenteerde 31%. Het is goed deze nuancering ook terug te laten komen in de monitor.

Weesgeneesmiddelarrangementen

Om de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen te verbeteren heeft het Zorginstituut in het weesgeneesmiddelenarrangement geïntroduceerd, met maatregelen zoals het instellen van een indicatiecommissie en het opstellen van start- en stopcriteria. In de monitor de werking van twee expertisecentra beschreven, maar kunnen wel duidelijkere conclusies worden getrokken over de opbrengsten (financieel en medisch) van de weesgeneesmiddelenarrangementen.

Aanvullende vragen

Een monitor weesgeneesmiddelen is een belangrijk instrument om de ontwikkelingen rond deze bijzondere geneesmiddelen te volgen. In een volgende versie zouden we graag een aantal aanvullende vragen opgenomen willen hebben. Naast een overzicht van de niet in Nederland beschikbare weesgeneesmiddelen is het ook goed om aandacht te besteden aan de kosten van het niet behandelen van patiënten met zeldzame aandoeningen en inzicht te hebben in het aantal patiënten die niet behandeld worden.

Terecht wordt geconstateerd dat na octrooiverloop de concurrentie in een aantal zeldzame aandoeningen niet of moeilijk op gang komt, terwijl in andere zeldzame aandoeningen meerdere producten op de markt zijn. Het zou waardevol zijn de redenen hiervoor te onderzoeken en stimuleringsmaatregelen te ontwikkelen die deze competitie kunnen bevorderen.

Evaluatie van het huidige beleid

Weesgeneesmiddelen worden via de algemeen geldende criteria voor pakketbeheer beoordeeld. In de monitor wordt slechts over één van deze pakketcriteria gerapporteerd; de kosteneffectiviteit. Om een reëel beeld te schetsen is het ook van belang te monitoren hoe het Zorginstituut om gaat met de andere drie pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit en uitvoerbaarheid). Vanwege de bijzondere positie van zeldzame ziekten (kleine aantal patiënten en de heterogeniteit bij het ziekteverloop) is maatwerk nodig bij de beoordelingsprocedure. Of er in de huidige systematiek voldoende mogelijkheden voor zijn, is ons niet duidelijk. Sinds de introductie van het nieuwe pakketbeheer in 2015 zijn er vijf weesgeneesmiddelen beoordeeld (voor zes indicaties). Slechts één middel kreeg een positief advies (onder stikte voorwaarden), drie andere werden pas na lange onderhandelingen toegelaten. Drie indicaties worden op dit moment niet vergoed. Bij ons leidt een dergelijke score vooral tot een gevoel dat het huidige beleid niet werkt en zijn doel voorbij schiet. Het zou dan ook verstandig zijn het huidige beleid te evalueren en te onderzoeken of (bijvoorbeeld) de methodes die gebruikt worden om de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen te evalueren hier geschikt voor zijn. Hierbij zou ook gekeken moeten worden naar de mogelijkheden die bedrijven hebben om voor specifieke zeldzame aandoeningen bepaalde gegevens aan te leveren. Zo houdt de EMA bij toelating rekening met het feit dat hier grenzen aan zitten. Vooruitlopend hierop zijn wij zelf een evaluatie met onze lidbedrijven gestart. Wij zullen u begin volgend jaar informeren over de uitkomsten en zouden dan met u in gesprek willen gaan over onze bevindingen.

Wij hopen dat u bovenstaande punten herkent en deze mee kunt nemen in deze en volgende versies van de monitor weesgeneesmiddelen.

Met vriendelijke groet,



Dr. Peter J.A. Bertens
Senior beleidsadviseur



VSOP

VOOR ZELDZAME EN GENETISCHE AANDOENINGEN

Zorginstituut Nederland
Raad van Bestuur
t.a.v. mevrouw L.L. Snyders, Adviseur Team Oncologie
L.Snyders@zinl.nl

Soest, 4 december 2017

Referentie: MD\17-122
Betreft: Reactie VSOP op de concept Monitor Weesgeneesmiddelen

Geachte Raad van Bestuur,

De VSOP is de Nederlandse koepelorganisatie van patiëntenorganisaties voor zeldzame en genetische aandoeningen. Vanuit die rol is ons er veel aan gelegen dat alle patiënten die daarvoor in aanmerkingen komen, daadwerkelijk toegang hebben tot effectieve weesgeneesmiddelen. De evaluatie van het pakketbeheer weesgeneesmiddelen middels de Monitor Weesgeneesmiddelen kan daaraan bijdragen. Graag gaan wij dan ook in op uw uitnodiging te reageren op de concept Monitor Weesgeneesmiddelen. Door naast de VSOP ook de - aan de gemonitorde weesgeneesmiddelen gerelateerde - patiëntenorganisaties te consulteren onderschrijft u het belang van ervaringsdeskundigheid voor het gepast gebruik van weesgeneesmiddelen.

Alvorens in te gaan op specifieke onderdelen van het rapport brengen we graag een aantal algemene thema's onder de aandacht:

Kwaliteit van leven

We constateren dat er in de monitor helaas onvoldoende aandacht is voor de baten van weesgeneesmiddelen. Gepast gebruik wordt vrijwel zonder uitzondering alleen gerelateerd aan de kosten (bijlage 4). Onduidelijk blijft echter wat het middel betekent voor de kwaliteit van leven van patiënten gedurende de gemonitorde periode. Dit is immers een wezenlijk onderdeel van het weesgeneesmiddelarrangement. Inzicht in kwaliteit van leven is tevens cruciaal voor het streven naar waarde-gedreven zorg (*value-based healthcare*), zoals onderschreven door het ministerie van VWS en de NZa.

Rol patiënt bij gepast gebruik

De meeste zeldzame aandoeningen zijn chronisch en treden al op tijdens de kindertijd. Hierdoor ontstaat er een nauwe en (levens)lange behandelrelatie tussen patiënt en behandelaar(s) waarin 'samen beslissen' essentieel is. Voor het behoud van deze intensieve arts-patiëntrelatie dienen afspraken in het kader van een weesgeneesmiddelarrangement of ten aanzien van selectieve inkoop, transparant te zijn en in begrijpelijke informatie beschikbaar voor de patiënt.

Ook patiënten dragen verantwoordelijkheid voor gepast gebruik van kostbare therapieën. Goede informatie, voorlichting en ondersteuning zijn daarom tevens nodig voor het omgaan met bijwerkingen, het stimuleren van therapietrouw en het inrichten van de thuisbehandeling.

Registers

Onafhankelijke, diagnose gebonden registers zijn onmisbaar voor de monitoring van weesgeneesmiddelen. Zowel de ministeriele aanwijzing van de inmiddels ongeveer 300 expertisecentra, als de aanwijzing van 24 Europese Referentienetwerken (ERN's) voor zeldzame aandoeningen door de Europese Commissie, hebben een infrastructuur gecreëerd die volop kansen biedt voor de ontwikkeling van registers met een hoge informatieve waarde.

Ondanks de lancering van het pakketbeheer weesgeneesmiddelen in 2015 en de door het ministerie van VWS aangekondigde - en door het Zorginstituut onderschreven - plannen voor een nationale infrastructuur voor registries, is er helaas nog weinig voortgang geboekt op dit dossier. De huidige projectmatige financiering vanuit het ZonMw GGG-programma is van tijdelijke aard en totaal ontoereikend. Wij roepen u daarom op grote prioriteit te geven aan de ontwikkeling van een nationale infrastructuur voor onafhankelijke, diagnose gebonden registers.

Vroege betrokkenheid veldpartijen

De Monitor Weesgeneesmiddelen behandelt zowel extramurale, vanuit het GVS bekostigde, als intramurale middelen. De wijze waarop veldpartijen; zorgverleners, patiënten en zorgverzekeraars, in de respectievelijke beoordelingsprocedures betrokken worden, vraagt om bezinning. Met name voor het (beperkt) aantal intramurale middelen dat het Zorginstituut in het kader van risicogericht pakketbeheer beoordeelt, worden scoping-bijeenkomsten georganiseerd. Dan wordt met veldpartijen de mogelijkheden voor gepast gebruik verkend, zoals stratificatie, dosering en de toepassing van start- en stopcriteria. In alle andere gevallen vindt automatische instroom plaats. Hoewel dit bijdraagt aan snelle en brede beschikbaarheid voor de patiënt, geldt ook in die gevallen dat specifieke (ervarings)deskundigheid van met name artsen en patiënten nodig kan zijn om de waarde van de middelen goed te kunnen beoordelen. Hetzelfde geldt voor de beoordeling van extramurale weesgeneesmiddelen. Het zou ons inziens goed zijn als het Zorginstituut de mogelijkheden voor een verdere uitbreiding van gebruikersparticipatie zou verkennen.

Anticiperen op toekomstige ontwikkelingen

Zowel uit de Horizonscan Geneesmiddelen (bijlage 5) als ook het PRIME-initiatief van de EMA blijkt dat er veel weesgeneesmiddelen in ontwikkeling zijn en op de markt zullen verschijnen. Ook baanbrekende innovaties op het terrein van cel- en gentherapie en *personalised medicine* zullen binnen afzienbare tijd hun toepassing vinden in de zorg. Ons inziens is het huidige adviesproces onvoldoende toegerust om ook ten aanzien van de kosteneffectiviteit van deze innovaties goede afwegingen te kunnen maken. Gezien de urgentie lijkt het ons noodzakelijk dat het Zorginstituut en relevante veldpartijen op korte termijn om tafel gaan om de procedures en het afwegingskader (bijvoorbeeld een gentherapie versus enzymvervangings-therapie) product overstijgend onder de loep te nemen.

Nationaal Plan Zeldzame Ziekten

In het door de minister van VWS onderschreven Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ, 2013), worden aan het Zorginstituut taken toegekend op het terrein van de off-label toepassing van geneesmiddelen bij zeldzame aandoeningen (pg. 28) en ketenzorg (pg. 28). Het daaropvolgende slotadvies van het Afstemmingsoverleg Zeldzame Ziekten (2017) betreft een actualisatie van het NPZZ met daarin de volgende opmerkingen in relatie tot weesgeneesmiddelen en het Zorginstituut:

- *Zorginstituut Nederlandkan de ontwikkeling van zorgstandaarden voor zeldzame ziekten stimuleren die veelal uit de wetenschappelijke verenigingen voortkomen. Hier is wellicht ook doorzettingsmacht nodig, indien hierin geen vooruitgang wordt geboekt.*
- *De ontwikkeling van standaarden voor die zeldzame ziekten zou als extra stok achter de deur kunnen worden opgenomen op de meerjarenagenda van het Zorginstituut. Voor zeer zeldzame ziekten kan worden aangesloten bij generieke modules voor (zeldzame) ziekten waarvoor al wel een standaard is ontwikkeld. Internationale standaarden kunnen worden overgenomen/hergebruikt, waarbij ook de netwerken in Europa worden benut (ERN).*

- De focus van de overheid ligt veelal op de hoge kosten van de behandeling met een weesgeneesmiddel. Echter het kost niet alleen geld, het levert mensen ook kwaliteit van leven op. Bovendien levert het Nederlands fundamenteel en translationeel medisch onderzoek een belangrijke bijdrage aan de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen.
- Randvoorwaarden dienen te worden omvat in beleidsmaatregelen die het vormen van een kennis-, zorg- en behandelnetwerk stimuleren en op termijn verplicht stellen via toetsingscriteria:
 - o maatregelen voor het voorschrijven van weesgeneesmiddelen door de expertisecentra of daaraan gelieerde behandelaars;
 - o maatregelen tot vergoeding van weesgeneesmiddelen via deze centra en monitoren van de werking van weesgeneesmiddelen;

Wij roepen het Zorginstituut op deze adviezen en observaties ter harte te nemen.

Overige reacties:

Ad 2.2, pg. 10: Vimizim

Wat betreft de in de Monitor geanalyseerde beoordelingen, valt op dat er diverse middelen niet in aanmerking zijn gekomen voor vergoeding uit het basispakket. Voor Vimizim geldt dat het aanvankelijk, hangende de beoordeling door het Zorginstituut, was toegelaten tot het basispakket maar daar na een negatieve beoordeling weer uit is verwijderd. Zoals de zorgverzekeraars terecht opmerken is dit echt een onwenselijke situatie. De VSOP roept alle betrokkenen op een dergelijke, voor patiënten zeer nadelige gang van zaken, in de toekomst te voorkomen. Sowieso ervaart de VSOP het als een systeem-falen als door de EMA goedgekeurde weesgeneesmiddelen, vervolgens niet in Nederland beschikbaar komen.

Ad 2.3, pg. 11-15: Samenwerking NZa

De NZa maakt twee keer per jaar een monitor dure geneesmiddelen en bevraagt zorgverzekeraars en ziekenhuizen naar hun ervaringen met betrekking tot contractering en inkoop. De door het NZa gegenereerde tabellen zijn vrijwel identiek aan de tabellen in bijlage 4. Gezien deze overlap met de NZa-monitor zou nauwere samenwerking zinvol kunnen zijn. Daarnaast zijn er ook medicijnen voor zeldzame aandoeningen die geen weesgeneesmiddelstatus hebben (bijvoorbeeld stollingsfactoren voor hemofilie of immuunglobulinen voor primaire afweerstoornissen). Deze middelen worden niet getoond in de nu voorliggende monitor, wel in die van de NZa. Samenvoegen van de data maakt dat bepaalde weesgeneesmiddelen dan bezien kunnen worden in de context van andere geneesmiddelen, ook niet-weesgeneesmiddelen, en eventuele onderlinge verschuivingen zichtbaar kunnen worden.

Samenwerking met de NZa heeft tevens als voordeel dat het Zorginstituut zich kan concentreren op de kwalitatieve beoordeling van weesgeneesmiddelen waar een financieel- of weesgeneesmiddel-arrangement voor bestaat, zoals beschreven in hoofdstuk 4 en 5. Daarin dient dan ook onderzocht te worden of weesgeneesmiddelen, waarvan de meerwaarde ten opzichte van bestaande zorg is aangetoond, ook daadwerkelijk worden ingezet bij alle patiënten die ervoor in aanmerking komen. Hoeveel patiënten dit betreft is namelijk onbekend, aangezien de Orphanet-code voor weesziekten nog niet algemeen gebruikt wordt het registreren van de diagnose (hetgeen overigens ook uitermate belangrijk is voor de realisatie van patiëntenregisters).

Monitoring van onderbehandeling

In deze paragraaf worden vervolgacties aangekondigd als uit de cijfers blijkt dat er risico's zijn voor de basisverzekering. Dit lijkt eenzijdig te zijn gedefinieerd als 'financiële risico's. In de monitor zou ook geëvalueerd moeten worden of er risico's zijn voor onderbehandeling van patiënten. Het vergelijken van de aantallen verwachte patiënten, op basis van de bekende prevalentie, met de aantallen behandelde patiënten met de desbetreffende zeldzame aandoening, zou een eerste stap kunnen zijn om mogelijke onderbehandeling te signaleren.

Ad. 2.4, pg. 15: Marktexclusiviteit

Omdat er voor de meeste zeldzame aandoeningen geen effectieve behandeling is, is de VSOP van mening dat er (inter)nationaal nog steeds stimulerende maatregelen nodig zijn voor het ontwikkelen van innovatieve weesgeneesmiddelen. Over de Europese weesgeneesmiddelwetgeving wordt soms beweerd dat 10 jaar marktexclusiviteit voor te hoge prijzen zorgt. Echter, veel middelen waarvan het marktexclusieve patent is verlopen, gaan nauwelijks in prijs omlaag (tabel 3). Het in dit opzicht aanpassen van de weesgeneesmiddelwetgeving kan ons inziens leiden tot minder innovatie, zonder zicht op prijsverlaging. We zijn benieuwd welke mogelijkheden het Zorginstituut ziet tot prijsverlaging na afloop van marktexclusiviteit.

Ad 2.4, pg. 15: Monitor 2018

U vermeldt de weesgeneesmiddelen die aan de orde gaan komen in de monitor van 2018, namelijk drie enzymvervangingstherapieën voor stofwisselingsziekten, Soliris bij aHUS en PNH. Wij denken dat ook uit de voorwaardelijke financiering van Esbriet en Ofev voor IPF en de regeling voor gepast gebruik van Tracleer of Somavert lessen getrokken kunnen worden. Is het mogelijk ook deze casussen in de monitor van 2018 te evalueren?

Ad 3.2, pg. 16: Off-label gebruik

Een commissie van Zorgverzekeraars Nederland werkt aan de duiding van off-label gebruik bij add-on weesgeneesmiddelen en andere dure middelen in weesindicaties. Procedures en criteria zijn echter ondoorzichtig en onttrekken zich aan het oog van patiëntenorganisaties. Ziet het Zorginstituut mogelijkheden hier verandering in aan te brengen?

Ad 3.4, pg. 17: Inkoop weesgeneesmiddelen

Ook betreffende de inkoop van weesgeneesmiddelen is nog veel onduidelijk. U geeft aan dat in de monitor van 2018 het beleid van NFU en NVZ aan de orde zal komen. Belangrijke vragen zijn: Welke middelen worden landelijk ingekocht en welke per UMC? Hoe is het geregeld met prijsonderhandelingen en decentrale inkoop? Hoe worden de expertisecentra (ook buiten de UMC's) en de betreffende patiëntenorganisaties betrokken?

NB: het landelijk bureau inkoop zal *best practices* gaan onderzoeken. Het zou goed zijn daar ook de inkoop van weesgeneesmiddelen in mee te nemen.

Ad 3.5, pg. 17: Kwaliteitsstandaarden

Wat betreft de in de monitor gehanteerde terminologie, wijzen wij er op dat richtlijnen tot de kwaliteitsstandaarden behoren en dat, idealiter, start- en stopcriteria onderdeel uitmaken van richtlijnen. De constatering dat er veel te weinig aandoeningsspecifieke kwaliteitsstandaarden (richtlijnen en zorgstandaarden) zijn voor zeldzame aandoeningen, onderschrijven wij. Echter, wij betwijfelen dat het om slechts één kwaliteitsstandaard zou gaan. Zijn ook zorginhoudelijke (farmacotherapeutische) modules van kwaliteitsstandaarden en procesrichtlijnen meegenomen? Is het door het Zorginstituut beheerde Register hierop gescreend?

De VSOP wijst erop dat de ontwikkeling van kwaliteitsstandaarden een verantwoordelijkheid is die aan de ministerieel-erkende expertisecentra voor zeldzame aandoeningen is toegewezen. De centra worden daarop dan ook getoetst tijdens de toetsing die op verzoek van de minister van VWS door NFU, Orphanet-NL en VSOP wordt uitgevoerd. Dit echter helaas zonder dat de expertisecentra en de patiëntenorganisaties die in de ontwikkeling van de kwaliteitsstandaarden participeren, daarvoor financieel worden geëquipeerd.

Ook de VSOP zelf zet zich al jaren in voor de ontwikkeling van formele standaarden voor zeldzame aandoeningen. We ondervinden daarbij dat 'het systeem' daar niet voor is uitgerust, met name de werkwijze en prioritering van de medisch-wetenschappelijk verenigingen en de Federatie Medisch Specialisten: veelvoorkomende aandoeningen of thematiek krijgen daar vrijwel altijd prioriteit. Het is daarom dringend noodzakelijk budgetten voor de ontwikkeling van standaarden voor zeldzame aandoeningen te oormerken.

Bij sommige zeldzame aandoeningen, zoals CF of hemofilie, is het aanbod van geneesmiddelen zo breed dat indicatie-brede beoordeling wenselijk is in plaats van een beoordeling per product.

Een kwaliteitsstandaard met duidelijke plaatsbepaling van de diverse producten kan dan helderheid scheppen over de noodzaak en het meest geschikte middel voor de individuele patiënt.

Overigens herkennen wij ons niet in de reactie van de zorgverzekeraars waarin zij aangeven niet betrokken te worden bij de ontwikkeling van kwaliteitsstandaarden. De zorgverzekeraars hebben er bewust voor gekozen in regel niet te participeren in de beoogde tripartite ontwikkeling van standaarden. Indien zij al geïnteresseerd zijn in deelname, dan betreft dit standaarden voor veelvoorkomende aandoeningen; niet voor zeldzame aandoeningen.

Vanuit de verantwoordelijkheden van het Zorginstituut voor zowel de kwaliteit als de kosten van de zorg en uw relatie met zorgverzekeraars, nodigen we u uit de betrokkenheid van de zorgverzekeraars bij de kwaliteit en (kosten) effectiviteit van de zorg voor zeldzame aandoeningen te stimuleren.

Ad. 6 Europees perspectief

De VSOP juicht Europese samenwerking bij het aangaan van financiële arrangementen toe. In het recente BeneluxA-initiatief wordt gezamenlijk opgetrokken met België, Luxemburg en Oostenrijk. Graag vernemen wij welke gevolgen dit heeft voor het pakketbeheer weesgeneesmiddelen.

Expertise op het gebied van zeldzame aandoeningen is schaars en ook daarom zijn meer Europese samenwerking en bundeling van kennis en dat noodzakelijk. In dat verband zijn wij nieuwsgierig naar de visie van het Zorginstituut op de mogelijk rol van de Europese Referentie Netwerken bij de monitoring van weesgeneesmiddelen.

Bijlage 2

Bijlage 2 betreft de middelen die voorwaardelijk door de EMA worden toegelaten. Onduidelijk is op welke wijze deze middelen vervolgens door het Zorginstituut gemonitord worden. Worden de data die nodig zijn om te voldoen aan de post-registratie eisen van de EMA ook daadwerkelijk verzameld? Wordt om aanvullende data verzocht indien deze ontoereikend zijn?

Bijlage 3

In deze bijlage staat aangegeven wat de vergoedingsstatus is van de middelen in de monitor. Er zijn ook weesgeneesmiddelen opgenomen in het GVS. Kunt u deze ook vermelden als GVS middelen bijvoorbeeld in dezelfde kolom als waarin de add-on code voor intramurale middelen wordt vermeld?

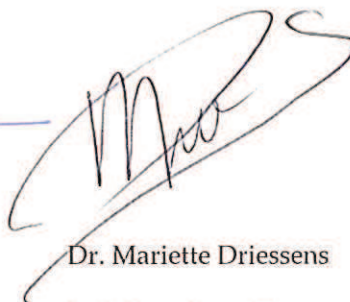
Wij zien uw reactie graag tegemoet.

Met vriendelijke groet,



Dr. Cor Oosterwijk

directeur



Dr. Mariette Driessens

beleidsmedewerker weesgeneesmiddelen

Geachte mevrouw Snyders,

Hartelijk dank voor het concept rapport. Ik heb het gelezen en heb er verder geen aanvullende opmerkingen bij. Ik heb het rapport ook naar de verzekeraars gestuurd, met het verzoek om commentaar aan te leveren. Tot dusverre heb ik geen opmerkingen ontvangen. Mocht er nog commentaar komen, dan stuur ik dat naar u door.

Met vriendelijke groet,

Mw. drs. Anneke Prenger
Beleidsadviseur



Zorgverzekeraars Nederland

Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

06- 13925336 | 030-698 8203

[\(e-mailadres\)@zn.nl](mailto:(e-mailadres)@zn.nl) | www.zn.nl

Geachte mevrouw Snyders,

Vanuit VGZ kreeg ik nog deze opmerking. Het is inderdaad (in de praktijk) zo dat wij in onze ZN duidingscommissie alleen kijken naar off-label indicaties (en het veld dan vragen om onderbouwing aan te leveren). Voor geregistreerde indicaties doen wij dat niet. Naar onze mening gaat het dan over pakketbeslissingen die de overheid/politiek moet nemen obv oordeel Zorginstituut.

Met vriendelijke groet,

Mw. drs. Anneke Prenger
Beleidsadviseur



Zorgverzekeraars Nederland

Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

06- 13925336 | 030-698 8203

[\(e-mailadres\)@zn.nl](mailto:(e-mailadres)@zn.nl) | www.zn.nl