

05 jul 2021 -00:05

## Bieden nieuwe kankermedicijnen altijd een echte meerwaarde voor de patiënten?

Medische ontwikkelingen hebben tot veel vooruitgang geleid en het feit dat er regelmatig nieuwe, innovatieve geneesmiddelen tegen kanker op de markt komen is een reden tot vreugde. Helaas wordt een groot deel van deze kankermedicijnen reeds terugbetaald door de Belgische ziekteverzekering zonder dat de echte voordelen voor de patiënten voldoende bewezen zijn. Het KCE dringt erop aan om tot een meer transparant systeem te komen dat de nadruk legt op de werkelijke meerwaarde van elk nieuw kankergeneesmiddel voor de patiënt. Op die manier kunnen de beperkte middelen van de ziekteverzekering op een meer verantwoorde en efficiënte manier worden gebruikt.

In de afgelopen twintig jaar zijn er veel geneesmiddelen tegen kanker (zoals bv monoclonale antilichamen of immuuntherapieën) op de markt gebracht die als innovatief worden beschouwd. Maar wat wordt er precies verwacht van een nieuw kankermedicijn? Dat het het leven verlengt en/of de kwaliteit van leven verbetert. Dit is een essentiële voorwaarde die men van een nieuwe behandeling zou verwachten alvorens deze kan worden vergoed. Temeer daar de uitgaven voor deze innovatieve geneesmiddelen steeds hoger worden: waar de ziektekostenverzekering er in 2007 ongeveer 140 miljoen euro aan uitgaf, lopen deze uitgaven in 2019 reeds op tot meer dan 1 miljard euro.

Op vraag van het RIZIV heeft het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) samen met de Stichting Kankerregister geanalyseerd in welke mate het gebruik van deze nieuwe geneesmiddelen (gebruikt voor 12 kankertypes) bijgedragen hebben aan een verlenging van het leven bij Belgische patiënten aan wie ze sinds 2004 werden toegediend. Vervolgens werden deze resultaten vergeleken met de uitgaven die de Belgische ziekteverzekering voor deze kankergeneesmiddelen heeft gedaan over dezelfde periode van 15 jaar.

### Teleurstellende resultaten

Alvorens verder te gaan, moet hier een belangrijk punt worden gemaakt. De overgrote meerderheid van deze geneesmiddelen wordt initieel gebruikt voor gevorderde vormen van kanker (de zogenaamde uitgezaaide kankers) waarbij chirurgie en radiotherapie vaak geen baat meer kunnen bieden. Daarom hebben de onderzoekers voornamelijk de resultaten voor uitgezaaide kankers in beeld gebracht. De teleurstellende resultaten die in dit verslag worden gemeld, hebben dus in de eerste plaats betrekking op deze uitgezaaide kankers.

De cijfers van het Kankerregister tonen, voor 6 van de 12 onderzochte kankers, een (zeer) lichte verbetering van de overleving, en voor de andere 6, geen verbetering. Anderzijds zijn in alle gevallen de bruto uitgaven voor de ziektekostenverzekering aanzienlijk gestegen. Het KCE concludeert: wanneer er sprake is van een (grote) stijging van de uitgaven zonder een duidelijke verbetering van de overleving, kunnen er terecht vraagtekens gezet worden bij de effectiviteit - en dus ook de kosteneffectiviteit - van de betrokken geneesmiddelen.

Het is evenwel belangrijk te benadrukken dat de gepresenteerde resultaten geen uitspraken doen over de impact van het gebruik van specifieke geneesmiddelen op de situatie van de individuele patiënt. Het is aan de patiënt en de arts om in dialoog te gaan zodat een geïnformeerde beslissing over de behandeling genomen kan worden.

Het probleem begint al op het ogenblik van de marktvergunning van de geneesmiddelen

Soortgelijke resultaten werden ook al gemeld in een uitgebreide analyse<sup>1</sup> van verslagen over vergunningen voor het in de handel brengen door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Deze analyse had betrekking op 68 indicaties voor kankermedicijnen die tussen 2009 en 2013 zijn goedgekeurd. Verlenging van de levensduur werd slechts in een derde van de gevallen (24/68) vastgesteld en is eerder beperkt (mediaan 2,7 maanden). Wat de levenskwaliteit betreft, leverden de studies slechts in 10% van de gevallen (7/68) bewijs van verbetering. De bevindingen op basis van de Belgische data zijn dus eigenlijk niet zo verrassend en liggen in lijn met de medische literatuur waar er in veel gevallen ook geen concreet gunstig effect werd aangetoond.

Bovendien moet er ook nog rekening gehouden worden met een aantal methodologische zwakheden in vele klinische studies. Het meten van de overleving in een klinische studie kan de duur ervan aanzienlijk verlengen en de mogelijkheid van patiënten om toegang te krijgen tot de studiebehandeling vertragen. Daarom worden meestal surrogaateindpunten gebruikt en wordt de overleving berekend door extrapolatie. Wetenschappelijk bewijs toont echter dat het verband tussen surrogaateindpunten en het werkelijke effect op overleving en kwaliteit van leven vaak zwak is. Het gebruik van surrogaateindpunten kan bijgevolg sterk in vraag worden gesteld. Vaak wordt er een verband verondersteld op basis van theoretische overwegingen. Maar dit is geen goede wetenschappelijke praktijk en zou het verzamelen van gegevens over levenskwaliteit bij patiënten niet mogen vervangen.

Kortere wegen naar terugbetaling

Voor veelbelovende geneesmiddelen waar er nog onzekerheid is over hun meerwaarde, is er een extra mogelijkheid binnen de terugbetalingsprocedure om patiënten sneller toegang te geven tot deze geneesmiddelen. Dit worden "managed entry agreements" (MEA's) of "artikel 81/111-overeenkomsten" genoemd in België (zie [KCE rapport 288](#)). Steeds meer geneesmiddelen worden onder dit soort overeenkomsten terugbetaald hetgeen meestal ook gekoppeld is aan een prijskorting op het geneesmiddel.

Het principe van de MEA's voor innovatieve kankergeneesmiddelen is dat farmaceutische bedrijven een nieuw product vergoed kunnen krijgen, ook al is nog niet bekend of het de overlevingsduur daadwerkelijk verlengt en/of de levenskwaliteit verbetert in vergelijking met bestaande behandelingen. De toegekende terugbetaling is tijdelijk. Tijdens de duur van de overeenkomst moet de onderneming de nodige klinische studies uitvoeren om het noodzakelijke wetenschappelijk bewijs te leveren dat de beleidsmaker toelaat om een definitieve terugbetalingsbeslissing te nemen.

Meer betrouwbaar bewijs wordt vaak niet meer geleverd, maar terugbetaling moeilijk terug te draaien

Het aanleveren van dat bewijs door de bedrijven is waar het schoentje wringt. In de bovengenoemde Europese publicatie bleek dat, na een mediane follow-up van 5,4 jaar (3,3 tot 8,1 jaar), er nog steeds geen bewijs van significante verbetering van de overleving of levenskwaliteit beschikbaar was voor de helft (35/68) van de gevallen.

Het probleem is dat, wanneer de terugbetaling eenmaal is "verworven" via een overeenkomst, het voor de autoriteiten zeer moeilijk is om daarop terug te komen, soms mede omwille van de druk van de publieke opinie. Hierdoor ontstaat een situatie die bedrijven er niet toe aanzet een echte inspanning te leveren om de gevraagde bewijzen te verstrekken.

Het kan dus worden gevreesd dat het voordeel voor de patiënten geleidelijk een minder duidelijke rol speelt bij de markttoelating en de terugbetaling van innovatieve geneesmiddelen. Het evenwicht tussen 'snel op de markt brengen' en 'meerwaarde aantonen voor de patiënten in vergelijking met de bestaande behandeling(en)' lijkt momenteel uit balans en over te hellen naar het eerste argument.

Daarom dringt het KCE erop aan dat de nadruk niet hoofdzakelijk op de snelle toegang tot de geneesmiddelen wordt gelegd. De voornaamste zorg, in het belang van de patiënt en de arts, moet zijn om tijdig toegang te geven tot geneesmiddelen waarvoor een duidelijke en betrouwbare meerwaarde voor de patiënt is aangetoond en waar deze informatie (of het gebrek hieraan) aan hen transparant ter beschikking wordt gesteld.

Geheime prijzen maken het hele systeem ondoorzichtig

Een bijkomende complexiteit vloeit voort uit het feit dat MEA-overeenkomsten gepaard gaan met strikte vertrouwelijkheid ten aanzien van de prijzen en kortingen waarover is onderhandeld. De combinatie van onzekerheid over de meerwaarde en geheime prijzen leiden dus tot een toenemende ondoorzichtigheid van het hele vergoedingssysteem. Deze geheimhouding verstoort ook volledig de kosteneffectiviteitsanalyses, die nochtans een essentieel element zijn voor de overheid om te beslissen of de terugbetaling van een product al dan niet verantwoord is.

Dit leidt tot situaties waarbij nieuwe geneesmiddelen onder een overeenkomst worden geplaatst omdat het product waarmee ze worden vergeleken ook onder een overeenkomst valt. Dit weerspiegelt niet het initiële opzet van het MEA systeem. Er is een sneeuwbaaleffect aan de gang. Het budget voor geneesmiddelen onder MEA bedroeg in 2019 al ongeveer een kwart van het totale geneesmiddelenbudget in ons land. Er is al een wetgevende initiatief genomen om te trachten dit systeem bij te sturen, maar dit heeft tot heden niet tot de gewenste transparantie geleid voor onafhankelijke onderzoekers en voor het brede publiek.

Bijsturen is noodzakelijk

Een blik op het verleden geeft de mogelijkheid om het beleid naar de toekomst toe te versterken. Daarom formuleert het KCE een reeks aanbevelingen aan de regelgevende instanties om hen aan te moedigen hogere eisen te stellen ten aanzien van de wetenschappelijke gegevens ter ondersteuning van vergunningsaanvragen (op Europees niveau) en vergoedingsaanvragen (op nationaal niveau). Dat moet er toe leiden dat het huidige systeem zodanig wordt bijgestuurd dat het zich beter richt op de werkelijke meerwaarde van elk nieuw geneesmiddel voor de patiënt, zodat de beperkte middelen van de Belgische ziekteverzekering op een meer verantwoorde en efficiënte manier worden gebruikt.

---

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

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg  
Administratief Centrum Kruidtuin, Doorbuilding (10e  
verdieping)  
Kruidtuinlaan 55  
1000 Brussel  
België  
+32 2 287 33 88  
<http://kce.fgov.be>

Gudrun Briat  
Wetenschappelijke communicatie  
+32 475 274 115  
[press@kce.fgov.be](mailto:press@kce.fgov.be)