

BETAALBAARHEID EN ONTWIKKELING VAN GENEESMIDDELEN BELEIDSAANBEVELINGEN

SYMPOSIUM 8 NOVEMBER 2018



TEST aankoop

Kom op 
tegen Kanker

We hebben met drie organisaties aan de beleidsaanbevelingen gewerkt. Daarbij maakten we dankbaar gebruik van de feedback van een groep experts (adviesraad).

We bedanken alle deskundigen die ons adviseerden bij het tot stand komen van de beleidsaanbevelingen. Hun betrokkenheid betekent niet dat ze het eens zijn met de aanbevelingen. Eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden zijn enkel de verantwoordelijkheid van Kom op tegen Kanker, Dokters van de Wereld en Test Aankoop.

Francis Arickx, Jean-Jacques Cassiman, Irina Cleemput, Jacques De Grève, Remy Demeester, Ri De Ridder, Anne Hendrickx, Frank Hulstaert, Isabelle Huys, Anneleen Lintermans, Raf Mertens, Serge Muyltermans, Mattias Neyt, Joris Van Assche, Walter Van Dyck, Kris Vanhaecht, Jozefien Van Herpe, Geertrui Van Overwalle, Ciska Verbaanderd

De achtergronddocumenten bij de beleidsvoorstellen:

- www.komoptegenkanker.be/betaalbaarheid-en-ontwikkeling-van-geneesmiddelen
- <https://www.doktersvandewereld.be/prijs-geneesmiddelen>
- www.betalbaregeneesmiddelen.be

Beleidsaanbevelingen

SYMPOSIUM

'Betaalbaarheid en ontwikkeling van geneesmiddelen'

8 november 2018

Kom op tegen Kanker, Test Aankoop, Dokters van de Wereld

De prijzen van nieuwe geneesmiddelen blijven stijgen en zetten het budget van de ziekteverzekering onder druk. Zo schatte het RIZIV in juni 2018 dat het budget van de ziekteverzekering in 2019 met een half miljard euro zou worden overschreden. Dit is voor een groot stuk te wijten aan de terugbetaling van beloftevolle kankertherapieën, zoals immunotherapie. Het is erg belangrijk dat patiënten toegang krijgen tot deze behandelingen, maar de hoge budgettaire impact brengt problemen met zich mee: andere waardevolle behandelingen zullen niet terugbetaald worden of er zullen in andere beleidsdomeinen vervelende keuzes gemaakt moeten worden.

Tegelijk blijft het wachten op medicijnen voor prangende noden, zoals nieuwe antibiotica en geneesmiddelen tegen de ziekte van Alzheimer. Er blijven ook nog heel wat kankers met een slechte prognose. Voor andere aandoeningen hebben we dan weer een overdaad aan erg gelijkaardige medicijnen.

Test Aankoop, Kom op tegen Kanker en Dokters van de Wereld organiseren op 8 november 2018 een symposium over deze problematiek in de Kamer van Volksvertegenwoordigers. We hopen zo het parlementaire debat en de partijprogramma's voor de volgende verkiezingen te inspireren. Tegelijk willen we de bevolking informeren en sensibiliseren over deze problematiek.

Op het symposium presenteren enkele experts alternatieve modellen om geneesmiddelenontwikkeling te organiseren en te belonen. Vertegenwoordigers van patiënten, artsen, universiteiten, de farmaceutische industrie, de ziekenfondsen, de Europese en Belgische overheid en politici gaan in debat over de belangrijkste beleidsaanbevelingen van Test Aankoop, Kom op tegen Kanker en Dokters van de Wereld. We maken bekend hoe de verschillende politieke partijen reageren op onze beleidsaanbevelingen.

Deze beleidsaanbevelingen worden in dit document opgelijst. Bij elke beleidsaanbeveling hoort ook een achtergronddocument, met een grondige analyse van de problematiek waarvoor de aanbeveling een oplossing wil bieden.

Met onze aanbevelingen willen we ervoor zorgen dat onze gezondheidszorg behandelingen van de hoogst mogelijke kwaliteit biedt, dat die behandelingen toegankelijk zijn voor elke patiënt, en dat die toegankelijkheid ook op lange termijn gegarandeerd is. Tegelijk willen de voorstellen stimulansen bieden voor alternatieve modellen van geneesmiddelenontwikkeling. Die moeten leiden tot betaalbare geneesmiddelen met een grote meerwaarde voor aandoeningen waarvoor er nu nog geen goede of enkel erg dure behandelingen zijn.

De voorstellen hebben betrekking op verschillende stappen in het leven van een geneesmiddel: onderzoek en ontwikkeling, toegang tot de markt, terugbetaling door de ziekteverzekering en het voorschrijven van geneesmiddelen in de medische praktijk.

In het huidige systeem van **onderzoek en ontwikkeling** gebeurt op sommige domeinen te veel onderzoek en op andere domeinen te weinig. De op patenten gebouwde monopolies liggen mee aan de basis van de erg hoge prijzen. Daarom moeten we zoeken naar nieuwe sporen van geneesmiddelenontwikkeling. Op korte termijn kan de overheid stimulansen geven door te investeren in klinische studies, op langere termijn moeten er andere organisatievormen van en nieuwe beloningssystemen voor geneesmiddelenontwikkeling komen (*Aanbeveling 1. Nieuwe sporen van geneesmiddelenontwikkeling*). De overheid pompt ook nu al heel wat geld in academisch onderzoek dat aan de basis ligt van nieuwe geneesmiddelen. De maatschappij betaalt zo eigenlijk twee keer: een eerste keer via investeringen in onderzoek, een tweede keer via de terugbetaling van de ziekteverzekering. De overheid moet er dan ook voor zorgen dat dit geld goed besteed is, en moet voorwaarden stellen aan de financiering van onderzoek. Bijvoorbeeld door de onderzoeksmiddelen toe te kennen in functie van de grootste medische noden, door te eisen dat onderzoeksresultaten en -gegevens, gerealiseerd met publieke financiering, publiek toegankelijk zijn en door voorwaarden op te leggen die de betaalbaarheid van met publiek geld ontwikkelde geneesmiddelen, realiseren (*Aanbeveling 2. Voorwaarden aan publieke financiering van onderzoek*).

Er zijn nu al niet-commerciële initiatieven die buiten de klassieke farmaceutische bedrijven geneesmiddelen ontwikkelen. Maar als die initiatieven een **geneesmiddel op de markt** willen brengen, botsen ze op een regelgeving die nog te veel op maat van de industrie geschreven is. Daarom pleiten we voor aanpassingen aan de marktvergunningsprocedure, zodat ze toegankelijk wordt voor niet-commerciële initiatieven (*Aanbeveling 10. Een hervormde marktvergunningsprocedure*). Soms verdwijnen geneesmiddelen van de markt, bijvoorbeeld omdat de verkoop ervan volgens de firma onvoldoende winstgevend is. Als zo'n geneesmiddel belangrijk is voor de kwaliteit en/of betaalbaarheid van de zorg, moet de overheid maatregelen nemen (*Aanbeveling 9. Maatregelen om te vermijden dat belangrijke geneesmiddelen van de markt verdwijnen*).

Als een nieuw geneesmiddel met een meerwaarde voor patiënten op de markt komt, is het belangrijk dat er zo snel mogelijk een **terugbetaling** komt, zodat patiënten toegang krijgen tot het geneesmiddel. Maar niet alle medicatie die op de markt komt, heeft een grote toegevoegde waarde. Aangezien de middelen van de overheid beperkt zijn, moet ze **kritisch kijken naar de meerwaarde** van nieuwe geneesmiddelen en zal ze soms 'neen' moeten zeggen tegen de terugbetaling van een nieuw geneesmiddel of tegen de prijs ervan (*Aanbeveling 3. De overheid moet keuzes maken*).

Om de eventuele meerwaarde van een nieuw medicijn goed te kunnen beoordelen, moet de overheid beschikken over voldoende gegevens. Dat kan enkel als firma's vergelijkende studies uitvoeren van de nieuwe behandeling met de beste beschikbare behandeling (*Aanbeveling 7. Firma's moeten verplicht worden vergelijkende studies met relevante behandelingen uit te voeren voor registratie van een nieuw geneesmiddel*). Bij het beoordelen van de meerwaarde van een geneesmiddel moet er meer Europese samenwerking komen (*Aanbeveling 4. Internationale samenwerking*).

Bij de **beslissing over de terugbetaling** moeten overheden en firma's overeenkomen over een faire prijs. Zo'n prijs biedt firma's een redelijke winstmarge en is betaalbaar voor de maatschappij. Om die discussie te kunnen voeren, is het essentieel dat er meer transparantie komt over de kost van onderzoek en ontwikkeling. Die kost is immers een belangrijk argument om hoge prijzen te rechtvaardigen (*Aanbeveling 6. Transparantie*). Ook op het gebied van de prijzen die de ziekteverzekering betaalt voor nieuwe geneesmiddelen stelt zich een probleem van transparantie. Overheid en firma's sluiten vaak contracten af waarin een vertrouwelijke prijskorting afgesproken wordt. Omdat dit systeem de hoge prijzen mee in stand houdt en de democratische controle op de besteding van de publieke middelen onmogelijk maakt, pleiten we voor een afschaffing van contracten om geheime prijskortingen te on-

derhandelen (*Aanbeveling 5. Contracten*). We stellen ook enkele alternatieve strategieën voor om de prijs te drukken. Zo moeten landen nog meer gaan samenwerken, zodat ze zwaarder kunnen wegen in onderhandelingen met de farmaceutische industrie. Als de hoge prijzen de volksgezondheid in gevaar brengen, moet een dwanglicentie tot de mogelijkheden behoren (*Aanbeveling 4. Internationale samenwerking*). Ook competitie is een belangrijk element om tot betaalbare prijzen te komen. Zo moeten de mededingingsautoriteiten de geneesmiddelenmarkt actiever opvolgen en optreden wanneer firma's zich bezondigen aan anti-concurrentiële praktijken. De overheid moet er ook voor zorgen dat biosimilaire geneesmiddelen voet aan de grond krijgen in België, zodat er competitie kan komen tussen de originele merkgeneesmiddelen en de biosimilaren. Dit betekent onder andere dat de **voorschrijvers** van deze geneesmiddelen gemotiveerd moeten worden om de goedkoopste biosimilaire geneesmiddelen voor te schrijven (*Aanbeveling 8. Meer competitie*).

Enkele ideeën die in verschillende aanbevelingen terugkomen:

- **Burgers en patiënten** moeten **betrokken** worden bij het beleid over geneesmiddelenontwikkeling, marktvergunning en terugbetaling van geneesmiddelen.
- **Er is nood aan meer internationale samenwerking**, bijvoorbeeld bij het beoordelen van de meerwaarde van geneesmiddelen (HTA) en het onderhandelen met de farmaceutische industrie over de prijs van een geneesmiddel.
- **De overheid moet duidelijker maken wat ze verwacht** van onderzoekers en ontwikkelaars van geneesmiddelen, bijvoorbeeld door aan te geven op welke domeinen er nog een grote medische nood is, door duidelijk te maken welk budget beschikbaar is voor geneesmiddelen die in ontwikkeling zijn en binnenkort op de markt zullen komen.
- Er moet **meer openheid en transparantie** komen. De overheid moet transparant communiceren over terugbetalingsbeslissingen, alle onderzoekspublicaties en -gegevens moeten publiek beschikbaar zijn, geheime prijskortingen moeten verdwijnen. Firma's moeten transparant zijn over de prijsvorming van geneesmiddelen.

AANBEVELING 1

Nieuwe sporen van geneesmiddelenontwikkeling

- Er moeten nieuwe modellen van geneesmiddelenontwikkeling op de sporen gezet worden. Dit moet garanderen dat:
 - geneesmiddelen aan betaalbare prijzen op de markt komen,
 - de samenleving meer kan sturen welke geneesmiddelen er ontwikkeld worden, zodat de geneesmiddelenontwikkeling zich focust op de grootste medische noden.
- De overheid (nationaal en Europees) kan maatregelen nemen door op korte termijn klinische studies te financieren. Bestaande programma's van financiering, zoals de studies gesteund door het KCE moeten verder uitgebouwd worden. De overheid kan klinische studies financieren die leiden tot betere behandelingen, en die leiden tot een betere inzet van de middelen (bijvoorbeeld over de optimale duur van een behandeling met een duur geneesmiddel).
- Op Europees niveau moet een proces starten om de meest beloftevolle initiatieven over andere organisatievormen van geneesmiddelenontwikkeling en andere financieringsvormen (push-financiering, of directe steun aan onderzoek, en pull-financiering, of beloningen voor afgewerkte geneesmiddelen of mijlpalen in de geneesmiddelenontwikkeling) in de praktijk te brengen.
 - Een Europese werkgroep moet onderzoeken welke modellen meest beloftevol zijn, hoe deze

modellen verder ontwikkeld kunnen worden en onder welke voorwaarden dit moet gebeuren. Deze werkgroep moet samengesteld zijn uit alle stakeholders (patiënten- en consumentenverenigingen, academici, industrie, overheid, ziekenfondsen).

- Financiering voor deze modellen kan voorzien worden door de EU, nationale regeringen, filantropische organisaties die middelen uit de bedrijfswereld samenbrengen (naar het voorbeeld van de Gates foundation), of door samenwerkingsverbanden tussen landen (bijvoorbeeld BeNeLuxA)
- Al het onderzoek dat in het kader van deze initiatieven gefinancierd wordt, moet aan bepaalde voorwaarden voldoen, bijvoorbeeld met betrekking tot openheid over de onderzoeksdata (die openheid moet er overigens zijn voor al het onderzoek op mensen, zie aanbeveling 2).

AANBEVELING 2

Voorwaarden aan publieke financiering van onderzoek

- De publieke geldschieter moet meer voorwaarden stellen aan de financiering van biomedisch onderzoek. Samengevat gaat het om het volgende:
 - Bij de toekenning van publieke middelen voor biomedisch onderzoek moeten de medische en maatschappelijke noden een belangrijke rol spelen. Voor het toegepast biomedisch onderzoek moet het volledige budget in functie hiervan verdeeld worden. Bij het fundamenteel onderzoek dienen voor een deel van het budget ruim gedefinieerde thematische prioriteiten vastgelegd te worden, een ander deel wordt best zonder inhoudelijke voorwaarden toegekend.
 - Er moet hiertoe een lijst van prioriteiten opgesteld worden, op een wetenschappelijk verantwoorde en transparante manier, met vertegenwoordiging van alle relevante stakeholders zoals ook patiënten en burgers. Deze lijst moet ook een signaal betekenen om het onderzoek van firma's beter te sturen.
 - Alle onderzoekspublicaties en de onderliggende onderzoeksgegevens gerealiseerd met publieke financiering moeten publiek beschikbaar zijn, met de nodige garanties voor de privacy wanneer de data persoonlijke gegevens bevatten. Vlaanderen en België moeten dit principe wettelijk vastleggen zoals in Franstalig België reeds gebeurde voor onderzoekspublicaties, en dit moet voor beide landsdelen uitgebreid worden voor de onderzoeksdata. De naleving ervan moet opgevolgd worden door de universiteiten, onderzoekscentra en financierende overheidsinstanties. Daarnaast moeten er stimulansen voorzien worden om de toepassing ervan te veralgemenen.
 - Publieke financierders van onderzoek moeten voorwaarden opleggen die de betaalbaarheid en beschikbaarheid garanderen van de geneesmiddelen waaraan ze een bijdrage geleverd hebben.

Deze voorwaarden moeten daartoe ingesloten worden in overeenkomsten die de overheid rechtstreeks afsluit met onderzoekers en/of firma's.

Daarnaast moet een gemeenschappelijk raamwerk voor maatschappelijk verantwoord licentiëren voor onderzoeksinstellingen afgesproken en toegepast worden. Bij het creëren van spin-offs moeten universiteiten inspraak blijven hebben en moeten voorafgaandelijk afspraken over de toegankelijkheid van het eindproduct gemaakt worden. Overheden en onderzoeksinstellingen moeten de toepassing van de afgesproken principes monitoren en maatregelen nemen wanneer deze geschonden worden.
 - Deze voorwaarden zijn nog belangrijker wanneer de middelen die de overheid uittrekt voor onderzoek in het kader van ontwikkeling van geneesmiddelen aanzienlijk toenemen.

AANBEVELING 3

De overheid moet keuzes maken

- De middelen van de overheid zijn beperkt. Daarom moeten we slimme keuzes maken. Dat betekent dat de overheid soms neen moet zeggen tegen een geneesmiddel of tegen de prijs die een farmaceutisch bedrijf vraagt voor zijn geneesmiddel.
- De beslissing over terugbetaling moet genomen worden door een expertencomité zoals de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen in het RIZIV en deze beslissing moet bindend zijn.
- In de keuzes die de overheid maakt, moeten verschillende elementen een rol spelen zoals de medische nood, therapeutische meerwaarde, verhouding tussen prijs en meerwaarde, budget-impact, redelijke winstmarges voor het bedrijf, onderzoeks- en ontwikkelingskosten van het bedrijf. Deze laatste twee criteria neemt de overheid nu nog niet in overweging.
- De keuzes die de overheid maakt, moeten voldoen aan de principes van accountability for reasonableness (transparantie, relevantie, herzienbaarheid, reglementering om de uitvoering van de eerste drie criteria af te dwingen).
 - Dit kan bijvoorbeeld door het verbeteren van de transparantie van de beslissingen. De overheid moet haar adviezen baseren op een expliciet kader dat aangeeft welke vragen beantwoord moeten worden en welke criteria hierbij een rol kunnen spelen. Er moet een voor de bevolking begrijpelijk verslag komen van de genomen beslissingen en van de criteria waarop die beslissingen gebaseerd zijn. Zolang er nog gewerkt wordt met confidentiële contracten, geeft dit verslag ook aan of en waarom gekozen werd voor een confidentieel contract.
 - Bij het bepalen van haar beslissingscriteria moet de overheid rekening houden met de voorkeuren van de burgers. Het burgerlabo van de Koning Boudewijnstichting en de bevraging van het KCE toonden hoe dit in de praktijk kan gebracht worden. In de toekomst moeten geregeld gelijkaardige burgerlabo's georganiseerd worden, zodat beslissers in de ziekteverzekering feedback krijgen over hun werkwijze. Bovendien moeten pilootprojecten in de commissies van het RIZIV nagaan hoe beslissingen rekening kunnen houden met de voorkeuren van de burger.

AANBEVELING 4

Internationale samenwerking

4.1. Samenwerking op vlak van prijsonderhandeling, horizon scanning en health technology assessment

- De Europese lidstaten moeten hun krachten bundelen om prijzen te onderhandelen met de farmaceutische firma's. De samenwerkingsverbanden die zich sinds enkele jaren in verschillende regio's vormden zoals BeNeLuxA moeten geleidelijk uitgebreid worden, om op langere termijn samen te evolueren naar een prijsonderhandeling op Europees niveau.
- Om deze onderhandelingen op een efficiënte manier te voeren moeten de verschillende landen ook samenwerken om bepaalde gegevens te verzamelen en te evalueren m.b.t. geneesmiddelen. Zo is er meer samenwerking nodig tussen de Europese lidstaten om belangrijke geneesmiddelen in de pipeline vroegtijdig te detecteren (horizon scanning) en om de waarde te beoordelen van een nieuw geneesmiddel ten opzichte van bestaande behandelingen (Health Technology Assessment, HTA).

Het regelgevende voorstel dat de Europese Commissie begin 2018 uitwerkte om een verregaande Europese samenwerking te organiseren rond deze aspecten moet dan ook aangenomen wor-

den. Een aantal aanpassingen en aandachtspunten zijn wel belangrijk: de gemeenschappelijke methodologie moet kwalitatief hoogstaande evaluaties garanderen, firma's moeten HTA-instanties alle gegevens m.b.t. hun klinische studies bezorgen, het proces en de resultaten moeten volledig transparant zijn, en de onafhankelijkheid van de betrokken experts en instanties dient gewaarborgd te zijn.

- Wanneer de lidstaten in deze onderhandelingen geen faire prijs kunnen afspreken met een farmaceutisch bedrijf voor een geneesmiddel waardoor de volksgezondheid bedreigd wordt, moet het mogelijk zijn te werken met dwanglicenties. Hiertoe zijn een aantal aanpassingen noodzakelijk aan het huidige wetgevende kader (zie aanbeveling 4.2.).

4.2. Dwanglicenties

- Als de volksgezondheid in gevaar is, bijvoorbeeld omdat een geneesmiddel zo duur is dat de overheid het niet meer kan betalen, moet de overheid dwanglicenties toepassen. Dit gebeurt best op het niveau van de Europese Unie of in een samenwerkingsverband van lidstaten.
- Om de werking van dit instrument te optimaliseren, stellen we enkele aanpassingen aan de bestaande wetgevingen voor:
 - Verschillende betrokken partijen in ons land moeten het initiatief kunnen nemen voor een dwanglicentie, en niet alleen een producent van geneesmiddelen. De minister van Volksgezondheid moet dit eveneens kunnen. Ook een groepering van belanghebbende burgers of patiënten moet een dwanglicentie kunnen afdwingen via de rechtbank. Het moet nog onderzocht worden hoe dit best georganiseerd kan worden.
 - In de Europese wetgeving over data-exclusiviteit moet een uitzondering opgenomen worden die het verlenen van dwanglicenties mogelijk maakt.
 - Als er Europese octrooien kunnen verleend worden, moeten er ook Europese dwanglicenties mogelijk zijn. Er moet in de regelgeving met betrekking tot Europese octrooien dan ook een bepaling opgenomen worden die de wetgever van de Europese Unie het recht geeft dwanglicenties toe te passen. Dit recht kan deze wetgever dan invoeren wanneer er een probleem is voor de volksgezondheid, zoals de onbeschikbaarheid of beperkte beschikbaarheid van een geneesmiddel door een te hoge prijs. Ook op Europees niveau moet voorzien worden in een procedure die belanghebbende burgers of patiënten de mogelijkheid geeft een dwanglicentie af te dwingen via de rechtbank

AANBEVELING 5

Contracten

- Het systeem van contracten om geheime prijskortingen te onderhandelen, moet afgeschaft worden. Dit moet aangepakt worden op Europees niveau omdat het voor een klein land als België moeilijk is om dat alleen te doen.
- Overeenkomsten mogen enkel toegepast worden in uitzonderlijke situaties. Ze zijn alleen zinvol in een beperkt aantal omstandigheden en moeten dan ook hiertoe beperkt blijven.
 - Overeenkomsten die bedoeld zijn om bijkomende bewijzen te verzamelen of die de terugbetaling afhankelijk maken van het resultaat van het geneesmiddel in de realiteit, kunnen nuttig zijn in situaties van een onbeantwoorde medische nood, een grote maatschappelijke behoefte of wanneer er geen enkele stimulans voor firma's is om onderzoek uit te voeren. Dit op voorwaarde dat de voorlopige gegevens over de waarde van het geneesmiddel veel-

belovend zijn en wijzen op een potentiële meerwaarde ten opzichte van bestaande behandelingen.

- Wanneer er onzekerheden bestaan over de budgetimpact kan een overeenkomst aangegaan worden met de firma om afspraken te maken over bijvoorbeeld het terugstorten van een percentage van de omzet in functie van het verkoopsvolume.

De gemaakte afspraken in deze overeenkomsten behoren tot het publieke domein. Ook hier zal Europese onderhandeling dus noodzakelijk zijn omdat het voor ons land moeilijk is om dit alleen aan te pakken. Daarnaast is samenwerking in een Europees kader ook essentieel om de vereiste klinische studies op te zetten om zo de bestaande onzekerheden weg te werken.

- Zolang deze geheime contracten blijven bestaan, moet een onafhankelijk publiek orgaan inzage krijgen in de details van de overeenkomsten opdat een evaluatie ten gronde van dit terugbetalingssysteem kan gebeuren.

AANBEVELING 6

Transparantie over onderzoek- en ontwikkelingskosten

- Overheden moeten farmaceutische firma's verplichten om hen transparantie te bieden over de kost voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen. De bedrijven moeten hierin ook duidelijk aangeven welk deel daarvan betaald werd met publieke middelen, inclusief belastingvoordelen, subsidies en beurzen. Deze gegevens kunnen eventueel door overheden behandeld worden als commercieel vertrouwelijke informatie.
- Deze informatie moet helpen, samen met andere parameters zoals de therapeutische meerwaarde van het geneesmiddel, om een faire prijs te bepalen.
- Overheden moeten hiervoor binnen een Europees kader samen een methodologie en auditsysteem uitwerken.

AANBEVELING 7

Firma's moeten verplicht worden vergelijkende studies met relevante behandelingen uit te voeren voor de registratie van een nieuw geneesmiddel

- Nieuwe geneesmiddelen mogen alleen op de markt toegelaten worden als er objectieve gegevens voorhanden zijn waarmee hun therapeutische meerwaarde kan worden beoordeeld ten opzichte van bestaande alternatieven. Op die manier kunnen overheden beter beslissen over terugbetaling en over de prijs die ze willen betalen, en kunnen artsen beter de reële waarde van het nieuwe middel inschatten. Dit betekent concreet dat geneesmiddelenagentschappen farmaceutische firma's moeten verplichten hun nieuw geneesmiddel te vergelijken met de beste bestaande behandeling(en) op uitkomsten die relevant zijn voor de patiënt. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) en de International Council for Harmonisation (ICH) moeten hiertoe hun richtlijnen aanpassen.

AANBEVELING 8

Meer competitie

8.1. De instanties, bevoegd voor mededinging moeten een actievere rol opnemen in het aanpakken van anti-concurrentiële praktijken in de geneesmiddelensector.

- De Belgische Mededingingsautoriteit moet de farmaceutische sector aan een onderzoek onderwerpen, en hierbij nagaan of concurrentie op een optimale manier kan spelen en of er anti-concurrentiële praktijken plaatsvinden.
- De Belgische mededingingsautoriteit en de Europese Commissie moeten kortdaat optreden tegen praktijken die de mededinging in de farmaceutische sector belemmeren.

8.2. Aanmoedigen van de markttoegang en het voorschrijven van biosimilaire geneesmiddelen

Om het gebruik van biosimilaire geneesmiddelen in de Belgische gezondheidszorg te stimuleren, is er nood aan bijkomende maatregelen:

- Er moeten meer inspanningen geleverd worden om zorgverstrekkers te informeren over de veiligheid en doeltreffendheid van biosimilaire geneesmiddelen en de mogelijkheid om meerdere keren te switchen tussen merkgeneesmiddel en biosimilar, en over de rol van biosimilars bij een zuinige besteding van de middelen. Biosimilaren moeten voldoende aan bod komen in de opleiding van zorgverstrekkers.
- In het ziekenhuis en in de ambulante sector moeten systemen van quota ingevoerd worden: voorschrijvers moeten een minimaal percentage van de goedkoopste varianten van een biologisch geneesmiddel voorschrijven. Financiële sancties of stimuli kunnen dit ondersteunen. Het invoeren van quota moet gepaard gaan met de ontwikkeling van richtlijnen over goed gebruik van die geneesmiddelen.
- Het RIZIV zou bij de terugbetaling van een biologisch geneesmiddel aan het ziekenhuis, rekening moeten houden met de door het ziekenhuis bedongen korting, en dus met de werkelijk betaalde prijs. Daarom is het nodig dat er in het ziekenhuis op korte termijn transparantie komt over de kortingen en voordelen die de farmaceutische industrie verschaft aan de ziekenhuizen en zorgverstrekkers.
- Momenteel zijn de bedongen kortingen een bron van inkomsten voor de ziekenhuizen. Als het RIZIV gaat terugbetalen op basis van de werkelijk betaalde prijs, moet hier dus ook rekening mee gehouden worden in de huidige herziening van de ziekenhuisfinanciering.

AANBEVELING 9

Maatregelen om te vermijden dat belangrijke geneesmiddelen van de markt verdwijnen

- Wanneer een firma beslist om een geneesmiddel van de markt te halen dat belangrijk is voor de kwaliteit en/of betaalbaarheid van zorg, moet de overheid ingrijpen. Voor medicatie die niet meer onder patent is, kan gezocht worden naar een nieuwe producent, bijvoorbeeld door een openbare aanbesteding. Voor medicatie die wel nog onder patent is, kunnen andere methodes gebruikt worden, zoals vrijwillige of dwanglicenties.

AANBEVELING 10

Een hervormde marktvergunningsprocedure

- De regelgeving om geneesmiddelen op de markt te brengen en een terugbetaling aan te vragen, moet aangepast worden aan de noden van onderzoekers en non-profitorganisaties. Beperkingen op de organisaties die een uitbreiding van de marktvergunning kunnen aanvragen bij EMA en de nationale agentschappen moeten verdwijnen. EMA en de nationale agentschappen moeten bereid zijn klinisch bewijs voor een nieuwe indicatie van onderzoekers en not-for-profitorganisaties te evalueren. Dit betekent dus een beoordeling van off-label use in een klinische studie met de bedoeling de toepassing "on-label" te brengen. Dit moet gepaard gaan met maatregelen die de industrie motiveren om de gegevens over de nieuwe indicatie voor de bestaande molecule op te nemen in hun bijsluiter.
- Of de wijziging van de marktvergunning nu via de nationale agentschappen of het EMA moet aangevraagd worden, non-profitorganisaties moeten steeds gebruik kunnen maken van eenvoudige, geharmoniseerde procedures. Ze hebben ook nood aan ondersteuning en wetenschappelijk advies over hoe ze deze procedures moeten aanpakken.
- De EU moet procedures ontwikkelen om te garanderen dat de vergunninghouder bij klinische studies over off-labelgebruik van een geneesmiddel de preklinische, farmakinetische en veiligheidsgegevens over dit geneesmiddel ter beschikking stelt.

ACHTERGRONDDOCUMENTEN BIJ DE BELEIDSAANBEVELINGEN

Inhoudstafel

Aanbeveling 1

Overheidsfinanciering voor nieuwe modellen van geneesmiddelenontwikkeling 15

1. Ontwikkeling van geneesmiddelen 15
2. Alternatieve strategieën van geneesmiddelenontwikkeling 16
 - 2.1 Overheidsinvesteringen in klinische studies 16
 - 2.2 Ontwikkeling van medicatie in nieuwe organisatievormen 16
 - 2.3 Mechanismen die de ontwikkeling van geneesmiddelen op een andere manier belonen 17
3. Beleidsaanbevelingen 18

Aanbeveling 2

de overheid moet voorwaarden stellen aan onderzoek gefinancierd met publieke middelen 20

1. Onderzoek betaald door de overheid: van fundamenteel belang 20
2. Publiekgefinancierd onderzoek: de modaliteiten 20
3. Medische noden van de bevolking: er moeten prioriteiten gesteld worden 22
4. Nood aan voorwaarden m.b.t. betaalbaarheid en beschikbaarheid van het eindproduct 23
5. Open science: open access en open data – stand van zaken en aanbevelingen 24
6. Beleidsaanbevelingen 26

Aanbeveling 3

De overheid moet keuzes maken 28

1. Stijgende uitgaven voor geneesmiddelen 28
2. De overheid moet keuzes maken 28
 - 2.1 Meerwaarde en prijs van nieuwe geneesmiddelen 28
 - 2.2 Hoe wordt de beslissing over terugbetaling nu genomen? 29
3. De legitimiteit van de keuzes verhogen 30
 - 3.1 transparantie 30
 - 3.2 relevantie 31
4. Beleidsaanbevelingen 31

Aanbeveling 4

Internationale Samenwerking 33

4.1. de Europese lidstaten moeten samenwerken om geneesmiddelen te beoordelen en prijzen te onderhandelen 33

1. Beslissingen over prijszetting en terugbetaling 33
2. Nood aan meer Europese samenwerking op het vlak van health technology assessment en horizon scanning 34
 - 2.1 Beoordelen van de meerwaarde van een geneesmiddel: health technology assessment 34
 - 2.2 Detectie van belangrijke geneesmiddelen in de pipeline: horizon scanning 35
 - 2.3 Voorstel van de Europese Commissie 35
3. Beleidsaanbevelingen 36

4.2. Als de volksgezondheid in gevaar is omdat een geneesmiddel onbetaalbaar is moet de overheid dwanglicenties toepassen 37

1.	Dwanglicentie: wat is het?	37
2.	De dwanglicentie in de praktijk	38
3.	Soorten octrooien	39
4.	Belgische wetgeving m.b.t. dwanglicenties	39
5.	Wetgeving m.b.t. dwanglicenties op het niveau van de Europese Unie	40
	5.1 Dwanglicenties	40
	5.2 Data-exclusiviteit	41
6.	Beleidsaanbevelingen	41

Aanbeveling 5

de terugbetaling van geneesmiddelen via contracten moet beperkt worden tot uitzonderlijke situaties

42

1.	Geheime contracten	42
2.	Toegang tot nieuwe geneesmiddelen op korte termijn, maar het op de lange baan schuiven van moeilijke beslissingen	42
3.	Van een uitzonderingsprocedure naar een parallel circuit van terugbetaling	43
4.	Nefaste gevolgen op lange termijn	43
5.	Gebrek aan democratische controle	44
6.	Beleidsaanbevelingen	44

Aanbeveling 6

Nood aan transparantie over kosten voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen

45

1.	De kost voor onderzoek en ontwikkeling: cruciaal element	45
2.	De feiten: gebrek aan transparantie en tegenstrijdige gegevens	45
3.	Vraag naar meer transparantie vanuit verschillende instanties	46
4.	Beleidsaanbevelingen	46

Aanbeveling 7

firma's moeten verplicht worden vergelijkende studies met de beste bestaande behandeling(en) uit te voeren voor de registratie van een nieuw geneesmiddel

47

1.	Te weinig vergelijkende informatie	47
2.	Te weinig eisen door de bevoegde instanties	47
3.	Beleidsaanbeveling	48

Aanbeveling 8

Meer competitie

49

8.1.	De instanties bevoegd voor mededinging moeten een actievere rol opnemen in het aanpakken van anti-concurrentiële praktijken in de geneesmiddelensector	49
1.	Nood aan een gezonde concurrentie	49
2.	Buitensporige prijzen en mededingingsrecht	49
3.	Toenemende interesse voor prijzen van geneesmiddelen	50
4.	Beleidsaanbevelingen	51
8.2.	Aanmoedigen van de markttoegang en het voorschrijven van biosimilaire geneesmiddelen	51
1.	Biosimilars: een mogelijkheid voor de ziekteverzekering om geld te besparen	51
2.	Biosimilars komen in België moeilijk van de grond, zodat prijscompetitie uitblijft	51
3.	Maatregelen om gebruik van biosimilars te bevorderen	52
	3.1 Een convenant die de wetgeving op de overheidsopdrachten in herinnering brengt	52
	3.2 De biocliff	53
	3.3 Een gedeeltelijke terugbetaling	53
4.	Gebruik biosimilars in België blijft achterlopen	53

5. Beleidsaanbevelingen	54
-------------------------	----

Aanbeveling 9

de overheid moet maatregelen nemen om te vermijden dat belangrijke geneesmiddelen van de markt verdwijnen

55

- | | |
|---|----|
| 1. Niet meer op de markt | 55 |
| 2. Gevolgen voor de patiënt en maatschappij | 55 |
| 3. Beleidsaanbeveling | 56 |

Aanbeveling 10

Aanpassingen aan de marktvergunningsprocedure

57

- | | |
|--|----|
| 1. Repurposing: betere, relatief goedkope behandelingen door nieuwe toepassingen van een bestaand geneesmiddel | 57 |
| 2. Regelgevende obstakels voor niet-commerciële initiatieven | 57 |
| 3. Beleidsaanbevelingen | 58 |

Voetnoten

59

AANBEVELING 1

Overheidsfinanciering voor nieuwe modellen van geneesmiddelenontwikkeling

1. Ontwikkeling van geneesmiddelen

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen steunt doorgaans op fundamenteel onderzoek aan de universiteit. Farmaceutische bedrijven zetten de resultaten van dit onderzoek om in geneesmiddelen. Ze testen het geneesmiddel in klinische studies op vrijwilligers (fase I) en patiënten (fase I, II, III). Bedrijven doen die investering alleen als hun kosten vergoed worden en als ze winst kunnen maken. Dit loopt nu via het patentsysteem. Bedrijven nemen een patent op het ontwikkelde geneesmiddel. In de eerste jaren dat het geneesmiddel op de markt is, krijgt de patenthouder een monopolie op de verkoop ervan. In de EU is een geneesmiddel vanaf de markttoegang nog gemiddeld 13 jaar beschermd tegen competitie van generische geneesmiddelen¹. De prijs van het geneesmiddel ligt in die monopoliejaren heel wat hoger dan als er concurrentie zou zijn van andere producten. De firma realiseert zo hoge winstmarges. Ze kan de onderzoeks- en ontwikkelingskost terugwinnen van geneesmiddelen die op de markt komen en van de vele producten die uiteindelijk de markt niet halen, en nieuwe ontwikkelingsprojecten starten.

Hoewel het huidige systeem onmiskenbaar heel wat onderzoek en ontwikkeling stimuleert¹, zijn er ook nadelen. Zo kunnen patenten de ontwikkeling van kennis vertragen. Onderzoekers die een patent willen nemen op hun uitvinding, zullen tijdens het onderzoeksproces niet geneigd zijn om informatie over hun werk te delen, terwijl het delen van vroege onderzoeksresultaten belangrijk is om verder onderzoek aan te wakkeren².

De commerciële ontwikkeling van geneesmiddelen verloopt inefficiënt: op sommige domeinen gebeurt te veel onderzoek, in andere domeinen waar grote noden zijn, te weinig. In 2016 liepen bijvoorbeeld 803 klinische studies over checkpoint immuuntherapieën voor kanker. Er waren 166.000 patiënten betrokken. Veel studies waren overbodig, omdat veel firma's gelijkaardige studies over vergelijkbare moleculen deden, maar zonder data te delen. Tegelijkertijd wordt er in andere medicatie onvoldoende geïnvesteerd. Zo zijn er veel genetische mutaties bekend die kanker kunnen veroorzaken, maar geneesmiddelen gericht op die mutaties ontbreken³. 90% van de farmaceutische R&D gaat naar ziektes die maar 10% van de globale ziektelast uitmaken. De overige 90% van de ziektelast komt voor in markten die commercieel niet interessant zijn⁴.

Het huidige systeem om onderzoek en ontwikkeling te stimuleren, is mee verantwoordelijk voor de erg hoge prijzen. Het patent creëert een monopolie, wat een hoge prijs mogelijk maakt⁵. Volgens economen zorgt de monopolieprijs voor een grote kloof tussen prijs en marginale productiekost van een geneesmiddel (= de kost die 1 extra product met zich meebrengt) en heeft dit enkele negatieve effecten op vlak van volksgezondheid: bedrijven krijgen een heel sterke aansporing om een product te verkopen, ook aan patiënten die het geneesmiddel niet nodig hebben. Er gaat erg veel geld naar marketing en grote uitgaven aan lobbying om sociale zekerheidssystemen tot terugbetaling aan te zetten².

2. Alternatieve strategieën van geneesmiddelenontwikkeling

Ten gevolge van de beperkingen van het huidige systeem van geneesmiddelenontwikkeling wordt er gezocht naar alternatieven. Die proberen een antwoord te bieden op het probleem van de hoge prijs en moeten ervoor zorgen dat de samenleving meer kan sturen welke medicatie ontwikkeld wordt, zodat braakliggende therapeutische domeinen worden aangepakt en er ook minder inefficiënt onderzoek gebeurt. Op korte termijn kunnen overheden al stappen zetten door (nog) meer te investeren in klinische studies. Daarnaast is het nodig om nieuwe organisatievormen en beloningssystemen voor geneesmiddelenontwikkeling te verkennen. De initiatieven die hier aan bod komen, leunen sterk aan bij de 'toekomstscenario's voor de ontwikkeling en prijszetting van geneesmiddelen', voorgesteld door het Belgische Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) en het Nederlandse Zorginstituut Nederland (ZIN). De KCE- en ZIN-modellen blijven vrij theoretisch, terwijl de hier besproken modellen al min of meer concreet zijn¹⁷. Naast de hier besproken modellen, zijn er uiteraard nog andere initiatieven.

2.1 Overheidsinvesteringen in klinische studies

Om de gaten in het huidige systeem van geneesmiddelenontwikkeling te dichten, is het belangrijk dat de overheid investeert in klinisch onderzoek. Een deel van deze middelen kan de overheid bijvoorbeeld halen uit een belasting op de marketingactiviteiten van farmaceutische firma's. Zo kunnen behandelingen ontwikkeld worden voor aandoeningen die de industrie nu minder interesseren. Voor kanker gaat het bijvoorbeeld over behandelingen voor erg kleine patiëntengroepen, zoals kinderen met kanker of mannen met borstkanker^{6, 7}. Er gebeurt ook weinig onderzoek naar bepaalde kankerdiagnoses (long, slokdarm, pancreas), in verhouding tot de ziektelast die deze aandoeningen veroorzaken, bepaalde behandelingen, zoals chirurgie en radiotherapie en onderzoek over thema's als levenskwaliteit en palliatieve zorg⁸.

Momenteel investeert de overheid al in onderzoek. Een recente studie over klinisch en fundamenteel kankeronderzoek, gepubliceerd tussen 2002 en 2013 in 18 Europese landen, onderzocht de sponsors van deze publicaties. 30% van het kankeronderzoek wordt door de overheid gesponsord. 19% krijgt sponsoring van non-profitorganisaties, 7% van de industrie en 3% van internationale sponsors. In 41% van de publicaties werd geen bron van sponsoring aangegeven⁸.

Maar op het vlak van klinisch onderzoek kan er nog meer gebeuren. De overheid kan studies financieren die de meerwaarde van bepaalde behandelingen onderzoeken, en studies die vragen beantwoorden over de kosten voor de ziekteverzekering.

Een voorbeeld is de behandeling met herceptine voor vrouwen met een bepaald type borstkanker. Deze behandeling bleek volgens een KCE-analyse uit 2006 kosteneffectief voor vrouwen zonder uitzaaiingen en met een goede hartfunctie. Het bij het Europees geneesmiddelenagentschap goedgekeurde behandelingsschema duurde 1 jaar. In 2006 liet een kleinere studie uitschijnen dat ook een behandeling van 9 weken zou volstaan. Dit zou minder belastend zijn voor het hart van de vrouwen en het overheidsbudget. Het KCE stelde daarom voor dat de overheid een vergelijkende studie zou doen, in het belang van de patiënt en de uitgaven van de sociale zekerheid⁹.

De overheid zette al enkele stappen naar een grotere investering in klinisch onderzoek. Zo stelt het 'benefit'-programma, een gezamenlijk initiatief van het Belgische KCE en het Nederlandse ZIN (zorginstituut Nederland) € zes miljoen ter beschikking voor vergelijkende, praktijkgericht klinische studies¹⁰.

2.2 Ontwikkeling van medicatie in nieuwe organisatievormen

Een eerste type van vernieuwende initiatieven gaan de ontwikkeling van geneesmiddelen anders organiseren.

Fair Medicine Foundation bijvoorbeeld ontwikkelt geneesmiddelen in een coalitie van patiëntenverenigingen, academici, een farmaceutisch bedrijf, een sociale investeerder, en de manager van een UMC (Universitair Medisch Centrum, UZ in Nederland). Die coalities richten zich op ziektes die nog niet of met onbevredigend resultaat behandeld kunnen worden of waarvan de bestaande behandelingen heel duur zijn of onbetaalbaar dreigen te worden. Als het middel bij de patiënt geraakt, is de coalitie transparant over de ontwikkelingskosten en rekent ze een prijs aan die toelaat om iedereen die mee investeerde een eerlijke winst uit te keren. De intellectuele eigendom wordt gedeeld onder de coalitiepartijen. Deze organisatievorm laat patiënten toe om mee te beslissen welke behandelingen ontwikkeld worden¹¹.

DnDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) is een initiatief dat betaalbare geneesmiddelen ontwikkelt voor verwaarloosde ziekten (aandoeningen die vooral in ontwikkelingslanden voorkomen en waarin de farmaceutische industrie niet geïnteresseerd is). DnDi is een samenwerking van partners uit de publieke en private sector. DnDi werkt met de volgende principes: 1) Onderzoek is behoeftegestuurd: het richt zich op aandoeningen waarbij nu een hoge nood bestaat aan een (betere) behandeling. 2) Geneesmiddelen moeten toegankelijk en betaalbaar zijn voor de mensen die ze nodig hebben. 3) Het onderzoek en de geneesmiddelen zijn een publiek goed. Dat betekent dat DnDi bij het licentiëren van ontwikkelde producten, voorwaarden onderhandelt die een betaalbare prijs van het geneesmiddel garanderen en die garanderen dat er geen beperkingen zijn op verder onderzoek over het product. 4) Financiële en wetenschappelijke onafhankelijkheid, o.a. door differentiatie van de herkomst van de financiële middelen¹². Sinds 2003 heeft DnDi 7 behandelingen afgeleverd, of er aan meegewerkt (ontwikkeling van twee combinatiegeneesmiddelen tegen malaria, van een geneesmiddel tegen slaapziekte, en van een pediatrische vorm van een geneesmiddel dat alleen voor volwassenen bestemd was voor de behandeling van Chagas; bijdrage aan twee guidelines voor de behandeling van **viscerale leishmaniasis en voor de behandeling van kinderen met zowel een hiv als een tuberculose infectie**).

Een ander voorstel om het onderzoek anders te organiseren komt van een groep kankeronderzoekers (verder '**cancer research UK**' model genoemd, naar de organisatie van de eerste auteur van het artikel dat het model beschrijft)^{3 en 13}. Zij stellen een model voor dat uitdagingen aangaat die de farmaceutische industrie nu te riskant vindt. Academische onderzoeksteams moeten daarom versterking krijgen van geneesmiddelen-ontwikkelaars (proceschemie, farmaceutische ontwikkeling, niet-klinische en klinische ontwikkeling, kwaliteitscontrole). De bedoeling is om vernieuwende medicatie te ontwikkelen die aan de universiteit al zo ver ontwikkeld is dat er nog slechts een laag risico op mislukking overblijft in de fase van klinische studies. De academische onderzoekers willen voor die laatste fases van de ontwikkeling samenwerken met generische bedrijven die gewoon zijn om met lagere winstmarges te werken. De academische onderzoekers maken duidelijke afspraken met deze bedrijven over de prijs van het geneesmiddel.¹⁴ Onderzoekers van het Nederlands Kanker Instituut, R. Bernards en J. Schellens, brengen dit model in de praktijk. Om medicatie goedkoop op de markt te brengen, hebben ze een non-profit-farmaceutisch bedrijf opgericht. (Qameleon therapeutics).

2.3 Mechanismen die de ontwikkeling van geneesmiddelen op een andere manier belonen

Een ander type initiatieven gaat over het belonen van firma's op een andere manier. Het concept van *delinkage* staat hier centraal. De kosten en risico's van R&D worden beloond, maar niet door de prijs en het verkocht volume van een product, zoals nu het geval is¹⁵. Een bedrijf dat een geneesmiddel ontwikkelde, maakt aanspraak op een beloning, zoals een mijlpaalprijs of 'patent buy-out'. Een mijlpaalprijs geeft een gegarandeerd bedrag aan de eerste die met een werkzame therapie tegen een aandoening met hoge medische nood op de markt komt¹⁶. Bij een 'patent buy-out' koopt een overheidsfonds een octrooi op en zorgt het ervoor dat het medicament tegen een lage prijs op de markt komt¹⁷. Twee uitgewerkte voorstellen die steunen op *delinkage* zijn het '*health impact fund*' en het '*medical innovation prize fund*'.

Het **health impact fund**⁴ is een (nog op te richten) fonds voor de vergoeding van ontwikkelaars van

geneesmiddelen. Een ontwikkelaar kan een geneesmiddel vrijwillig laten registreren bij dit fonds. Hij verbindt zich er dan toe om het middel tegen de laagste haalbare kost van productie en distributie op de markt te brengen. De innovator krijgt gedurende 10 jaar een jaarlijkse vergoeding uit het fonds, op basis van de gemeten gezondheidsimpact van het product. Het HIF is bedacht om de ontwikkeling van medicatie voor verwaarloosde ziektes te stimuleren.

Het **medical innovation prize fund**, gesteund op de ideeën van Knowledge Ecology International (KEI, een NGO die heel wat werk verricht heeft over delinkage en beloningen om medische innovatie te stimuleren) en in een wetsvoorstel gegoten door Amerikaans senator Bernie Sanders¹⁸, stelt voor om het huidige systeem volledig te vervangen door een overheidsfonds dat de firma een beloning geeft in functie van de gezondheidsimpact van het geneesmiddel. Dit is, in tegenstelling tot het HIF, een verplicht systeem. Het geneesmiddel komt op de markt aan de kost van de productie. De criteria voor toekenning en verdeling van de middelen in het fonds zijn onder andere het totale aantal patiënten dat voordeel haalt uit het geneesmiddel, de therapeutische meerwaarde van het product ten opzichte van de beschikbare producten, de mate waarin er een behoefte is aan het product. Er is ook een vergoeding voorzien voor wie kennis en data deelt, om zo innovatie te bevorderen.

Het is belangrijk dat er overheidsmiddelen komen om de verdere ontwikkeling van deze alternatieven te ondersteunen. Het gaat enerzijds over push-financiering, of directe steun aan onderzoek, bijvoorbeeld voor initiatieven als FMF, DnDi en Cancer Research UK. Anderzijds gaat het over pull financiering, of beloningen voor afgewerkte geneesmiddelen of mijlpalen in de geneesmiddelenontwikkeling, bijvoorbeeld voor initiatieven als het HIF of KEI. De verschillende financieringsmechanismen hebben elk hun voor- en nadelen. Bij push-financiering is het bijvoorbeeld niet eenvoudig om de juiste projecten te ondersteunen. Overheidsinstellingen die onderzoeksbeurzen uitreiken, kunnen de kans op succes van een project niet altijd goed inschatten, en lopen daardoor het risico om projecten met een heel kleine slaagkans te financieren, of projecten met een heel hoge slaagkans niet te financieren. Bij pull-financiering in de vorm van beloningen, is het een grote uitdaging om de hoogte van de beloning te bepalen. Die moet enerzijds hoog genoeg zijn om bedrijven te motiveren om geneesmiddelen te ontwikkelen, maar anderzijds moet ze laag genoeg blijven zodat de druk op overheidsbudgetten verminderd wordt ten opzichte van de huidige situatie¹⁹.

3. Beleidsaanbevelingen

- Er moeten nieuwe modellen van geneesmiddelenontwikkeling op de sporen gezet worden. Dit moet garanderen dat:
 - geneesmiddelen aan betaalbare prijzen op de markt komen;
 - de samenleving meer kan sturen welke geneesmiddelen er ontwikkeld worden, zodat de geneesmiddelenontwikkeling zich focust op de grootste medische noden.
- De overheid (nationaal en Europees) kan maatregelen nemen door op korte termijn klinische studies te financieren. Bestaande programma's van financiering, zoals de studies gesteund door het KCE, moeten verder uitgebouwd worden. De overheid kan klinische studies financieren die leiden tot betere behandelingen, en die leiden tot een betere inzet van de middelen (bijvoorbeeld over de optimale duur van een behandeling met een duur geneesmiddel).
- Op Europees niveau moet een proces starten om de meest beloftevolle initiatieven over andere organisatievormen van geneesmiddelenontwikkeling en andere financieringsvormen (push-financiering, of directe steun aan onderzoek, en pull-financiering, of beloningen voor afgewerkte geneesmiddelen of mijlpalen in de geneesmiddelenontwikkeling) in de praktijk te brengen.
 - Een Europese werkgroep moet onderzoeken welke modellen meest beloftevol zijn, hoe deze

modellen verder ontwikkeld kunnen worden en onder welke voorwaarden dit moet gebeuren. Deze werkgroep moet samengesteld zijn uit alle stakeholders (patiënten- en consumentenverenigingen, academici, industrie, overheid, ziekenfondsen).

- Financiering voor deze modellen kan voorzien worden door de EU, nationale regeringen, filantropische organisaties die middelen uit de bedrijfswereld samenbrengen (naar het voorbeeld van de Gates foundation), of door samenwerkingsverbanden tussen landen (bijvoorbeeld BeNeLuxA).
- Al het onderzoek dat in het kader van deze initiatieven gefinancierd wordt, moet aan bepaalde voorwaarden voldoen, bijvoorbeeld met betrekking tot openheid over de onderzoeksdata (die openheid moet er overigens zijn voor al het onderzoek op mensen, zie aanbeveling 2).

AANBEVELING 2

de overheid moet voorwaarden stellen aan onderzoek gefinancierd met publieke middelen

1. Onderzoek betaald door de overheid: van fundamenteel belang

De maatschappij is een grote sponsor van wetenschappelijk onderzoek in het biomedisch domein. In 2012 werd wereldwijd \$ 268,4 miljard aan onderzoek met betrekking tot gezondheid besteed, waarvan \$ 99,6 miljard met publieke middelen²⁰.

Kennisinstellingen, zoals universiteiten, voeren vooral fundamenteel onderzoek uit. Dit soort onderzoek tracht een beter inzicht op te bouwen zonder noodzakelijk een concrete toepassing in gedachten te hebben. Zo bouwen onderzoekers bijvoorbeeld inzichten op in wat er in specifieke ziekteprocessen misloopt op moleculair niveau. Deze kennis kan dan in toegepast onderzoek gebruikt worden om geneesmiddelen te ontwikkelen die zich richten op een specifiek defect.

Academisch onderzoek draagt het meeste bij aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen via **fundamenteel onderzoek**²¹. Een Amerikaanse studie over 210 geneesmiddelen die goedgekeurd werden door de FDA tussen 2010 en 2016, stelt vast dat publiekgefinancierd onderzoek mee aan de basis lag van de ontwikkeling van elk van die geneesmiddelen. Meestal gaat het dan om een eerder indirecte bijdrage via onderzoek naar het doelwit voor een medicijn²².

Maar universiteiten verrichten ook in toenemende mate meer **toegepast onderzoek** en dragen ook rechtstreeks bij aan de ontwikkeling van het geneesmiddel zelf. Ze hebben dan een patent op aspecten die verband houden met het nieuwe geneesmiddel zoals de actieve molecule of een specifieke synthesesmethode, eventueel samen met een firma. Verschillende onderzoeken hebben dat in kaart gebracht en komen tot wat variabele resultaten. Zo besluit een analyse dat deze onderzoeksinstellingen bijgedragen hebben aan de ontwikkeling van ruim 9% van de nieuwe geneesmiddelen die de FDA registreerde in de periode 1990-2007²³. Een gelijkaardig onderzoek van de periode 1998-2007 besluit dat universiteiten bijna een kwart (24%) van de medicijnen ontdekten. De geneesmiddelen die (gedeeltelijk) ontwikkeld zijn aan deze publiekgefinancierde instellingen, blijken bovendien beduidend innovatiever dan deze ontwikkeld door de traditionele farmaceutische bedrijven²⁴.

2. Publiekgefinancierd onderzoek: de modaliteiten

Financiering van onderzoek met publieke middelen gebeurt via verschillende kanalen: via structurele financiering van de universiteiten, via specifieke fondsen voor onderzoek die zowel de overheid als verwante instanties zoals het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek toekennen aan universiteiten, via programma's die de overheid financiert waarbij onderzoeksinstelling(en) en (een) firma ('s) samenwerken, of waarbij soms alleen een firma geld krijgt. In deze laatste gevallen draagt de firma vaak ook financieel bij aan het onderzoeksproject.

Bij de toekenning van publieke middelen voor biomedisch onderzoek wordt in ons land relatief weinig en

niet op een systematische manier rekening gehouden met **prioriteiten** op gebied **van de volksgezondheid**. De meeste middelen worden verdeeld op basis van prestatieparameters van de onderzoekers zoals het aantal wetenschappelijke publicaties, de kwaliteit en het innovatief karakter van het onderzoeksvoorstel, enz. In bepaalde projecten staat vooral economische valorisatie op de voorgrond²⁵. Overheden leggen bij het toekennen van onderzoeksfondsen over het algemeen enkele **voorwaarden** op.

Zo verplichten ze onderzoekers geregeld tot het gratis beschikbaar stellen van de onderzoekspublicaties in een databank (zie verder onder '**open science: open access en open data**' voor analyse en aanbevelingen).

Wat de **intellectuele eigendomsrechten** betreft die eventueel verworven worden op bevindingen, bepalen **overheden** over het algemeen dat deze toekomen aan de kennisinstelling/universiteit; in gezamenlijke projecten deelt de kennisinstelling/universiteit die soms met de firma en in dat kader kan zelfs bepaald worden dat de eigendom volledig toekomt aan het bedrijf. Voor het overige legt de publieke financierder geen bepalingen op over de manier waarop omgegaan moet worden met deze octrooien met betrekking tot aspecten zoals de betaalbaarheid voor de maatschappij van de technologie die eventueel ontwikkeld zal worden²⁶.

Het verwerven van octrooien door **universiteiten** is een activiteit die de wetgever sinds enige tijd aanmoedigt: zo heeft deze de omvang van bepaald(e) onderzoeksfonds(en) afhankelijk gemaakt van het aantal patenten dat een universiteit verwerft en elke universiteit werd verplicht een zogenaamde technology transfer office (TTO) op te richten, die instaat voor de overdracht van expertise en technologie naar de bedrijfswereld. Deze TTO's houden zich onder andere bezig met het aanvragen van patenten, het zoeken van en onderhandelen met bedrijven die een licentie willen nemen op hun gepatenteerde technologieën en het oprichten van spin-offs.

Patenten worden beschouwd als een indicator van innovatie en universiteiten pakken er graag mee uit²⁷. We zien dan ook een toenemende mate van privatisering en commercialisering van academisch verworven kennis²⁸. Twee redenen worden hiervoor klassiek gegeven. Het is een bijkomende bron van inkomsten die compenseert voor de toegenomen kost van onderzoek terwijl de overheidstoelagen afnemen²⁹. Daarnaast is samenwerking met een industriële partner vaak noodzakelijk om tot de ontwikkeling van een eindproduct te komen. Dat is zeker zo in het domein van ontwikkeling van geneesmiddelen waarbij universiteiten vooral instaan voor de vroege fasen van het onderzoek en vervolgens een licentie³⁰ verlenen aan een start-up om de gepatenteerde molecule verder te ontwikkelen. Deze sluiten op hun beurt in een nog latere fase vaak een overeenkomst met grote farmaceutische firma's die de kosten kunnen dragen van de (laatste fase van) klinische proeven. Er kunnen door start-ups en firma's doorheen het ontwikkelingstraject bijkomende patenten aangevraagd worden, waardoor de universiteit niet alle intellectuele eigendom bezit op het uiteindelijke eindproduct.

Er is weinig informatie in het publieke domein over de manier waarop de verschillende TTO's omgaan met intellectuele eigendom, zoals over de voorwaarden die ze stellen aan firma's in een licentieovereenkomst. De exacte afspraken die onze universiteiten in een contract maken met firma's zijn over het algemeen geheim en er zijn hierover ook geen algemene gegevens bekend via bijvoorbeeld jaarverslagen³¹.

TTO's in ons land hebben zich verenigd in regionale koepelorganisaties. Langs Franstalige kant heeft dat geleid tot meer gemeenschappelijke afspraken dan in Vlaanderen, waarbij elke universiteit eerder haar eigen beleid bepaalt³².

Uit literatuur en navraag weten we dat de licenties die universiteiten verlenen aan start-ups of grote firma's voor de verdere ontwikkeling tot geneesmiddel over het algemeen, exclusief zijn, wat wil zeggen dat de firma in kwestie een monopolie verwerft. TTO's volgen over het algemeen de verdere ontwikkeling tot eindproduct op, waarbij de licentie zelfs kan komen te vervallen wanneer het bedrijf niet de

beloofde verdere stappen in ontwikkeling realiseert. Voorwaarden met betrekking tot de prijszetting van het eindproduct worden doorgaans echter niet gesteld, met uitzondering van een enkele keer specifieke condities voor beschikbaarheid in ontwikkelingslanden³³.

Kortom, het zijn overwegend de farmaceutische firma's die uiteindelijk bepalen welke potentiële geneesmiddelen al dan niet gecommmercialiseerd worden en welke prijs ze hiervoor vragen. De maatschappij draagt twee keer financieel bij voor nieuwe geneesmiddelen: een eerste keer via het mee financieren van het onderzoek aan de universiteiten via belastingen, en een tweede keer via bijdragen aan de sociale zekerheid voor het terugbetalen van het geneesmiddel.

3. Medische noden van de bevolking: er moeten prioriteiten gesteld worden

In het huidige model bepaalt dus vooral de farmaceutische industrie in welke geneesmiddelen geïnvesteerd wordt, en welke medicijnen uiteindelijk op de markt komen. In deze keuze staan commerciële belangen op de voorgrond, waardoor er voor bepaalde aandoeningen weinig tot geen nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld worden. Concrete voorbeelden hiervan zijn antibiotica, geneesmiddelen voor de ziekte van Alzheimer en voor kankers met een lage overleving.

Maatregelen moeten getroffen worden opdat de behoeften van de maatschappij meer op de voorgrond staan dan vandaag de dag het geval is.

Er moet hiertoe in eerste instantie een lijst opgesteld worden van onbeantwoorde medische behoeften. Deze lijst geeft aan in welke domeinen bij voorrang onderzoek gedaan moet worden, en dit dient dus als een van de criteria meegenomen te worden bij toekenning van onderzoeksfondsen. Het moet daarnaast ook een belangrijk signaal betekenen naar de farmaceutische industrie om hun onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten beter te sturen.

Er is al een aanzet tot een dergelijke lijst, die opgesteld werd binnen het RIZIV, maar op dit moment gaat deze uit van de producten die in de pipeline van de farmaceutische industrie zitten. Deze lijst moet dus aangepast worden opdat de echte behoeften in kaart gebracht worden. De noden moeten zowel gaan om therapeutische behoeften als maatschappelijke noden. In het eerste geval gaat het om de behoeften van de patiënt die lijdt aan een aandoening waarvoor er geen behandeling bestaat of waarvoor de bestaande behandeling onvoldoende impact heeft op levensduur en/of levenskwaliteit dan wel te belastend is. Bij maatschappelijke noden spelen de behoeften van de samenleving aan een betere behandeling, omdat de aandoening vaak voorkomt of besmettingsrisico's inhoudt. Of omdat er nood is aan een minder dure, maar even effectieve behandeling, omdat de behandeling (te) duur is voor de ziekteverzekering. De selectie van prioriteiten moet gebeuren aan de hand van een wetenschappelijk onderbouwde methodologie. Alle betrokken stakeholders, inclusief patiënten en burgers, moeten hierbij betrokken worden³⁴.

Daarnaast bestaan er al bepaalde instrumenten die nu al gebruikt kunnen worden, zoals de lijst van de Wereldgezondheidsorganisatie met antibioticaresistente 'priority pathogens', een catalogus van bacteriefamilies die een bedreiging vormen voor de gezondheid van de mens en waar onderzoek voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica zich prioritair op moet richten³⁵.

In de alternatieve modellen van ontwikkeling van geneesmiddelen zijn er mechanismen voorhanden waarbij de maatschappij mee de onderzoeksagenda kan bepalen (zie aanbeveling 1).

4. Nood aan voorwaarden m.b.t. betaalbaarheid en beschikbaarheid van het eindproduct

De huidige situatie creëert een belangrijk spanningsveld. In principe is onderzoek aan publiek gefinancierde instellingen zoals universiteiten eigendom van de gemeenschap, de rechten horen toe aan de burgers die ervoor betalen. Anderzijds stimuleert de overheid de privatisering ervan, en beheren universiteiten patenten en licentiecontracten met firma's, die een maximale winst nastreven. Universiteiten bevinden zich in een concurrentiepositie ten opzichte van elkaar wat betreft het aantrekken en winnen van private financiering. Ze kunnen daarbij in de verleiding komen om erg aantrekkelijke transferbepalingen aan te bieden³⁶.

Dat universiteiten hun uitvindingen die potentieel tot een geneesmiddel leiden door een patent beschermen is te verantwoorden door de omvangrijke investeringen die firma's nog moeten doen voordat een geneesmiddel eventueel op de markt komt. Bedrijven zijn immers minder geneigd deze investeringen te doen indien de uitvinding niet beschermd wordt door een patent: eens kennis gepubliceerd is zonder een patent genomen te hebben, wordt deze niet meer als nieuw beschouwd, en dat is net een voorwaarde om patenteerbaar te zijn. De balans is echter overgeslagen naar het economische aspect. In de beleidsnota's, evaluaties van de overheid en universiteiten lijken quasi uitsluitend indicatoren zoals aantal patenten, spin-offs en industriële contractinkomsten op de voorgrond te staan. Er wordt weinig tot niet gesproken over de impact op de volksgezondheid van deze transfers en samenwerkingen, waarbij aspecten zoals meerwaarde voor de gezondheid, betaalbaarheid en brede beschikbaarheid van gezondheidsproducten geëvalueerd worden.

Maatregelen moeten getroffen worden opdat de betaalbaarheid voor de maatschappij en de volksgezondheid meer centraal staan.

Universiteiten en andere **publiekgefinancierde kennisinstellingen** zoals het Vlaams Instituut voor Biotechnologie dienen op een maatschappelijk verantwoorde manier, conform hun missie, om te gaan met intellectuele eigendom. Ze moeten via licentieovereenkomsten voorwaarden stellen aan firma's, opdat de samenleving maximaal zou kunnen genieten van het onderzoek waartoe ze via belastinggeld zelf heeft bijgedragen.

Op niveau van de universiteiten en publieke kennisinstellingen moet daarom een gemeenschappelijk raamwerk ontwikkeld worden met principes die ze alle moeten nastreven bij kennis- en technologie-transfer. Het is belangrijk dat collectief te doen omdat universiteiten op die manier een belangrijk en sterker signaal geven aan bedrijven, en ook omdat ze met elkaar in een concurrerende positie staan. Het gaat om algemene principes van maatschappelijk verantwoord licentiëren³⁷ die als gedragscode moeten fungeren, maar waarbij toch verschillende modaliteiten mogelijk zijn in functie van het type onderzoek, aandoening, het product en de markt ervan.³⁸ Dit gebeurt best op Europees niveau, maar in eerste instantie dienen de regionale koepels al samen afspraken te maken. Dit collectief raamwerk is uiteraard publiek beschikbaar.

Volgens dit op te stellen raamwerk moeten universiteiten in de onderhandelingen over licenties met firma's bepalingen opnemen die de betaalbaarheid en beschikbaarheid garanderen van geneesmiddelen die voortkomen uit hun uitvinding wanneer ze een exclusieve licentie verlenen. Bij voorkeur en indien haalbaar, dienen universiteiten niet-exclusieve licenties³⁹ te verlenen: dat maakt immers concurrentie mogelijk tussen verschillende firma's, wat leidt tot lagere prijzen. Een andere piste is het beperken van een exclusieve licentie in de tijd waardoor sneller concurrentie kan ontstaan.

Universiteiten moeten een regelmatige tussentijdse rapportering afspreken met de firma over de gerealiseerde voortgang en de geïnvesteerde middelen voor de verdere ontwikkeling van het product. Ze dienen de voortgang en gemaakte afspraken dus te monitoren. Er moeten eveneens clausules ingebouwd worden die inbreuken bestraffen door bijvoorbeeld het verlies van de licentie.

Ook wat betreft het creëren van spin-offs moet een maatschappelijk verantwoord beleid uitgetekend worden, waarbij universiteiten ervoor moeten zorgen dat ze mede inspraak blijven hebben in beslissingen en voorafgaandelijk afspraken gemaakt worden rond toegankelijkheid van toekomstige producten van de spin-off.

De afgesloten overeenkomsten moeten opgevolgd worden door een overheidscommissie die hierop toezicht uitoefent en samengesteld is uit verschillende stakeholders.

Daarnaast moeten **overheidsinstanties** en aanverwanten zoals het FWO bij het toekennen van onderzoeksfondsen ook duidelijk stipuleren dat het maatschappelijk en volksgezondheidsperspectief in het onderzoek dat ze financieren centraal staat, ook in het beheer van intellectuele rechten.

Dat betekent dat in elke samenwerkingsovereenkomst die gesloten wordt tussen de financierende overheid en de onderzoekspartner(s) bepalingen opgenomen zijn die de betaalbaarheid en brede beschikbaarheid – zowel in ontwikkelde als in minder ontwikkelde landen - opleggen van het geneesmiddel dat eventueel (veel) later ontwikkeld wordt. Deze bepaling is evidentier wanneer overheden fondsen toekennen voor meer **toegepast onderzoek**, waarbij kennisinstellingen en firma's eventueel samenwerken. In dat geval moeten de overeenkomsten publiek beschikbaar zijn, inclusief de respectievelijke publieke en private investeringen, of indien dat niet mogelijk is, minstens toegankelijk zijn voor een commissie die hierop toezicht uitoefent, samengesteld uit verschillende stakeholders. De financierende overheid moet de naleving hiervan monitoren en ingrijpen wanneer er inbreuken gepleegd worden.

Dergelijk toezicht is minder evident bij middelen die de overheid exclusief toekent aan (een) onderzoeker(s) voor uitsluitend **fundamenteel onderzoek**. De link met een eventueel medicijn is indirecter, patenten spelen hier geen grote rol en via licentieovereenkomsten kunnen dus geen afspraken gemaakt worden. In dat verband moeten maatregelen genomen worden die de traceerbaarheid van onderzoek dat bijgedragen heeft aan de ontwikkeling van een geneesmiddel beter mogelijk maken. In het patentdossier van bedrijven wordt bijvoorbeeld nu al (ten dele) verwezen naar dergelijke publicaties. Een duidelijke vermelding van de publieke financiering bij publicaties, zoals het FWO en FNRS reeds opleggen, is hierbij een fundamenteel hulpmiddel. Hierdoor moet de overheidsdienst die beslist over de prijs van geneesmiddelen een beter inzicht krijgen in het aandeel van het onderzoek dat betaald werd met publiek geld. Bij de prijsbepaling van medicijnen moet daarmee rekening gehouden worden.

De toepassing van de principes van maatschappelijk licentiëren en de mate waarin publiekgefinancierd onderzoek inderdaad bijdraagt aan de volksgezondheid moet geëvalueerd worden.

5. Open science: open access en open data – stand van zaken en aanbevelingen

Onderzoek en ontwikkeling evolueren sneller en doelmatiger wanneer de resultaten van onderzoek en de onderliggende gegevens publiek beschikbaar zijn. Op die manier kan de ene onderzoeker bijvoorbeeld voortbouwen op de bevindingen van een andere, kunnen analyses gecheckt en eventuele fouten verholpen worden, of zal een bepaalde studie niet herhaald worden omdat men weet dat iemand anders ze al verricht heeft.

Farmaceutische bedrijven werken in een concurrentiële omgeving en zijn over het algemeen niet bereid tot het delen van inzichten en onderzoeksresultaten. De wetgever heeft recent wel beslist dat een samenvatting van de resultaten van alle klinische proeven m.b.t. geneesmiddelen binnen het jaar publiek gemaakt moet worden.⁴⁰ En in het kader van een octrooi moet de octrooihouder zijn uitvinding ook volledig bekendmaken.

Voor onderzoek dat betaald wordt met publieke middelen (lees: belastinggeld) heeft de maatschappij recht op de resultaten ervan. Toch heerst ook in de academische wereld heel wat geslotenheid⁴¹ en

gebrek aan rapportering van resultaten van onderzoek. Een recente analyse toont bijvoorbeeld aan dat slechts 29% van de klinische studies, uitgevoerd door universiteiten, gepubliceerd worden binnen 2 jaar na het voltooien ervan. En van slechts 13% staan de resultaten gerapporteerd op een speciaal hiervoor bestemde website⁴².

Er werden in ons land wel al sinds verschillende jaren stappen in de richting van openheid gezet. Daartoe zijn we nu overigens verplicht, want alle bevoegde ministers hebben zich op de EU Raad voor Concurrentievermogen van 27 mei 2016 in Brussel geëngageerd om de komende jaren werk te maken van Open Science⁴³.

De bevoegdheden over wetenschap en onderzoek zijn in ons land echter sterk versnipperd waardoor er geen uniform beleid bestaat⁴⁴, ondanks de gezamenlijke verklaring in 2012 van de drie bevoegde ministers voor wetenschap en onderzoek in de 'Brussels Declaration on Open Access to Belgian publicly funded research'. Deze engageerden zich toen onder andere om de vrije toegang tot publiek gefinancierde onderzoeksresultaten te maximaliseren⁴⁵.

Verschillende instanties leggen dan ook verplichtingen in die zin op, zoals het Vlaams Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO)⁴⁶ en de Franstalige tegenhanger Fonds de la Recherche Scientifique (FNRS)⁴⁷. Onderzoekers die een beurs van hen krijgen moeten hun publicaties met de resultaten van hun onderzoek publiceren in een gratis toegankelijke bron (**open access**). Ze aanvaarden wel een uitstel van 6 maanden omdat veel uitgevers van gereputeerde wetenschappelijke tijdschriften een embargoperiode opleggen, waarbij het artikel alleen toegankelijk is tegen betaling. Alle universiteiten leggen aan hun onderzoekers de verplichting op de volledige tekst van hun publicaties te deponeren in de databank van de universiteit. De toegang ertoe kan beperkt of open zijn voor iedereen. Universiteiten stimuleren onderzoekers om hun artikelen open te stellen, maar sommige universiteiten stelden eerder zo'n beleid op dan andere, en er zijn verschillen in de manier waarop registratie en open access gestimuleerd worden⁴⁸.

Er zijn echter geen gegevens beschikbaar in het publieke domein over de mate waarin onderzoekers hun verplichting naleven. Navraag leert dat noch het FWO, noch het FNRS hier zicht op hebben. De concrete opvolging van deze verplichting ligt volgens hen bij de individuele universiteiten en ze vragen hierover geen rapportering. Monitoring is nochtans een belangrijke zaak: voor onderzoeksprojecten die gefinancierd worden in het kader van het Europese Horizon 2020 is open access van onderzoekspublicaties een verplichting. De naleving hiervan is echter niet zoals het hoort, met name slechts 67% van alle Horizon 2020 projecten voldoen hieraan⁴⁹. Wat de universiteiten betreft toont een analyse van enkele jaren geleden aan dat de Universiteit van Luik toen wereldwijd tot de top behoorde qua deponeren van artikelen gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften in hun databank. Zo'n 87% van alle publicaties was beschikbaar, ten opzichte van een gemiddelde van 15,5% wereldwijd. Dit is te danken aan hun beleid dat bepaalt dat alleen publicaties in hun databank meetellen voor bijvoorbeeld promoties. Het percentage publicaties in open access bedroeg in Luik toen 37%⁴⁹. Dat lage percentage is gedeeltelijk te verklaren door de embargoperiodes en restricties die heel wat uitgevers opleggen. Een andere verklaring ligt in het feit dat alleen de aanwezigheid in de databank het evaluatiecriterium is voor het maken van promotie, en hierbij geen rekening wordt gehouden met de al dan niet beschikbaarheid in open access⁵⁰.

Wat het delen van de onderliggende data van onderzoek (**open data**) betreft, werden slechts de eerste stappen gezet. Het FWO verplicht vanaf dit jaar bijvoorbeeld onderzoekers om een datamanagementplan op te stellen. Dat gaat over de manier waarop de onderzoeker de onderzoeksdata zal beheren, maar het is niet echt de realisatie van open data. Om dit te realiseren op grote schaal is onder andere de vereiste IT-infrastructuur nog onvoldoende voorhanden⁵¹. Geen enkele instantie in ons land legt op dit moment open data als verplichting op.

Kortom, er is een positieve evolutie naar meer openheid, maar er zijn meer maatregelen nodig opdat de maatschappij ten volle zou kunnen genieten van de opgedane kennis en inzichten.

Zo zijn de beschreven initiatieven uiteraard belangrijk in het uitbouwen van een beleid rond open data en open access, maar er is nood aan een uniform beleid op een hoger niveau, en dat voor het hele land. Positief in dat opzicht is dan ook het recente decreet van de Franse gemeenschap⁵² dat aan onderzoekers de verplichting oplegt om een kopie van hun publicaties van onderzoek, gerealiseerd met middelen van de Franse Gemeenschap, te deponeren in een vrij toegankelijke databank. De artikels moeten in open access beschikbaar gesteld worden, maar ook hier kunnen er embargoperiodes en restricties gelden omwille van eisen van uitgevers. Er is hierbij ook een jaarlijkse evaluatie voorzien. Een gelijkaardige wettelijk vastgelegde verplichting geldt niet voor Vlaanderen of België. Langs Vlaamse kant gebeurt wel heel wat sensibilisering hierrond, lanceerde men een portaal met publiekgefinancierd wetenschappelijk onderzoek⁵³, en er wordt gewerkt aan een beleid rond open access en data, maar dit staat tot nog toe niet op punt⁵⁴.

Vlaanderen en België moeten het principe van open access wettelijk vastleggen zoals in Franstalig België reeds gebeurde voor onderzoekspublicaties, en dit moet voor beide landsdelen uitgebreid worden voor de onderzoeksdata. De naleving ervan moet opgevolgd worden door de universiteiten, onderzoekscentra en financierende overheidsinstanties.

Opdat de principes van open access en open data een optimale toepassing zouden kennen, zijn er tot slot ook voldoende stimulerende maatregelen nodig. Het bovenvermelde decreet voorziet bijvoorbeeld in een stimulans tot naleving die sommige universiteiten al toepasten. Voor de beoordeling van een benoeming, promotie of toekenning van onderzoeksmiddelen mag alleen rekening gehouden worden met publicaties, gedeponerd in deze databanken van de universiteiten. Omwille van de geldende restricties van bepaalde uitgevers wordt bij deze stimulansen helaas geen rekening gehouden met de specifieke beschikbaarheid in open access. Het beleid van verschillende uitgevers van gereputeerde wetenschappelijke tijdschriften is een belangrijke hindernis en moet aangepakt worden. Er moeten daarnaast ook nog andere maatregelen voorzien worden die openheid beter mogelijk maken en stimuleren, zoals een gepaste IT-infrastructuur en andere criteria voor onderzoeksevaluatie⁵⁵.

6. Beleidsaanbevelingen

De publieke geldschieter moet meer voorwaarden stellen aan de financiering van biomedisch onderzoek. Samengevat gaat het om het volgende:

- Bij de toekenning van publieke middelen voor biomedisch onderzoek moeten de medische en maatschappelijke noden een belangrijke rol spelen. Voor het toegepast biomedisch onderzoek moet het volledige budget in functie hiervan verdeeld worden. Bij het fundamenteel onderzoek moeten voor een deel van het budget ruim gedefinieerde thematische prioriteiten vastgelegd worden, een ander deel wordt best zonder inhoudelijke voorwaarden toegekend. Er moet hiertoe een lijst van prioriteiten opgesteld worden, op een wetenschappelijk verantwoorde en transparante manier, met vertegenwoordiging van alle relevante stakeholders zoals ook patiënten en burgers. Deze lijst moet ook een signaal betekenen om het onderzoek van firma's beter te sturen.
- Alle onderzoekspublicaties en de onderliggende onderzoeksgegevens gerealiseerd met publieke financiering moeten publiek beschikbaar zijn, met de nodige garanties voor de privacy wanneer de data persoonlijke gegevens bevatten. Vlaanderen en België moeten dit principe wettelijk vastleggen zoals in Franstalig België reeds gebeurde voor onderzoekspublicaties, en dit moet voor beide landsdelen uitgebreid worden voor de onderzoeksdata. De naleving ervan moet opgevolgd worden door de universiteiten, onderzoekscentra en financierende overheidsinstanties. Daarnaast moeten er stimulansen voorzien worden om de toepassing ervan te veralgemenen.
- Publieke financierders van onderzoek moeten voorwaarden opleggen die de betaalbaarheid en

beschikbaarheid garanderen van de geneesmiddelen waaraan ze een bijdrage geleverd hebben. Deze voorwaarden moeten daartoe ingesloten worden in overeenkomsten die de overheid rechtstreeks afsluit met onderzoekers en/of firma's.

Daarnaast moet een gemeenschappelijk raamwerk voor maatschappelijk verantwoord licentiëren voor onderzoeksinstellingen afgesproken en toegepast worden. Bij het creëren van spin-offs moeten universiteiten inspraak blijven hebben en moeten voorafgaandelijk afspraken over de toegankelijkheid van het eindproduct gemaakt worden.

Overheden en onderzoeksinstellingen moeten de toepassing van de afgesproken principes monitoren en maatregelen nemen wanneer deze geschonden worden.

Deze voorwaarden zijn nog belangrijker wanneer de middelen die de overheid uittrekt voor onderzoek in het kader van ontwikkeling van geneesmiddelen aanzienlijk toenemen.

AANBEVELING 3

De overheid moet keuzes maken

1. Stijgende uitgaven voor geneesmiddelen

De uitgaven van de ziekteverzekering voor nieuwe medicatie en therapieën gingen in het recente verleden snel de hoogte in. Deze stijging zal de komende jaren niet afnemen. Er zijn immers heel wat nieuwe en dure therapieën in ontwikkeling. Een prognose van de Vlerick Business School⁵⁶ voor de jaren 2015-2020 schat in dat het budget van de ziekteverzekering voor de terugbetaling van nieuwe kankertherapieën zal verdubbelen tussen 2015 en 2020. In 2015 betaalde de ziekteverzekering € 491 miljoen aan oncologische geneesmiddelen. Dit zou klimmen tot meer dan een miljard euro in 2020. Er komen immers heel wat doelgerichte therapieën en immunotherapieën op de markt. Het totale geneesmiddelenbudget van de ziekteverzekering zou volgens deze raming moeten stijgen van € 4.074 miljoen in 2015 tot € 4.635 miljoen in 2020.

Om aan de stijgende noden tegemoet te komen, sloot de minister van Volksgezondheid een groeipact met de farmaceutische industrie. Volgens de prognose van de Vlerick Business School volstaan de middelen van het groeipact tot 2017, maar vanaf 2018 wordt een overschrijding van de voorziene budgetten met € 230 miljoen verwacht. Die prognose blijkt wat te rooskleurig. Zo was er ook al in 2016 een overschrijding van het budget met € 189 miljoen. De farmaceutische industrie moet die overschrijding wel gedeeltelijk compenseren via heffingen.

Een nieuwe generatie van behandelingen die voor hoge kosten zal zorgen, zijn de cel- en genetherapieën. Deze worden ontwikkeld voor zeldzame ziektes en kanker. Volgens een rapport van de OESO uit 2017 zijn 700 klinische studies over deze therapieën bezig. Er wordt verwacht dat de ontwikkelde therapieën erg duur zullen zijn. De eerste genetherapie die in Europa een marktvergunning kreeg, kostte € 1 000.000 per behandeling⁶⁹. De steeds toenemende uitgaven voor nieuwe geneesmiddelen doen de ruimte voor andere, even noodzakelijke, investeringen in de gezondheidszorg krimpen.

2. De overheid moet keuzes maken

Om de uitgaven onder controle te houden en zo ruimte vrij te houden voor nieuwe behandelingen en andere noodzakelijke investeringen in de zorg (zoals de terugbetaling van tandzorg⁵⁷, palliatieve zorg⁵⁸, verpleegkundigen⁵⁹ ...), moet de overheid kritisch kijken naar de meerwaarde van nieuwe geneesmiddelen en naar de prijs die gevraagd wordt voor die meerwaarde. Dat dit nodig is, blijkt uit enkele recente onderzoeken die aantonen dat niet alle nieuwe medicatie een grote meerwaarde heeft. We betalen ook steeds meer voor eenzelfde hoeveelheid gezondheidswinst.

2.1 Meerwaarde en prijs van nieuwe geneesmiddelen

Uit een analyse van kankergeneesmiddelen die de FDA goedkeurde tussen 2002 en 2014 bleek dat er enkele heel effectieve therapieën op de markt kwamen (BRAF-inhibitoren voor melanoom bijv.). Maar in doorsnee is de winst, geboekt met nieuwe therapieën, eerder beperkt: de mediane winst in progressievrije overleving was 2,5 maand, de winst in algemene overleving was 2,1 maand. (Progressievrije overleving in een klinische studie is de tijd tussen start van deelname aan een klinische studie en het moment waarop de ziekte weer erger wordt⁶⁰.) Een andere studie bekeek 48 kankergeneesmiddelen die tussen 2009 en 2013 een marktvergunning kregen van het Europees Geneesmiddelenagentschap.

Deze 48 geneesmiddelen hadden 68 indicaties. Op het moment van de marktvergunning was er bij 24 van 68 indicaties een significante toename van de overleving gemeten. De mediane verbetering bedroeg 2,7 maanden. De andere indicaties verkregen hun marktvergunning op basis van een maat zoals progressievrije overleving. Gegevens over de impact op levenskwaliteit waren in slechts 7 van de 68 indicaties beschikbaar. Ook na een opvolging van verschillende jaren (tot ten minste 3,3 jaar na goedkeuring door EMA) was er slechts voor 35 van die 68 toepassingen een duidelijke verbetering van overleving of levenskwaliteit aangetoond⁶¹. Uit een analyse van 92 nieuwe producten uit 2017, door het tijdschrift *Prescrire*⁶², komt een gelijkaardig beeld naar voor. Slechts 10 van deze 92 geneesmiddelen betekenen een echte vooruitgang (waaronder drie in de oncologie, drie voor de behandeling van besmettelijke ziektes als hiv en hepatitis C, en twee die ook nuttig zijn voor kinderen).

Deze resultaten verdienen nuance. Zo zijn de auteurs van de Europese studie kritisch over het feit dat veel antikankermedicatie op de markt komt zonder gegevens over *overall survival*. Maar in sommige omstandigheden is het te verdedigen om kankergeneesmiddelen enkel op basis van een verbetering in de progressievrije overleving een marktvergunning te geven. Algemene overleving is soms moeilijk te meten. (bijv. bij een klinische studie met cross-over: patiënten uit de controlegroep kunnen switchen naar de experimentele groep, omdat de experimentele groep aanzienlijk beter scoort)⁶³. Het is wel aangewezen om zo weinig mogelijk marktvergunningen te baseren op een verbetering in progressievrije overleving. Uit meta-analyses blijkt immers dat er weinig bewijs is dat progressievrije overleving algemene overleving voorspelt bij kanker. Een concreet voorbeeld is bevacizumab, dat in de VS in 2008 een marktvergunning kreeg voor uitgezaaide borstkanker op basis van een verbetering in PFS. In 2011 werd die weer ingetrokken omdat verschillende klinische studies geen verbetering in algemene overleving konden aantonen⁶⁴.

Een tweede nuance is dat er nu wel therapieën met een grote impact ter beschikking komen, zoals de immunotherapieën. Die impact is er echter maar bij een deel van de patiënten. Daar is de uitdaging om op basis van biomarkers de patiënten te selecteren die baat hebben bij de therapie.

De overheid moet niet enkel kijken naar de meerwaarde, maar moet ook de gevraagde prijzen kritisch tegen het licht houden. We betalen immers steeds meer voor eenzelfde hoeveelheid winst aan gezondheid, zo blijkt uit een analyse van de prijs van 58 kankergeneesmiddelen in de VS. In 1995 betaalden patiënten en verzekeraars 54.100 dollar voor een gewonnen levensjaar. In 2005 bedroeg dit 139.100 dollar en in 2013 207.000 dollar. Dit is een jaarlijkse stijging met 10%⁶⁵.

2.2 Hoe wordt de beslissing over terugbetaling nu genomen?

Een expertencommissie binnen de ziekteverzekering (de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, CTG) houdt nieuwe middelen nu al kritisch tegen het licht. Deze commissie geeft advies aan de minister van Sociale Zaken, die uiteindelijk beslist over de terugbetaling. De CTG houdt bij haar advies rekening met de therapeutische waarde (Heeft het middel een bewezen effect? Welke bijwerkingen zijn er? Hoe gebruiksvriendelijk is het middel?), de prijs, de mate waarin het middel tegemoetkomt aan medische en sociale behoeften, de budgettaire impact en de kosteneffectiviteit (de verhouding tussen meerwaarde en meerprijs)⁶⁶. Criteria die nu niet in overweging genomen worden, maar die ook een rol zouden moeten spelen, zijn: Zorgt de prijs voor een redelijke winstmarge voor de firma? Is er een redelijke verhouding tussen de prijs en onderzoeks- en ontwikkelingskosten⁶⁷? Het belang van deze criteria blijkt bijvoorbeeld uit de case van de hepatitis C-medicatie sofosbivir. De hoge prijs zorgde voor een zware budgettaire impact en een beperkte toegankelijkheid in veel landen. Volgens een rapport van de senaat in de VS won Gilead, de eigenaar van de moleculen, zijn kosten meer dan 25 keer terug gedurende de 21 eerste maanden dat het product op de markt was. Met een lagere prijs had de firma dus ook nog een goede *return on investment* kunnen boeken en waren er veel minder toegankelijkheidsproblemen geweest⁶⁸.

Als een middel onvoldoende scoort op de genoemde criteria, bijvoorbeeld omdat de meerwaarde wel erg beperkt is en de prijs erg hoog, kan de overheid beslissen om een middel niet terug te betalen.

Maar een geneesmiddel niet terugbetalen, is voor de overheid niet makkelijk, bijvoorbeeld omdat patiënten met een hoge medische nood elke kans willen aangrijpen en moeilijk kunnen begrijpen dat een middel niet terugbetaald wordt. Het komt daardoor voor dat de CTG een negatief advies geeft, maar dat de minister toch beslist om een geneesmiddel terug te betalen. Dit gebeurt nu vaak in het kader van een confidentieel contract. In dat geval onderhandelen de minister van Volksgezondheid en de farmaceutische firma's over een tijdelijke terugbetaling en sluiten een contract af waarvan de belangrijkste bepalingen geheim zijn. Zo'n contract wordt in de praktijk vooral gebruikt om medicijnen terug te betalen die te duur zijn voor de meerwaarde die ze bieden. Het is de voorbije jaren geëvolueerd naar een parallel terugbetalingssysteem (zie aanbeveling 5).

3. De legitimiteit van de keuzes verhogen

Keuzes maken in de ziekteverzekering is moeilijk. Het is daarom belangrijk dat een beslissing om een nieuwe behandeling wel of niet terug te betalen een grote legitimiteit kent bij patiënten en burgers. Volgens een rapport van het KCE⁶⁹ kan die legitimiteit versterkt worden door ervoor te zorgen dat beslissingen van de ziekteverzekering voldoen aan de principes van *accountability for reasonableness*. Dit betekent ten eerste dat de genomen beslissingen transparant moeten zijn wat betreft de motieven en criteria. Ten tweede moeten beslissingen relevant zijn: een beslissing moet berusten op argumenten en criteria die voor alle belanghebbenden aanvaardbaar zijn. Ten derde moeten beslissingen herzienbaar zijn in het licht van nieuwe argumenten en bewijsmateriaal. Ten slotte is het belangrijk dat er reglementering is die de uitvoering van de drie andere principes garandeert. Die *accountability for reasonableness* kan nog verbeterd worden in de Belgische ziekteverzekering.

3.1 transparantie

Zo kan de transparantie van de adviezen van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen beter. Die Commissie geeft de minister van Volksgezondheid een advies over de terugbetaling van een geneesmiddel. Het beoordelingsproces dat tot dit advies leidt, zou een expliciet kader moeten gebruiken. Dit kader moet helder maken welk advies er gegeven wordt, welke criteria een rol spelen, en hoe het geneesmiddel scoort op die criteria. Het KCE stelt een model voor van het kader dat gebruikt kan worden. Dit kader moet vijf vragen beantwoorden. Bij elke vraag kunnen verschillende criteria aan bod komen. 1) Komt het geneesmiddel tegemoet aan een medische, therapeutische of maatschappelijke behoefte? (Mogelijke criteria zijn: ernstige aandoening of niet, doeltreffende behandelingen beschikbaar ...?) 2) Zijn we, als maatschappij, in principe, bereid om te betalen voor een behandeling die deze indicatie zal verbeteren? (Mogelijk criterium: eigen verantwoordelijkheid bij het ontstaan van een ziekte. De meeste maatschappijen oordelen dat dit geen rol mag spelen.) 3) Zijn we, als maatschappij, bereid om voor dit specifiek geneesmiddel te betalen? (Mogelijk criterium: hoe scoort het geneesmiddel op vlak van veiligheid t.a.v. bestaande geneesmiddelen?) 4) Zijn we bereid om meer te betalen voor deze behandeling dan voor de beste alternatieve behandeling? (Mogelijk criterium: therapeutische meerwaarde?) 5) Hoe veel meer willen we uit publieke middelen betalen voor deze bepaalde behandeling? (Mogelijk criterium: budgettaire impact, kosteneffectiviteit)

Het is van belang dat zo'n helder kader gebruikt wordt, maar ook dat er voor het publiek een begrijpelijke samenvatting komt van de gebruikte criteria, van de score op de criteria en van de beslissing. Deze samenvatting moet dan ook aangeven of een middel al dan niet terugbetaald is onder een artikel 81-contract, en wat de reden is om met een contract te werken (zie aanbeveling 5).

3.2 relevantie

Om de relevantie van de beslissingen te verbeteren, is het van belang dat burgers de criteria om te beslissen, kennen, begrijpen en ondersteunen. Dit kan door burgers te laten nadenken en meepraten over de criteria van de ziekteverzekering. Dat gebeurde bijvoorbeeld tijdens het burgerlabo van de Koning Boudewijnstichting. In dit burgerlabo kwamen 32 burgers drie weekends samen om na te denken en te overleggen over de criteria die belangrijk zijn bij het nemen van beslissingen over terugbetalingen in de gezondheidszorg. De burgers kwamen tot 19 criteria, en gaven er vier een groter gewicht dan de andere. Het eerste belangrijke criterium was 'levenskwaliiteit'. Levenskwaliiteit kreeg een ruime definitie: het gaat over autonomie en interactie met de (sociale) omgeving. Een tweede criterium was 'medische noodzaak': hoe noodzakelijk is de behandeling vanuit medisch oogpunt? Wat is de impact van de aandoening op de levensverwachting, levenskwaliiteit en welzijn van de patiënt? De twee andere belangrijke criteria waren 'doeltreffendheid' (is het wetenschappelijk bewezen dat het middel werkt?), en 'goede investering' (mate waarin een behandeling problemen aanpakt of vermijdt op lange termijn, bijv. door preventie of vroegtijdig ingrijpen)^{70 71}.

Parallel met de oefening van de Koning Boudewijnstichting deed het KCE een kwantitatief onderzoek over de voorkeuren van de bevolking m.b.t. beslissingen over de gezondheidszorg. De bedoeling was om na te gaan welke criteria van de bevolking een groot gewicht krijgen, zodat beleidsmakers er rekening kunnen mee houden bij het doorhakken van knopen in de gezondheidszorg. Ook in dit onderzoek kwam het belang van levenskwaliiteit naar voor. Als burgers bijv. geconfronteerd worden met de vraag welke van twee behandelingen ze zouden terugbetalen, krijgt impact op levenskwaliiteit van hen een groter gewicht dan impact op levensverwachting⁷². Het KCE beveelt aan dat er pilootprojecten worden opgestart in de commissies van het RIZIV om na te gaan hoe er bij beslissingen rekening kan gehouden worden met de voorkeuren van de burgers.

4. Beleidsaanbevelingen

- De middelen van de overheid zijn beperkt. Daarom moeten we slimme keuzes maken. Dat betekent dat de overheid soms neen moet zeggen tegen een geneesmiddel of tegen de prijs die een farmaceutisch bedrijf vraagt voor zijn geneesmiddel.
- De beslissing over terugbetaling moet genomen worden door een expertencomité zoals de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen in het RIZIV en deze beslissing moet bindend zijn.
- In de keuzes die de overheid maakt, moeten verschillende elementen een rol spelen zoals de medische nood, therapeutische meerwaarde, verhouding tussen prijs en meerwaarde, budgetimpact, redelijke winstmarges voor het bedrijf, onderzoeks- en ontwikkelingskosten van het bedrijf. Deze laatste twee criteria neemt de overheid nu nog niet in overweging.
- De keuzes die de overheid maakt, moeten voldoen aan de principes van *accountability for reasonableness* (transparantie, relevantie, herzienbaarheid, reglementering om de uitvoering van de eerste drie criteria af te dwingen).
 - Dit kan bijvoorbeeld door het verbeteren van de transparantie van de beslissingen. De overheid moet haar adviezen baseren op een expliciet kader dat aangeeft welke vragen beantwoord moeten worden en welke criteria hierbij een rol kunnen spelen. Er moet een voor de bevolking begrijpelijk verslag komen van de genomen beslissingen en van de criteria waarop die beslissingen gebaseerd zijn. Zolang er nog gewerkt wordt met confidentiële contracten, geeft dit verslag ook aan of en waarom gekozen werd voor een confidentieel contract.
 - Bij het bepalen van haar beslissingscriteria moet de overheid rekening houden met de voorkeuren van de burgers. Het burgerlabo van de Koning Boudewijnstichting en de bevraging van het KCE toonden hoe dit in de praktijk kan gebracht worden. In de toekomst moeten

geregeld gelijkaardige burgerlabo's georganiseerd worden, zodat beslissers in de ziekteverzekering feedback krijgen over hun werkwijze. Bovendien moeten pilootprojecten in de commissies van het RIZIV nagaan hoe beslissingen rekening kunnen houden met de voorkeuren van de burger.

AANBEVELING 4

Internationale Samenwerking

4.1. de Europese lidstaten moeten samenwerken om geneesmiddelen te beoordelen en prijzen te onderhandelen

1. Beslissingen over prijszetting en terugbetaling

Beslissingen over prijszetting en terugbetaling van geneesmiddelen zijn nationale bevoegdheden. Maar landen stellen vast dat die nationale aanpak voor problemen zorgt. Nieuwe therapieën worden alsmaar duurder waardoor steeds meer landen moeilijkheden ondervinden om de toegankelijkheid van zorg en de tijdige toegang tot nieuwe behandelingen te garanderen. De strategieën die ze tot nog toe gebruikten voor prijszetting en terugbetaling blijken tekort te schieten om dit probleem aan te pakken, of hebben er mogelijk zelfs toe bijgedragen.

Er is immers een belangrijk onevenwicht tussen de nationale overheden enerzijds en de farmaceutische bedrijven anderzijds. Firma's hebben een goed overzicht van het geneesmiddelenbeleid in de verschillende landen, hun koopkracht en wat elk land bereid is te betalen voor geneesmiddelen. Dat in tegenstelling tot de verschillende nationale overheden, die over het algemeen niet weten wat andere landen effectief betalen voor een nieuw medicijn. De verschillende landen wisselen wel prijsinformatie met elkaar uit via een gemeenschappelijke databank (Euripid), maar deze informatie laat voor veel nieuwe geneesmiddelen geen accurate prijsvergelijking toe. Bedrijven verklaren zich namelijk bereid prijskortingen toe te staan op maat van elk land, op voorwaarde echter dat deze strikt geheim blijven. De prijzen in Euripid zijn daarom de officiële prijzen, zonder de korting. Door dit systeem van geheime prijskortingen kunnen landen misschien wel het gevoel hebben dat ze een goede deal sloten, maar ze kunnen dit niet controleren. Firma's kunnen in elk land het onderste uit de kan halen.

Daarom ontstonden de laatste jaren in Europa verschillende internationale samenwerkingsverbanden om zo meer gewicht in de schaal te kunnen leggen in de onderhandelingen met de farmaceutische industrie. In 2015 startten België, Nederland en Luxemburg een samenwerkingsverband, waarbij vervolgens Oostenrijk en heel recent nog Ierland, aansloten (BeNeLuxA). Dit samenwerkingsverband streeft naar een duurzame toegang tot medicatie van hoge kwaliteit voor patiënten. Het samenwerkingsverband zoekt uit welke nieuwe medicatie in de nabije toekomst beschikbaar zal worden (horizon scanning) en werkt samen om de meerwaarde en de kost van nieuwe medicatie te beoordelen ten opzichte van de bestaande behandelingen (health technology assessment of HTA). Er wordt samen onderhandeld over de terugbetaling van nieuwe medicatie, vooralsnog alleen voor geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen⁷³.

Deze samenwerking leverde al een succes op. Zo onderhandelden Nederland en België onlangs een terugbetaling voor het geneesmiddel nusinersen (Spinraza®), een geneesmiddel voor de behandeling van spinale spieratrofie, een zeldzame aandoening van de spieren⁷⁴. De uitkomst van de onderhandelingen bleef echter geheim, zodat de toegekende korting niet publiek is.

De landen van de Valletta Declaration groep (Malta, Cyprus, Griekenland, Italië, Spanje, Portugal) ⁷⁵ volgden in 2017 en vormen de tweede belangrijke groep. Ook deze groep van landen groeit aan, en

breidde recent uit met Slovenië, Roemenië, Kroatië (observator) en Ierland, dat dus lid is van twee samenwerkingsverbanden. De Valletta groep is al bezig met de beoordeling van de meerwaarde van enkele geneesmiddelen, maar aan gezamenlijke onderhandelingen over terugbetaling zijn ze nog niet toe⁷⁶.

Een derde groep landen in Oost- en Centraal-Europa moet volgens de pers nog actief aan het werk gaan. De betrokken landen zijn Polen, Hongarije, Slowakije, Lithuania en mogelijk ook Tsjechië⁷⁷. Deze samenwerkingsverbanden hebben de potentie om de regels van het spel te veranderen. Maar het is ook duidelijk dat ze nog in hun kinderschoenen staan. De bestaande samenwerkingsverbanden moeten slagkrachtiger worden. Zo stelde de Griekse minister van volksgezondheid in juli 2018 dat er binnen Valletta nood is aan een wettelijk kader dat de uitkomst van de onderhandelingen bindend maakt. Hij wijst erop dat er geen parallelle procedures op nationaal vlak mogen starten als er al een Valletta-onderhandeling loopt. Het is belangrijk dat ook grote landen, zoals Frankrijk of Duitsland gaan deelnemen.

Op termijn moet het de bedoeling zijn om te komen tot een Europese onderhandeling over terugbetaling en de modaliteiten ervan. Het is belangrijk dat binnen deze internationale onderhandelingen afgestapt wordt van de huidige praktijk van confidentiële prijsonderhandelingen: op het einde van de onderhandeling moet de reëel betaalde prijs bekend worden gemaakt.

2. Nood aan meer Europese samenwerking op het vlak van health technology assessment en horizon scanning

Om een goed beleid te kunnen voeren over de prijs en de terugbetaling van nieuwe geneesmiddelen heeft de verantwoordelijke overheid nood aan gegevens over de nieuwe geneesmiddelen die binnenkort op de markt zullen komen (*horizon scanning*) en over de meerwaarde en kosten van nieuwe medicatie (*health technology assessment*). Hoewel er al Europees wordt samengewerkt, zijn *health technology assessment* en *horizon scanning* nu nog vooral een zaak van de lidstaten. Dit brengt enkele beperkingen en verspilling van middelen met zich mee. Binnen de Europese Unie ligt een voorstel van verordening op tafel om *horizon scanning* en HTA op Europees niveau te organiseren. Dit voorstel kan een stap vooruit zijn, maar er zijn wel enkele aandachtspunten, bijvoorbeeld met betrekking tot de transparantie van het proces en de onafhankelijkheid van de betrokken experts.

2.1 Beoordelen van de meerwaarde van een geneesmiddel: health technology assessment

Heel wat landen hebben één of soms zelfs meerdere instanties die nieuwe geneesmiddelen evalueren ten opzichte van de bestaande behandelingen. Deze evaluatie is fundamenteel om onderbouwde beslissingen te nemen over het al dan niet terugbetalen van nieuwe geneesmiddelen en over de prijs ervan. In ons land gebeuren dergelijke evaluaties door het RIZIV en het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).

De methodologie die hierbij gebruikt wordt, is echter niet dezelfde in alle landen. De verschillende HTA-agentschappen hebben ook sterk uiteenlopende financiële mogelijkheden en deskundigheden.⁷⁸ Dat verklaart mee dat er in verschillende Europese landen soms andere beslissingen over terugbetaling en prijszetting van geneesmiddelen worden genomen.

Er is al wel Europese samenwerking binnen EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) maar dit heeft zijn beperkingen. Dit netwerk, waaraan 29 landen deelnemen, werd in 2009 opgezet om samenwerking en kennisdeling op gebied van HTA te faciliteren. Toch voeren verschillende

landen nu nog altijd eigen analyses uit, wat leidt tot een inefficiënte inzet van de middelen. Bovendien is de financiering van EUnetHTA projectmatig en dus beperkt in de tijd. Er is daarom geen garantie op duurzaamheid.

2.2 Detectie van belangrijke geneesmiddelen in de pipeline: horizon scanning

Via *horizon scanning* willen overheden vroegtijdig een zicht krijgen op de geneesmiddelen die op de markt zullen komen en op de impact hiervan, zowel op gebied van het effect op de volksgezondheid, als op de organisatie van de zorg en de financiering ervan.

Op die manier kunnen overheden beter hun evaluaties van geneesmiddelen plannen, kunnen ze vroegtijdig aangeven welke budgetten beschikbaar zijn voor deze medicijnen, en krijgen ze een beter zicht op de medische noden die ingevuld zullen worden, en deze die voorsnog blijven bestaan.

Er zijn binnen Europa al verschillende landen die aan *horizon scanning* doen. Dit zijn momenteel voornamelijk nationale initiatieven, met elk een eigen aanpak.

Het is echter veel efficiënter dit internationaal te doen, hiervoor een gezamenlijke methodologie af te spreken en samen de nodige middelen te voorzien. Het KCE onderzocht recent, op vraag van het BeNeLuxA netwerk, de mogelijkheid van een gezamenlijk *horizon scanning* systeem. De onderzoekers stellen voor een centrale *horizon scanning* eenheid op te richten, en werkten een methodologie uit⁷⁹.

BeNeLuxA, dat zelf als groep al aan *horizon scanning* doet, nam de afgelopen jaren het initiatief om een ruimere samenwerking op te zetten. Met succes: er is concrete interesse bij meer dan tien andere landen om mee te stappen in dit project. De bedoeling is om een externe organisatie aan te stellen die verantwoordelijk zal zijn voor de *horizon scanning*. Als alles volgens planning verloopt, wordt hiervoor nog dit jaar een internationale openbare aanbesteding uitgeschreven, om dan volgend jaar de eerste rapporten klaar te hebben.

2.3 Voorstel van de Europese Commissie

Om de bestaande beperkingen van nationale HTA en *horizon scanning* en van de Europese samenwerkingsverbanden ter zake weg te werken, legde de Europese Commissie een voorstel van verordening op tafel waarin HTA en *horizon scanning* aan bod komen⁸⁰.

Het voorstel richt een coördinatiegroep op. Die groep bestaat uit vertegenwoordigers van de HTA-organisaties van de lidstaten en vervult een centrale rol in het nemen van beslissingen en de organisatie van het werk. De Europese Commissie neemt de rol van secretariaat op.

Het voorstel schuift 4 gebieden van samenwerking naar voor:

- Met betrekking tot *health technology assessments* bepaalt de ontwerpverordening dat de lidstaten verplicht zijn deel te nemen aan de **gezamenlijke** klinische evaluaties, en deze ook moeten gebruiken. De niet-klinische aspecten, zoals de economische evaluatie blijven in handen van de lidstaten. In het huidige voorstel komt de klinische *assessment* er voor geneesmiddelen en sommige medische hulpmiddelen en in vitro diagnostische testen.
- Lidstaten zullen ook **vrijwillige samenwerkingen** kunnen aangaan die verder gaan dan de gezamenlijke klinische *assessments* (bijv. op het vlak van economische evaluatie). Daarbij kunnen ze gebruik maken van het door de verordening opgerichte ondersteunend kader.
- De coördinatiegroep zal ook verantwoordelijk zijn voor **horizon scanning**.
- Ontwikkelaars van een gezondheidstechnologie kunnen een **wetenschappelijke consultatie**

met de coördinatiegroep vragen. Die consultatie vindt plaats tijdens de ontwikkeling van die technologie. De ontwikkelaars kunnen advies vragen over het bewijsmateriaal dat wellicht nodig zal zijn voor de klinische beoordeling.

Een verordening die een sterke Europese samenwerking op het vlak van HTA en *horizon scanning* institutionaliseert, lijkt ons een stap vooruit en zal bijdragen aan de toegang tot geneesmiddelen van hoge kwaliteit voor alle patiënten in Europa. Het kan ervoor zorgen dat geneesmiddelen in verschillende Europese landen sneller toegankelijk worden, dat de klinische beoordeling van geneesmiddelen een gemiddeld hogere kwaliteit haalt in de EU-lidstaten en dat minder middelen verspild worden omdat de verschillende lidstaten niet langer dezelfde analyses uitvoeren. Om deze beloftes waar te maken, is het wel noodzakelijk dat de gezamenlijke klinische beoordeling en *horizon scanning* aan enkele voorwaarden voldoen en voortbouwen op de kennis en ervaring van reeds bestaande samenwerkingsinitiatieven.

Het gaat er onder andere om dat de Europese HTA gebaseerd moet zijn op de hoogst mogelijke kwaliteitsstandaarden. De verordening moet duidelijk omschrijven aan welke methodologische eisen een HTA moet voldoen. Ontwikkelaars van een nieuwe technologie moeten alle beschikbare data, dus ook negatieve resultaten van klinische studies, ter beschikking stellen voor de HTA. Nu is dit immers nog een probleem⁸¹.

Bovendien moeten de transparantie en onafhankelijkheid van het HTA-proces verzekerd zijn. De methodologie van de HTA, de analyses van de klinische studies, positieve en negatieve HTA-resultaten en de resultaten van de stemmingen in de coördinatiegroep moeten beschikbaar zijn voor het publiek. Voor de leden van de coördinatiegroep moeten er strenge regels gelden met betrekking tot belangenconflicten. Zo mogen leden van deze groep geen financiële belangen hebben in gezondheidstechnologieën en moeten ze jaarlijks eventuele belangenconflicten melden⁸².

Tijdens de ontwikkeling van een nieuwe technologie (dus vóór de HTA) kunnen de ontwikkelaars advies vragen aan de coördinatiegroep. De coördinatiegroep moet dan vergelijkende klinische studies vragen voor de verdere ontwikkeling van het geneesmiddel. Deze studies vergelijken de nieuwe technologie met de beste beschikbare therapie en niet met een placebo. Dergelijke studies moeten overigens verplicht worden in het kader van de registratie van een nieuw geneesmiddel (zie beleidsaanbeveling 7).

3. Beleidsaanbevelingen

- De Europese lidstaten moeten hun krachten bundelen om prijzen te onderhandelen met de farmaceutische firma's. De samenwerkingsverbanden die zich sinds enkele jaren in verschillende regio's vormden zoals BeNeLuxA moeten geleidelijk uitgebreid worden, om op langere termijn samen te evolueren naar een prijsonderhandeling op Europees niveau.
- Om deze onderhandelingen op een efficiënte manier te voeren moeten de verschillende landen ook samenwerken om bepaalde gegevens te verzamelen en te evalueren m.b.t. geneesmiddelen.
- Zo is er meer samenwerking nodig tussen de Europese lidstaten om belangrijke geneesmiddelen in de pipeline vroegtijdig te detecteren (*horizon scanning*) en om de waarde te beoordelen van een nieuw geneesmiddel ten opzichte van bestaande behandelingen (Health Technology Assessment, HTA). Het regelgevende voorstel dat de Europese Commissie begin 2018 uitwerkte om een verregaande Europese samenwerking te organiseren rond deze aspecten moet dan ook aangenomen worden. Een aantal aanpassingen en aandachtspunten zijn wel belangrijk: de gemeenschappelijke methodologie moet kwalitatief hoogstaande evaluaties garanderen, firma's moeten HTA instanties alle gegevens m.b.t. hun klinische studies bezorgen, het proces en de resultaten moeten volledig transparant zijn, en de onafhankelijkheid van de betrokken experts en instanties dient gewaarborgd te zijn.

- Wanneer de lidstaten in deze onderhandelingen geen faire prijs kunnen afspreken met een farmaceutisch bedrijf voor een geneesmiddel waardoor de volksgezondheid bedreigd wordt, moet het mogelijk zijn te werken met dwanglicenties. Hiertoe zijn een aantal aanpassingen noodzakelijk aan het huidige wetgevende kader (zie aanbeveling 4.2).

4.2. Als de volksgezondheid in gevaar is omdat een geneesmiddel onbetaalbaar is moet de overheid dwanglicenties toepassen

1. Dwanglicentie: wat is het?

Bij een dwanglicentie krijgt een generisch bedrijf de toestemming om een bepaald geneesmiddel onder octrooi te produceren en te verkopen, zonder toestemming van de octrooihouder. De dwanglicentie moet overheden in staat stellen hun bevolking toegang te geven tot een geneesmiddel dat belangrijk is voor de volksgezondheid, maar dat ontoegankelijk is, bijvoorbeeld door een abnormaal hoge vraagprijs. De dwanglicentie betekent niet dat de octrooihouder onteigend wordt. De firma in kwestie blijft octrooihouder, en behoudt dus zijn rechten, met uitzondering van het recht om de fabrikant die geniet van de dwanglicentie, uit te sluiten van productie en commercialisatie van het geneesmiddel. Dwanglicenties zijn beperkt in omvang (territorium) en duur (termijn). De octrooihouder ontvangt royalty's, net alsof hij zijn uitvinding vrijwillig gelicentieerd zou hebben⁸³.

De mogelijkheid tot toepassing van dwanglicenties is een algemeen erkend principe. Zo werd deze optie ingeschreven in de TRIPS-overeenkomst van 1994, die minimumstandaarden oplegt voor intellectuele eigendomsbescherming in alle landen die lid zijn van de Wereldhandelsorganisatie (WTO). Zo staat artikel 8 van dit verdrag expliciet maatregelen toe ter bescherming van de volksgezondheid en artikel 31 biedt de mogelijkheid tot het verlenen van dwanglicenties. Deze flexibiliteiten moeten een correcte balans garanderen tussen de bescherming van het recht op gezondheid en behandeling enerzijds en van intellectuele eigendom anderzijds. Er zijn in de TRIPS-overeenkomst geen specifieke beperkingen voorzien wat betreft de reden waarvoor een dwanglicentie kan worden aangevraagd. Zo kunnen dwanglicenties gebruikt worden als instrument om prijzen van geneesmiddelen binnen de perken te houden, om niet-competitieve praktijken door farmaceutische bedrijven aan te pakken enz. Het gebruik van dwanglicenties is wel verbonden aan een aantal voorwaarden⁸⁴ (zie verder in deze tekst).

Ook vanuit het perspectief van de mensenrechten wordt het gebruik van dwanglicenties ondersteund. Artikel 12 van het Internationaal verdrag over economische, sociale en culturele rechten van 1966 (IVESCR) beschermt het recht op een zo goed mogelijke lichamelijke en geestelijke gezondheid. Belangrijk hierbij is dat burgers zich niet rechtstreeks kunnen beroepen op het IVESCR. Artikel 12 sluit dan ook niet in dat de overheid iedereen dadelijk toegang moet geven tot elke behandeling aan gelijk welke kost. Overheden moeten wel stappen zetten om zo snel en effectief mogelijk de hoogst mogelijke gezondheid van hun burgers te bereiken (progressieve realisatie). Het inzetten van een dwanglicentie is gerechtvaardigd als dit instrument noodzakelijk is om stappen te zetten naar het doel van een zo goed mogelijke gezondheid van de bevolking⁸⁵.

2. De dwanglicentie in de praktijk

De meeste Westerse en Europese industrielanden hebben in hun wetgeving bepalingen met betrekking tot dwanglicenties, om de balans te garanderen tussen de belangen van de octrooihouder en die van de maatschappij.

De Westerse geïndustrialiseerde landen zijn tot nu toe echter zeer terughoudend om dwanglicenties in te zetten. Wereldwijd wordt het instrument nochtans geregeld gebruikt, bijvoorbeeld door landen die toegang willen tot laaggeprijsde generische medicatie. Van 2001 tot 2016 waren er 100 voorbeelden van dwanglicenties in 89 landen. Sinds kort lijkt de dwanglicentie niet langer een monopolie te zijn van overheden. Ook farmabedrijven hebben de weg naar de dwanglicentie gevonden. Een belangrijk recent precedent in dit verband is de toekenning van een dwanglicentie op een hiv-geneesmiddel door de Duitse rechtbanken in 2016. Bij deze zaak waren twee farmaceutische bedrijven betrokken (Shionogi & Company Ltd and Merck & Co)⁸⁶.

Ten gevolge van de uitdaging van de hoge geneesmiddelenprijzen wordt er ook in rijke industrielanden over nagedacht om het instrument effectief in te zetten⁸⁷. In Nederland bv. heeft de Minister van Volksgezondheid zich recent geëngageerd om de toepassing van de dwanglicentie als instrument nader te onderzoeken.⁸⁸ Immers, zelfs in rijke landen maken nieuwe, essentiële, maar dure geneesmiddelen het moeilijk voor overheden met beperkte budgetten om toegang tot goede medicatie te realiseren.

Zo beperkten verschillende rijke landen de toegang tot de dure antivirale hepatitis C- behandelingen, toen die in 2014 op de markt kwamen. De hoge prijs in combinatie met een hoge incidentie zorgde immers voor een zware druk op het budget. Enkel de patiënten waar de ziekte al het verst gevorderd was, kregen toegang, terwijl andere patiënten die er ook voordeel bij konden hebben, moesten wachten op progressie van de ziekte. In België kwam er een eerste terugbetaling van de nieuwe antivirale behandelingen in 2015, beperkt tot patiënten met gevorderde levercirrose (stadium F3 en F4) en voor of na levertransplantatie. Die beperking kwam er omwille van budgettaire redenen. Vanuit het standpunt van de volksgezondheid was het ideaal geweest om alle dragers van het hepatitis C-virus zo snel mogelijk te behandelen. Volgens berekeningen van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, waarbij de terugbetaling geleidelijk zou worden uitgebreid, zou voor de behandeling van alle patiënten in 2021 een budget van maar liefst € 171.140.840 nodig zijn⁸⁹.

Een dwanglicentie hoeft overigens niet altijd effectief gebruikt te worden om effect te hebben. Ervaring toont aan dat alleen al het melden van de intentie een dwanglicentie uit te vaardigen tot reacties leidt bij farmaceutische bedrijven, waarbij sommigen aanzienlijke prijsverminderingen geven. In 2001 bijvoorbeeld kondigde Brazilië het voornemen aan een dwanglicentie te verlenen voor Viracept (nelfinavir), geneesmiddel om hiv te behandelen, omdat Roche zeer onbuigzaam was in de prijsonderhandelingen. Enkele dagen later meldde Roche een overeenkomst te hebben met de Braziliaanse overheid om de prijs te laten zakken. Het bevestigt ook dat de hoge winstmarges van farmaceutische bedrijven maken dat er ruime onderhandelingsmogelijkheid is⁹⁰.

Volgens critici kan het systeem van dwanglicenties innovatie afremmen, zeker als het systematisch gebruikt zou worden. Er is echter geen bewijs dat dwanglicenties een negatief effect hebben op investeringen in R&D⁹¹. De dwanglicentie is bovendien geen instrument om systematisch te gebruiken maar alleen na een nauwgezette afweging van de belangen van de betrokkenen. Alleen als de volksgezondheid in het gedrang is, kan gebruik gemaakt worden van het recept van de dwanglicentie⁹².

3. Soorten octrooien

Vooraleer dieper in te gaan op de wetgeving over dwanglicenties in het bijzonder, volgt hier een kort overzicht van relevante wetgevende instrumenten en de verschillende soorten octrooien die op basis hiervan kunnen worden verleend. Hierbij past een onderscheid tussen het Belgisch en het Europees niveau. Hiernaast zijn ook internationale verdragen van belang.

Er zijn vandaag drie mogelijke routes om een octrooi te verkrijgen dat geldt in België:

- De eerste piste is de nationale route, met indiening bij de dienst Intellectuele Eigendom. Bij verlening is het resultaat een Belgisch octrooi, dat enkel geldig is op het Belgisch grondgebied.
- Vervolgens is het mogelijk om een octrooiaanvraag in te dienen bij het Europees Octrooibureau (EOB of EPO in het Engels), met als resultaat een Europees octrooi. Dit is een bundel van 38 nationale octrooien (die dus niet beperkt is tot de landen van de Europese Unie, maar ook betrekking heeft op bijvoorbeeld Zwitserland en Turkije). Na de verlening door het EOB volgt een tijdrovende valideringsfase op nationaal vlak, waarbij per land kosten verschuldigd en bepaalde vertalingen noodzakelijk zijn.
- De derde mogelijkheid is de internationale route, gecreëerd door het PCT-Verdrag van 1970. Via deze weg is het ook mogelijk om een octrooi te verkrijgen in landen buiten Europa. Als men bij de internationale octrooiaanvraag o.m. België aanduidt als land, verzendt men de aanvraag naar het EOB en start de procedure voor verlening van een Europees octrooi.

Onafhankelijk van de gekozen route en het verkregen octrooi (Belgisch of Europees) komen inbreukzaken voor de nationale rechtbanken.

Sinds lang bestaat er op Europees niveau de wens om niet enkel een bundel van nationale octrooien mogelijk te maken, maar ook een Europees octrooi met eenheidswerking. In 2012 werd hiertoe op Europees niveau een akkoord bereikt, dat bestaat uit twee verordeningen (1257/2012 en 1260/2012) en een internationaal verdrag⁹³. Via dit nieuwe systeem zal men een Eengemaakt octrooi kunnen verkrijgen, dat na verlening door het EOB meteen geldt in alle deelnemende lidstaten van de EU (Spanje, Kroatië en Polen doen voorlopig niet mee). Dit systeem zal bestaan naast de bestaande systemen van nationale en Europese octrooien. Houders van Europese octrooien zullen er in bepaalde gevallen voor kunnen kiezen om hun octrooi te laten omzetten naar een Eengemaakt octrooi. Het nieuwe systeem houdt ook de oprichting in van het Eengemaakt Octrooigerecht, dat ook inbreukzaken zal kunnen behandelen. Het systeem kan pas in werking treden als voldoende lidstaten het verdrag hebben geratificeerd. Op vandaag is het nog wachten op de ratificatie van Duitsland (waar een beroep is ingediend bij het Grondwettelijk Hof) en het Verenigd Koninkrijk⁹⁴.

4. Belgische wetgeving m.b.t. dwanglicenties

In ons land voerde de wetgever in 2005 de mogelijkheid in om een dwanglicentie uit te vaardigen in het belang van de volksgezondheid. De aanleiding was de Myriad case. Het bedrijf Myriad Genetics verkreeg verschillende octrooien op het borstkankergen BRCA. Myriad verleende licenties aan een beperkt aantal commerciële laboratoria. Het gevolg was dat Europese genetische centra niet meer zouden kunnen testen op het gen. De test zou enkel nog kunnen in de VS, met een stevig prijskaartje (\$3 000)⁹⁵.

In de wettekst zelf wordt niet omschreven wat 'volksgezondheid' juist inhoudt. Dat was een bewuste keuze van de wetgever omdat het begrip 'in het belang van de volksgezondheid' kan evolueren in de tijd; in de parlementaire voorbereidingen worden wel voorbeelden gegeven.⁹⁶ Zo is de volksgezondheid in het gedrang in de zin van de wet als een geneesmiddel in onvoldoende mate ter beschikking wordt gesteld, wanneer dit gebeurt met onvoldoende kwaliteit of tegen abnormaal hoge prijzen. Een dwanglicentie is mogelijk voor alle toepassingen in de medische sector, zoals geneesmiddelen, maar ook voor

diagnostische methoden, medische hulpmiddelen enz.

Praktisch ziet de procedure er als volgt uit⁹⁷:

- Het initiatief om een dwanglicentie aan te vragen ligt bij elkeen die beschikt 'over de middelen of de bona fide intentie middelen te bekomen die voor een wezenlijke en doorlopende fabricage en/of toepassing in België van de geoctrooieerde uitvinding noodzakelijk zijn.' Dit zal meestal een farmaceutisch bedrijf zijn.
- Het bedrijf richt haar aanvraag tot de minister van Economie, en deze zendt de aanvraag door naar het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Dit Comité moet oordelen over de gegrondheid van de aanvraag. Het advies is niet bindend.
- De minister brengt tevens de houder van het octrooi in kwestie op de hoogte van de aanvraag en nodigt hem uit zijn standpunt omtrent de mogelijke verlening van een dwanglicentie, alsook zijn opmerkingen omtrent een redelijke vergoeding in het geval een dwanglicentie zou worden verleend, kenbaar te maken aan het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, met kopie aan de minister.
- De minister legt ten slotte aan de ministerraad een voorstel voor over de volgende aspecten:
 - de gegrondheid van de aanvraag
 - een voorstel aangaande de vergoeding voor de octrooihouder
- De ministerraad neemt de uiteindelijke beslissing m.b.t. het al dan niet toekennen van de dwanglicentie. De volgende aspecten worden bepaald: de duur, het toepassingsgebied en de andere exploitatievoorwaarden van deze licentie en afspraken over de vergoeding van de octrooihouder.

In geval van een volksgezondheids crisis kan de regering maatregelen nemen om de procedure te versnellen.

Het initiatief om een dwanglicentie aan te vragen, ligt in België bij een farmaceutisch bedrijf. De vraag is of dit de beste methode is om de volksgezondheid te garanderen. Er moet nagedacht worden over andere manieren om dit initiatief te organiseren. Een te volgen spoor biedt het Franse systeem, waar het initiatief bij de minister van volksgezondheid ligt.⁹⁸ Een andere mogelijkheid is om de burger initiatiefrecht te geven via een groepering van belanghebbende consumenten of patiënten. Een dwanglicentie wordt dan via de rechter verkrijgbaar. In het consumentenrecht bestaat overigens reeds een rechtsvordering tot collectief herstel bij een schadegeval⁹⁹. Eventueel kan bij deze procedurele mogelijkheid inspiratie worden gevonden.

5. Wetgeving m.b.t. dwanglicenties op het niveau van de Europese Unie

5.1 Dwanglicenties

Voor het huidige Europees octrooi, bestaande uit een bundel van nationale octrooien, kan in principe een dwanglicentie toegekend worden door de verschillende lidstaten, beperkt tot hun eigen grondgebied en volgens de nationaal geldende regels.

Voor het (toekomstige) Europees octrooi met eenheidswerking heeft de wetgever van de Europese Unie geen mogelijkheid gecreëerd voor de toekenning van een Europese dwanglicentie, die de nationale territoria overstijgt. Volgens overweging 10 van voornoemde verordening 1257/2012 behoort het eventuele gebruik van een dwanglicentie voor een Europees octrooi tot de bevoegdheden van de lidstaten. De vrees is dat dit dwanglicenties voor octrooien op Europees niveau volledig onmogelijk zal maken: omdat het EU-recht voorrang heeft op nationaal recht, mogen nationale rechtbanken een Europees patent niet herroepen, tenzij de EU-wetgever dat zo in de wet heeft voorzien. In de overwegingen aan

het begin van de verordening wordt wel gesteld dat dwanglicenties tot de bevoegdheid van de lidstaten behoren, maar dit zou niet volstaan als toestemming¹⁰⁰.

Om te garanderen dat er ook dwanglicenties mogelijk zijn op octrooien op Europees niveau, zou het duidelijker en beter zijn als de Europese verordening de dwanglicentie op Europees niveau mogelijk zou maken. Als een strikte handhaving van een octrooi de volksgezondheid bedreigt in de verschillende deelnemende landen, zou het ook efficiënter zijn om de dwanglicentie op Europees niveau toe te passen in plaats van ze in de verschillende Europese landen apart te gaan afdwingen. Net zoals wat hierboven voorgesteld werd voor het Belgisch niveau, moet deze Europese dwanglicentie ook kunnen ingeroepen worden door een groep van belanghebbende burgers.

5.2 Data-exclusiviteit

Nationale overheden kunnen dwanglicenties uitreiken, maar dit dreigt in botsing te komen met de Europese wetgeving over data-exclusiviteit. In de EU kan een bedrijf dat een geneesmiddel op de markt brengt, rekenen op data-exclusiviteit gedurende 8 jaar vanaf de eerste marktvergunning in Europa. In die periode kan een producent van een generiek de preklinische en klinische onderzoeksdata van een geneesmiddel niet gebruiken in een marktvergunningsprocedure. Hier zijn momenteel geen uitzonderingen op. Dit kan problemen geven om het systeem van dwanglicenties toe te passen. Als een lidstaat een dwanglicentie uitreikt, blijft het in de praktijk nog altijd onmogelijk voor een producent van generieken om zo'n generiek op de markt te brengen. Ze kunnen immers geen marktvergunningsprocedure opstarten omdat ze niet beschikken over de juiste data. Daarom moeten in de wetgeving over data-exclusiviteit uitzonderingen ingeschreven worden voor de gevallen waarin lidstaten een dwanglicentie uitreiken¹⁰¹.

6. Beleidsaanbevelingen

- Als de volksgezondheid in gevaar is, bijvoorbeeld omdat een geneesmiddel zo duur is dat de overheid het niet meer kan betalen, moet de overheid dwanglicenties toepassen. Dit gebeurt best op het niveau van de Europese Unie of in een samenwerkingsverband van lidstaten.
- Om de werking van dit instrument te optimaliseren, stellen we enkele aanpassingen aan de bestaande wetgevingen voor:
 - Verschillende betrokken partijen in ons land moeten het initiatief kunnen nemen voor een dwanglicentie, en niet alleen een producent van geneesmiddelen. De minister van Volksgezondheid moet dit eveneens kunnen. Ook een groepering van belanghebbende burgers of patiënten moet een dwanglicentie kunnen afdwingen via de rechtbank. Het moet nog onderzocht worden hoe dit best georganiseerd kan worden.
 - In de Europese wetgeving over data-exclusiviteit moet een uitzondering ingevoerd worden die het verlenen van dwanglicenties mogelijk maakt.
 - Als er Europese octrooien kunnen verleend worden, moeten er ook Europese dwanglicenties mogelijk zijn. Er moet in de regelgeving met betrekking tot Europese octrooien dan ook een bepaling ingevoerd worden die de wetgever van de Europese Unie het recht geeft dwanglicenties toe te passen. Dit recht kan deze wetgever dan invoeren wanneer er een probleem is voor de volksgezondheid, zoals de onbeschikbaarheid of beperkte beschikbaarheid van een geneesmiddel door een te hoge prijs. Ook op Europees niveau moet voorzien worden in een procedure die belanghebbende burgers of patiënten de mogelijkheid geeft een dwanglicentie af te dwingen via de rechtbank.

AANBEVELING 5

de terugbetaling van geneesmiddelen via contracten moet beperkt worden tot uitzonderlijke situaties

1. Geheime contracten

In 2010 werd een uitzonderingsprocedure ingevoerd voor de terugbetaling van geneesmiddelen waarover er nog bepaalde onzekerheden bestaan over de werkzaamheid, het budget en/of de kosteneffectiviteit. Een geneesmiddel kan bv. de omvang van een tumor wel doen afnemen gedurende een zekere tijd, maar uiteindelijk geen of nauwelijks effect hebben op wat er echt toe doet, de overleving van de patiënt of diens kwaliteit van leven.

In ons land kreeg deze terugbetalingsprocedure de naam 'artikel 81 overeenkomsten'¹⁰², in internationale termen spreekt men van *managed entry agreements*. Via deze contracten wil de overheid patiënten snel toegang geven tot nieuwe geneesmiddelen, ondanks de onzekerheden die er nog bestaan rondom het product. Dit gebeurt concreet door te voorzien in een tijdelijke terugbetaling, in principe van maximaal 3 jaar. Het contract is wel hernieuwbaar, en in de praktijk is de duur dus onbeperkt. In die periode zou de firma de ontbrekende gegevens moeten verzamelen om zo duidelijkheid te krijgen of het medicijn in kwestie het al dan niet waard is definitief in de terugbetaling opgenomen te worden. Voor het afsluiten van deze overeenkomsten worden er onderhandelingen gevoerd binnen een werkgroep die bestaat uit vooral vertegenwoordigers van de ziekenfondsen, pharma.be en het betrokken bedrijf, evenals de ministers van Economie, Budget en Sociale Zaken. De eindbeslissing komt alleen de firma en de minister van Sociale Zaken toe.

Tijdens deze onderhandelingen kunnen vertrouwelijke kortingen afgesproken worden op de vraagprijs van de firma of worden andere financiële afspraken gemaakt in functie van bijvoorbeeld het verbruikte volume (financieel akkoord), bijkomende klinische studies kunnen gevraagd worden om de bestaande onzekerheden weg te werken (akkoord gelinkt aan de inzameling van bewijs), of de terugbetaling kan afhankelijk gemaakt worden van het realiseren van bepaalde gezondheidsresultaten in real life bij (een groep van) patiënten (akkoord gelinkt aan gezondheidsresultaten).

2. Toegang tot nieuwe geneesmiddelen op korte termijn, maar het op de lange baan schuiven van moeilijke beslissingen

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) maakte in een recent rapport meerdere fundamentele bedenkingen bij dit type van contracten en bij de toepassing ervan in ons land¹⁰³.

Uit hun onderzoek blijkt onder andere dat onze overheid deze procedure vooral gebruikt om een tijdelijke 'oplossing' te bekomen voor probleemsituaties, eerder dan voor terugbetaling in situaties waarin nog onzekerheden bestaan. Dit is in eerste instantie zo voor medicijnen die te duur zijn voor de meerwaarde die ze bieden en die dus niet als kosteneffectief beschouwd kunnen worden. In ruim 70% van de contracten is dat een (van de) element(en). Daarnaast worden deze overeenkomsten ook geregeld gebruikt voor medicijnen waarvan de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) niet eens er-

kent dat ze een meerwaarde hebben ten opzichte van de bestaande producten op de markt (30% van de contracten). Dit type procedure is echter ontwikkeld om onzekerheden aan te pakken, problemen kunnen hiermee niet opgelost worden.

Wanneer deze procedure dan toch gebruikt werd voor het omgaan met onzekerheden, blijken de onzekerheden die bestonden bij de aanvraag tot terugbetaling bovendien helemaal niet opgelost na het aflopen van de overeenkomst. De analyse van de beëindigde contracten toont aan dat de firma's in het nieuwe terugbetalingsdossier na 3 à 4 jaar quasi identieke gegevens aanleverden als bij de oorspronkelijke aanvraag. Indien er eventueel toch bepaalde klinische studies werden uitgevoerd, en de resultaten vertrouwelijk werden gehouden, dan is dit in strijd met de verklaring van Helsinki die publicatie van de resultaten van dergelijke proeven oplegt¹⁰⁴.

In alle bovenstaande situaties betekent het sluiten van contracten gewoon het vooruitschuiven van de problemen. Een geneesmiddel dat te duur was bij de aanvraag, is dat na een overeenkomst van enkele jaren nog altijd. En wanneer de firma niet de nodige klinische studies uitvoert om de bestaande onzekerheden op te lossen, kan men na drie jaar nog steeds geen beslissing nemen op basis van onderbouwde feiten. In tussentijd heeft de maatschappij wel een pak geld uitgegeven, mogelijk voor geneesmiddelen zonder enige meerwaarde ten opzichte van veel goedkopere alternatieven. En het schrappen van een geneesmiddel uit de terugbetaling is na afloop van het contract waarschijnlijk nog moeilijker dan bij aanvang, door de druk van de publieke opinie die slecht geïnformeerd is over het systeem.

3. Van een uitzonderingsprocedure naar een parallel circuit van terugbetaling

De procedure van de artikel 81-overeenkomsten is bedoeld om slechts uitzonderlijk toegepast te worden. Doorheen de jaren wordt deze echter in toenemende mate gebruikt, en is ze geëvolueerd naar een parallel ondoorzichtig terugbetalingssysteem.

In de periode april 2010 tot en met eind december 2016, werden er in totaal 118 overeenkomsten afgesloten. Het aantal geneesmiddelen onder contract neemt stelselmatig toe¹⁰⁵.

Parallel hiermee stijgt uiteraard ook het aandeel van deze medicijnen in de uitgaven. Ongeveer een kwart van het geneesmiddelenbudget gaat nu naar geneesmiddelen die onder een contract vallen, goed voor zo'n € 1 miljard.¹⁰⁶ Dat is meer dan een verdrievoudiging ten opzichte van 2012 toen het om € 300 miljoen ging¹⁰⁷.

Een recente wijziging in de wetgeving doet vrezen dat in de toekomst een democratische en transparante besluitvorming nog meer omzeild zal worden. Terwijl tot nog toe een onderhandelingsprocedure kon worden opgestart op voorstel van de CTG of wanneer de CTG er niet in slaagt met een tweederde-meerderheid een definitief voorstel te formuleren, kan de minister nu zelfs een contractonderhandeling voorstellen wanneer de CTG adviseert een geneesmiddel niet terug te betalen¹⁰⁸. Het wetsartikel dat deze mogelijkheid invoerde, moet dan ook geschrapt worden.

4. Nefaste gevolgen op lange termijn

Daarnaast heeft de toepassing van deze procedure op lange termijn een aantal nefaste gevolgen. Zo houdt de algemene internationale toepassing van het onderhandelen van confidentiële kortingen het probleem van exorbitante publieke prijzen in stand. De officiële prijzen worden van bij het begin zeer hoog gelegd - wellicht reeds rekening houdende met toe te kennen kortingen - maar deze vraagprijzen worden niet op een transparante manier gerechtvaardigd. Door het geheime karakter van de onderhandelde prijs kunnen de verschillende lidstaten geen prijsvergelijking met andere Europese landen meer uitvoeren (*external reference pricing*). Dit is een methodiek die landen binnen Europa traditioneel

toepassen om een houvast te hebben bij de prijsbepaling van nieuwe geneesmiddelen.

Als de overheid te vaak gebruikt maakt van overeenkomsten gelinkt aan het inzamelen van bewijs, dreigt het een prikkel te worden voor firma's om minder onderzoek te doen naar hun producten voor ze een terugbetalingsdossier indienen. Eens een geneesmiddel terugbetaald wordt, bevindt de overheid zich immers in een zwakke positie om de prijzen te laten dalen of de terugbetaling te schrappen. Dergelijke contracten zijn daarnaast overigens behoorlijk complex om op te stellen en te evalueren.

Algemeen betekent het onderhandelen en opvolgen van overeenkomsten een zware workload voor overheden, en ook voor zorgverleners wanneer gegevens geregistreerd moeten worden.

5. Gebrek aan democratische controle

In een democratie moet de burger kunnen nagaan of overheidsmiddelen goed besteed zijn. Gezien de vertrouwelijkheid van de afspraken is dat onmogelijk, niet alleen op niveau van elk specifiek geneesmiddel, maar ook in zijn algemeenheid. Dat komt omdat de geheimhouding van de afspraken op vraag van pharma.be in 2016 in een wet verankerd werd, waardoor het KCE geen toegang had tot bv. de overeengekomen kortingen en andere financiële afspraken, en een evaluatie ten gronde dus onmogelijk was.

6. Beleidsaanbevelingen

- Het systeem van contracten om geheime prijskortingen te onderhandelen, moet afgeschaft worden. Dit moet aangepakt worden op Europees niveau omdat het voor een klein land als België moeilijk is om dat alleen te doen.
- Overeenkomsten mogen enkel toegepast worden in uitzonderlijke situaties. Ze zijn alleen zinvol in een beperkt aantal omstandigheden en moeten dan ook hiertoe beperkt blijven.
 - Overeenkomsten die bedoeld zijn om bijkomende bewijzen te verzamelen of die de terugbetaling afhankelijk maken van het resultaat van het geneesmiddel in de realiteit, kunnen nuttig zijn in situaties van een onbeantwoorde medische nood, een grote maatschappelijke behoefte of wanneer er geen enkele stimulans voor firma's is om onderzoek uit te voeren. Dit op voorwaarde dat de voorlopige gegevens over de waarde van het geneesmiddel veelbelovend zijn en wijzen op een potentiële meerwaarde ten opzichte van bestaande behandelingen.
 - Wanneer er onzekerheden bestaan over de budgetimpact kan een overeenkomst aangegaan worden met de firma om afspraken te maken over bijvoorbeeld het terugstorten van een percentage van de omzet in functie van het verkoopvolume.
- De gemaakte afspraken in deze overeenkomsten behoren tot het publieke domein. Ook hier zal Europese onderhandeling dus noodzakelijk zijn omdat het voor ons land moeilijk is om dit alleen aan te pakken. Daarnaast is samenwerking in een Europees kader ook essentieel om de vereiste klinische studies op te zetten om zo de bestaande onzekerheden weg te werken.
- Zolang deze geheime contracten blijven bestaan, moet een onafhankelijk publiek orgaan inzage krijgen in de details van de overeenkomsten opdat een evaluatie ten gronde van dit terugbetalingssysteem kan gebeuren.

AANBEVELING 6

Nood aan transparantie over kosten voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen

1. De kost voor onderzoek en ontwikkeling: cruciaal element

De kost voor onderzoek en ontwikkeling van een geneesmiddel is een essentieel element in de discussie over prijzen van geneesmiddelen. De farmaceutische industrie haalt deze investering immers aan als hét argument om haar hoge prijzen te motiveren¹⁰⁹.

Geneesmiddelenproducenten stellen dat ze hoge prijzen moeten aanrekenen om rendabel te zijn, want onderzoek en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kosten handenvol geld. Vooral de klinische studies in de laatste fase van ontwikkeling zijn een grote kostendrijver¹¹⁰.

De gevraagde prijzen moeten niet alleen de kost dekken van de ontwikkeling van het geneesmiddel in kwestie, maar ook compenseren voor de moleculen in ontwikkeling die falen. Volgens een recente studie - over de periode 2000-2015 - komt uiteindelijk slechts 13,8% van de middelen die in de eerste onderzoeken op mensen worden getest, op de markt¹¹¹.

De hoge prijzen zijn volgens de firma's ook nodig opdat de winst geïnvesteerd kan worden in meer onderzoek en ontwikkeling, om zodanig innovatie te stimuleren.

2. De feiten: gebrek aan transparantie en tegenstrijdige gegevens

Firma's maken deze informatie niet transparant op niveau van het geneesmiddel. Zo wordt het moeilijk om een faire prijs te bepalen. Dat is een prijs die bedrijven een redelijke winstmarge biedt én betaalbaar is voor de overheid en patiënten¹¹². Wanneer de overheid inzicht verkrijgt in investeringen in onderzoek, kan ze zelf berekenen welke prijs nodig is opdat een firma de gemaakte kosten kan terugverdienen. Dit zou firma's ervan moeten weerhouden onredelijk hoge prijzen te vragen omdat dit dan mogelijk als misbruik van machtspositie kan beschouwd worden¹¹³.

In hun jaarrapporten maken beursgenoteerde firma's wel algemene cijfers bekend over investeringen in onderzoek en ontwikkeling, maar deze gegevens zijn onvoldoende betrouwbaar. Firma's vermelden onder deze rubriek ook investeringen voor klinische studies die ze doen om hun medicijn in de pen van artsen te krijgen, steun die ze geven aan wetenschappelijke tijdschriften en hun supplementen, lezingen en opleiding die ze organiseren om artsen te informeren over hun onderzoek, updates van software die gebruikt worden binnen het bedrijf enz.¹¹⁴.

Over hoeveel de kost nu juist bedraagt om een geneesmiddel te ontwikkelen, liggen de schattingen sterk uit elkaar. Zo schuift een analyse van een farmagesponsord instituut een gemiddeld bedrag van \$ 2,56 miljard naar voor als kost voor een firma om een geneesmiddel op de markt te brengen¹¹⁵. Het gaat hier niet alleen om het bedrag dat nodig was om een bepaald geneesmiddel te ontwikkelen. Ook

de investeringen in de moleculen in ontwikkeling die de markt uiteindelijk niet halen is inbegrepen, net zoals de opportuniteitskost - dat is het bedrag dat de firma verdiend zou hebben indien ze dit geld belegd zou hebben in plaats van er een geneesmiddel mee te ontwikkelen.

Onafhankelijke bronnen komen tot een kost die veel lager ligt. Een recente studie schat de kost van een geneesmiddel om kanker te behandelen ruim drie keer lager, met name \$ 757,4 miljoen, ook inclusief falingen en opportuniteitskost. Indien we de opportuniteitskost niet meerekenen, gaat het volgens deze auteurs om een bedrag van \$ 648 miljoen¹⁶.

Deze schattingen houden geen rekening met de aanzienlijke belastingverminderingen die farmaceutische bedrijven krijgen voor onderzoek en ontwikkeling¹⁷, noch wordt er enige compensatie voorzien voor het veelvuldige onderzoek aan universiteiten en andere kennisinstellingen die gefinancierd worden met publieke middelen en waarvan de farmaceutische industrie gebruik maakt.

Wat de investeringen van winsten in onderzoek en ontwikkeling betreft, toont een analyse aan dat de winsten van de firma's quasi integraal naar de aandeelhouders gaan. Dit gebeurt enerzijds via het uitkeren van een dividend - het gedeelte van de winst dat firma's aan hun aandeelhouders uitkeren - anderzijds via het opkopen van eigen aandelen. Door het opkopen van eigen aandelen doet de firma de koers van haar aandelen stijgen¹⁸.

3. Vraag naar meer transparantie vanuit verschillende instanties

Verschillende instanties pleiten voor meer transparantie over de kost van onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen.

Zo vraagt het Europees Parlement naar meer transparantie over deze kost in de resolutie die het in het begin van 2017 goedkeurde om de betaalbaarheid van medicijnen te verbeteren¹⁹. Ook op globaal niveau staat deze vraag hoog op de agenda. Het is één van de aanbevelingen van het High-Level panel m.b.t. toegang tot geneesmiddelen dat de secretaris-generaal van de Verenigde Naties²⁰ einde 2015 oprichtte, evenals van een recent rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie over volksgezondheid, innovatie en intellectuele eigendom²¹.

In ons land kondigde minister van Volksgezondheid De Block de oprichting aan van een werkgroep over 'de transparante kostprijs van geneesmiddelen' in het toekomstpact dat ze midden 2015 sloot met de farmaceutische industrie.²² Er is geen informatie beschikbaar over de vorderingen van deze werkgroep.

4. Beleidsaanbevelingen

- Overheden moeten farmaceutische firma's verplichten om hen transparantie te bieden over de kost voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen. De bedrijven moeten hierin ook duidelijk aangeven welk deel daarvan betaald werd met publieke middelen, inclusief belastingvoordelen, subsidies en beurzen. Deze gegevens kunnen eventueel door overheden behandeld worden als commercieel vertrouwelijke informatie.
- Deze informatie moet helpen, samen met andere parameters zoals de therapeutische meerwaarde van het geneesmiddel, om een faire prijs te bepalen.
- Overheden moeten hiervoor binnen een Europees kader samen een methodologie en auditsysteem uitwerken.

AANBEVELING 7

firma's moeten verplicht worden vergelijkende studies met de beste bestaande behandeling(en) uit te voeren voor de registratie van een nieuw geneesmiddel

1. Te weinig vergelijkende informatie

Patiënten hebben nood aan nieuwe geneesmiddelen die een therapeutische meerwaarde betekenen ten opzichte van bestaande behandelingen. Concreet zijn dat geneesmiddelen die beter zijn dan de beste bestaande behandeling met betrekking tot parameters die belangrijk zijn voor patiënten, zoals langer leven, minder complicaties en/of een betere levenskwaliteit¹²³.

Maar vandaag de dag weten we voor heel wat nieuwe geneesmiddelen niet of deze al dan niet beter zijn dan reeds bestaande behandelingen, zeker niet op het moment dat ze op de markt komen. Volgens analyses zijn voor slechts 50 tot 70% van de nieuwe geneesmiddelen vergelijkende klinische studies voorhanden op het moment van registratie¹²⁴. Voor multiple sclerose bijvoorbeeld vergeleken de firma's hun nieuwe geneesmiddel in ruim 2/3 van de studies alleen met een placebo, terwijl er nochtans een standaardbehandeling bestond¹²⁵.

Dit gebrek aan gegevens heeft een belangrijke impact, zowel op onze kwaliteit van zorg als op de betaalbaarheid ervan¹²⁶. Patiënten nemen geneesmiddelen waarvan we eigenlijk niet goed weten of ze al dan niet beter zijn dan bestaande behandelingen. Tezelfdertijd is het een onmogelijke opdracht voor de ziekteverzekering om te beslissen over terugbetaling en een correcte prijs af te spreken wanneer de waarde van een geneesmiddel niet duidelijk is. Firma's beweren dat hun nieuw product beter is, promoten het op deze manier bij artsen en proberen vaak ook een hogere prijs te bedingen dan die van bestaande alternatieven.

2. Te weinig eisen door de bevoegde instanties

Om zicht te krijgen op de meerwaarde van een nieuw geneesmiddel zijn vergelijkende studies nodig, waarbij het geteste nieuwe medicijn vergeleken wordt met de beste bestaande behandeling voor een bepaalde aandoening.

Maar voor farmaceutische firma's zijn dergelijke klinische proeven een risicovolle zaak, omdat zou kunnen blijken dat hun medicijn niet beter of zelfs minder goed is dan bestaande goedkope alternatieven. Dat kan de registratie, dan wel terugbetaling of omzet van hun geneesmiddelen compromitteren. Daarnaast vragen dergelijke studies ook inclusie van meer patiënten en duren ze langer, wat bijkomende kosten met zich meebrengt¹²⁷.

En het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), dat de bevoegdheid en taak heeft om degelijke methodologische eisen op te leggen aan bedrijven, legt een vergelijkende studie niet op als algemene regel om registratie van een nieuw geneesmiddel te bekomen. Alhoewel EMA het belang van verge-

lijkende studies erkent, verplicht het agentschap deze alleen wanneer het gebruik van een placebo ethisch niet te verantwoorden is, en hanteert het voor het overige een *case by case* benadering¹²⁸. Dit is een benadering die tegengesteld is aan de verklaring van Helsinki, die de basisprincipes vastlegt die gerespecteerd moeten worden bij klinische proeven. Deze stelt dat een nieuwe behandeling vergeleken moet worden met de beste bestaande interventie(s). Het gebruik van placebo is alleen aanvaardbaar in bepaalde situaties, zoals bij het ontbreken van een wetenschappelijk bewezen behandeling¹²⁹.

3. Beleidsaanbeveling

Nieuwe geneesmiddelen mogen alleen op de markt toegelaten worden als er objectieve gegevens voorhanden zijn waarmee hun therapeutische meerwaarde kan worden beoordeeld ten opzichte van bestaande alternatieven¹³⁰. Op die manier kunnen overheden beter beslissen over terugbetaling en over de prijs die ze willen betalen, en kunnen artsen beter de reële waarde van het nieuwe middel inschatten. Dit betekent concreet dat geneesmiddelenagentschappen farmaceutische firma's moeten verplichten hun nieuw geneesmiddel te vergelijken met de beste bestaande behandeling(en) op uitkomsten die relevant zijn voor de patiënt. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) en de International Council for Harmonisation (ICH)¹³¹ moeten hiertoe hun richtlijnen aanpassen.

AANBEVELING 8

Meer competitie

8.1. De instanties bevoegd voor mededinging moeten een actievere rol opnemen in het aanpakken van anti-concurrentiële praktijken in de geneesmiddelensector

1. Nood aan een gezonde concurrentie

Concurrentie in de farmaceutische sector draagt bij tot innovatie en tot de betaalbaarheid van medicijnen. Wetgevers hebben daarom regels gemaakt om competitie op een efficiënte manier te laten spelen. Zo verbiedt het mededingingsrecht bepaalde gedragingen die een eerlijke concurrentie in de weg staan, zoals het vormen van kartels of het misbruiken van een dominante positie op de markt.

Deze regels staan zowel ingeschreven in onze nationale wetgeving als in het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie. Het handhaven van deze regels komt toe aan de nationale mededingingsautoriteiten en aan het Europees Directoraat-Generaal Concurrentie.

In 2009 publiceerde de Europese Commissie een onderzoeksrapport over mededinging in de farmaceutische sector¹³². De focus lag voornamelijk op markttoetreding van generische geneesmiddelen na het verstrijken van het patent van het originele product. Er bleek uit deze analyse dat consumenten gemiddeld nog 7 maanden moeten wachten voordat er een goedkoper generisch product beschikbaar komt. Een van de redenen daarvoor is dat de fabrikanten allerlei technieken gebruiken om de commerciële levensduur van hun medicijnen te verlengen en verhinderen dat generische medicijnen op de markt komen. Een aantal maatregelen werden genomen om deze situatie aan te pakken en op te volgen¹³³.

2. Buitensporige prijzen en mededingingsrecht

Een snelle commercialisatie van generische producten en biosimilars is uiteraard van groot belang, en maatregelen om dit te bevorderen zijn noodzakelijk. Maar het mededingingsrecht heeft ook een belangrijke rol te spelen om anti-concurrentiële praktijken die tot hogere prijzen kunnen leiden, aan banden te leggen. De prijzen die bedrijven vragen voor hun nieuwe geneesmiddelen blijven toenemen en brengen de duurzaamheid van onze sociale zekerheid in gevaar. Ook voor oudere geneesmiddelen voeren firma's soms extreme prijsverhogingen door.

In de Europese regelgeving staat duidelijk vermeld dat misbruik van de dominante positie kan bestaan uit het aanrekenen van onbillijke prijzen.¹³⁴ In de geneesmiddelensector ligt de handhaving van deze bepaling echter gevoelig. Dit heeft vooral te maken met het feit dat niemand het risico wil lopen om de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen te houden. Er is de vrees vanuit de overheid dat het optreden tegen exorbitante prijzen een rem zou betekenen voor innovatie.

Die vrees is echter geen gegronde reden om misbruik van marktmacht te dulden. Als het verschil tus-

sen de kosten die een firma heeft om een geneesmiddel te ontwikkelen, te produceren en te verdelen enerzijds en de prijs die het vraagt voor zijn product anderzijds te groot is, én deze prijs onredelijk is, dan is er sprake van een buitensporige prijs, en moet een mededingingsautoriteit ingrijpen. In de berekening van dit verschil moet men wel rekening houden met bepaalde aspecten die typisch zijn voor de geneesmiddelenmarkt, zoals de hoge kans op mislukking bij ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen omdat heel wat kandidaatmoleculen sneuvelen tijdens het ontwikkelingstraject.¹³⁵ Groot knelpunt in dit kader is het gebrek aan transparantie over de kosten voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen.

Ingrijpen is belangrijk omdat buitensporige prijzen de budgetten voor gezondheidszorg erg onder druk zetten, en leiden tot het niet efficiënt inzetten van de overheidsmiddelen. Bovendien kunnen te hoge prijzen zelfs negatieve effecten op innovatie hebben. Zo slagen fabrikanten er bijvoorbeeld al verschillende jaren in om heel hoge prijzen te bekomen voor geneesmiddelen om kanker te behandelen, terwijl de meerwaarde die veel van deze medicijnen bieden (erg) beperkt is. Als maatschappij geven we firma's uiteindelijk een verkeerd signaal. Bedrijven gaan vooral investeren in dergelijke medicijnen, die veel winst opleveren voor hen, maar niet voor de maatschappij noch voor de patiënten in de vorm van meer levensjaren of een betere levenskwaliteit^{136 137}.

3. Toenemende interesse voor prijzen van geneesmiddelen

Er is een toenemende interesse voor de geneesmiddelensector binnen de Europese Commissie en in enkele lidstaten. Dat is een positieve evolutie, die echter verdere concrete engagementen vraagt, evenals uitbreiding naar ons land.

Zo opende de **Europese Commissie** in 2017, op vraag van de Europese koepel van consumentenorganisaties BEUC, een onderzoek naar de extreme prijsverhogingen die de firma Aspen doorvoerde¹³⁸. In **Italië** veroordeelde de mededingingsautoriteit het bedrijf tot een boete van vijf miljoen euro na een klacht van consumentenorganisatie Altroconsumo. Aspen had extreme prijsverhogingen doorgevoerd, tot maar liefst 1500 %, voor vijf geneesmiddelen (oa. Alkeran, Leukeran), die een gevestigde waarde zijn bij de behandeling van bepaalde kankers van het bloed. De overheid aanvaardde deze prijsverhogingen omdat Aspen ermee dreigde de medicijnen in kwestie niet meer op de markt te brengen in Italië. Ook in België en vele andere Europese landen voerde het bedrijf eenzelfde prijzenpolitiek, met een prijsverhoging die bij ons varieerde tussen 500 en 1600 %, afhankelijk van het geneesmiddel. Test Aankoop schreef de Belgische mededingingsautoriteit en minister Peeters in 2016 aan met de vraag naar een onderzoek¹³⁹, helaas zonder resultaat.

Op nationaal niveau voert de Italiaanse mededingingsautoriteit al langer een actieve politiek in het aanpakken van anti-concurrentiële praktijken. Zo veroordeelde deze instantie in 2014 Roche en Novartis tot een boete van ruim € 182 miljoen. Deze firma's hadden onwettige afspraken gemaakt om het gebruik te blokkeren van een goedkoper geneesmiddel (Avastin) voor een ernstige oogaandoening, ten voordele van een veel duurder (Lucentis). In België diende Test Aankoop eind 2014 eveneens klacht in, maar in ons land is hierover nog steeds geen beslissing gevallen¹⁴⁰.

In **Frankrijk** nam de mededingingsautoriteit einde 2017 zelf het initiatief om een analyse op te starten naar de farmaceutische sector¹⁴¹. Een van de elementen die deze instantie plant te onderzoeken is de prijszetting van nieuwe geneesmiddelen, en de mate waarin het mededingingsrecht hier kan spelen.

Ook in **Nederland** interesseert de bevoegde instantie zich in toenemende mate voor de geneesmiddelensector. Prijzen van geneesmiddelen zijn één van de vier prioriteiten op de agenda van de Nederlandse Autoriteit Consument & Markt (ACM) voor 2018-2019¹⁴². Zeer recent startte de autoriteit een sectoronderzoek naar zogenaamde TNF-alfaremmers, een type geneesmiddel dat vooral wordt gebruikt bij

reuma. TNF-alfaremmers behoren in Nederland en wereldwijd tot de geneesmiddelen met de hoogste kosten voor ziekenhuizen en patiënten¹⁴³.

4. Beleidsaanbevelingen

- De Belgische Mededingingsautoriteit moet de farmaceutische sector aan een onderzoek onderwerpen, en hierbij nagaan of concurrentie op een optimale manier kan spelen en of er anti-concurrentiële praktijken plaatsvinden.
- De Belgische Mededingingsautoriteit en de Europese Commissie moeten kordaat optreden tegen praktijken die de mededinging in de farmaceutische sector belemmeren.

8.2. Aanmoedigen van de markttoegang en het voorschrijven van biosimilaire geneesmiddelen

1. Biosimilars: een mogelijkheid voor de ziekteverzekering om geld te besparen

De ziekteverzekering kan nog heel wat geld besparen door het gebruik van de goedkoopste varianten van geneesmiddelen te stimuleren. Zo komt er geld vrij voor vernieuwende geneesmiddelen. Een mooi voorbeeld zijn de biologische geneesmiddelen. Die worden bereid uit levende organismen. Ze zijn complexer dan de klassieke chemische medicatie. Ze worden gebruikt bij ernstige en chronische ziekten, zoals nieraandoeningen, kanker, multiple sclerose (MS) of reumatoïde artritis. Ten vroegste tien jaar¹⁴⁴ nadat een origineel biologisch geneesmiddel op de markt komt, verschijnen vaak biosimilaire geneesmiddelen op de markt. Zo'n 'biosimilar' bevat een sterk gelijkaardige actieve stof als het originele merkgeneesmiddel. Het heeft dezelfde doeltreffendheid, toepassingen en veiligheid. Ze zijn goedkoper dan het originele product. Het gebruik ervan kan dus helpen om de uitgaven van de ziekteverzekering onder controle te houden.

2. Biosimilars komen in België moeilijk van de grond, zodat prijscompetitie uitblijft

In vergelijking met andere Europese landen komt het gebruik van biosimilars in België moeilijk van de grond. Zo loopt de ziekteverzekering op korte termijn besparingen mis, maar er dreigt een nog groter langetermijneffect. Omdat er hier geen grote markt is voor biosimilars, dreigen producenten van deze producten België links te laten liggen. De prijscompetitie tussen het originele product en verschillende biosimilars blijft daardoor uit, net zoals de bijhorende prijsdalingen¹⁴⁵.

Een rapport van het KCE uit 2013 analyseerde waarom het gebruik van biosimilars achterblijft in België. Enerzijds bleken artsen en apothekers argwanend over de veiligheid en de doeltreffendheid van die producten. Dat kwam vooral tot uiting in een geringe bereidheid bij artsen om patiënten te laten overstappen van een merkgeneesmiddel naar een biosimilar. De bereidheid was groter om bij nieuwe

patiënten een behandeling met een biosimilar op te starten. Vandaag zijn artsen nog altijd terughoudend om patiënten meerdere overstappen te laten maken (bijv. van merkproduct naar biosimilar naar een andere biosimilar).

Anderzijds spelen ook onderhandelingen tussen de ziekenhuisapothekers en de verkopers van biologische geneesmiddelen een rol. In die onderhandelingen geven de aanbieders van het originele merk kortingen die kunnen oplopen tot 75%. De goedkopere biosimilars kunnen hier niet mee concurreren (ten tijde van het KCE-rapport kostte een biosimilar 20-34% minder dan het origineel product). De terugbetaling van de ziekteverzekering aan het ziekenhuis houdt geen rekening met deze korting, zodat een ziekenhuis winst maakt door de originele producten te gebruiken.

Bovendien blijken de firma's van het origineel product ook sponsoring te voorzien voor klinisch onderzoek en navorming van artsen en apothekers. Dit systeem van kortingen en sponsoring houdt biosimilars weg van de markt. Het systeem van kortingen is ook geen stimulans voor *evidence based* geneeskunde. De kortingen zijn soms gebonden aan het gebruikte volume. Zorgverstrekkers krijgen zo een prikkel om een behandeling vaak voor te schrijven, en niet om ze wetenschappelijk correct te gebruiken. De inkomsten die het ziekenhuis maakt via deze kortingen, zijn volgens de ziekenhuizen noodzakelijk voor de ziekenhuisfinanciering. Om de kortingen en sponsoring weg te werken, zou dus ook de ziekenhuisfinanciering moeten aangepast worden.

3. Maatregelen om gebruik van biosimilars te bevorderen

Om het gebruik van biosimilaren op te krikken, nam de huidige regering al enkele maatregelen. Drie voorbeelden zijn de convenant 'Doorstart voor biosimilaire geneesmiddelen in België', de biocliff en de beperking van de terugbetaling tot een bepaald percentage van de originele prijs.

3.1 Een convenant die de wetgeving op de overheidsopdrachten in herinnering brengt

In 2016 sloot minister De Block een convenant '*Doorstart voor biosimilaire geneesmiddelen in België*' af. Het convenant, ondertekend door de minister, de wetenschappelijke artsenverenigingen, de ziekenhuis- en apothekersverenigingen, Pharma.be (de koepelorganisatie van de innovatieve farmaceutische industrie) en Febelgen (de koepel van de generische bedrijven), heeft als doelstelling om het gebruik van biosimilars te stimuleren. De ondertekenaars verbinden zich ertoe om hun leden correct te informeren over het belang van het gebruik van biosimilars. Zo moeten artsen minstens bij patiënten die nog nooit een biologisch geneesmiddel kregen, het gebruik van een biosimilar overwegen. De convenant beklemtoont dat de wetgeving op de overheidsopdrachten onverkort moet toegepast worden door ziekenhuizen. Zodra er een biosimilar op de markt is, moeten ziekenhuizen de marktcompetitie dan ook haar werk laten doen.

Naar aanleiding van deze convenant ontvingen de ziekenhuizen in 2016 een omzendbrief over de wet op de overheidsopdrachten. Die wet is sinds 1.7.2013 van toepassing op de ziekenhuizen. Er werd gehoopt dat de toepassing van deze wet het marktaandeel van de biosimilars zou verhogen, maar dit is niet gebeurd. De omzendbrief herhaalt daarom enkele principes van de wet op de overheidsopdrachten. In principe moeten ziekenhuizen steeds gebruik maken van openbare aanbestedingen (waarbij alleen prijs een selectie criterium is), of openbare offerteaanvragen (waarbij verschillende gunningscriteria kunnen gelden). Een onderhandelingsprocedure zonder bekendmaking is een uitzonderingsprocedure, die bijvoorbeeld alleen gebruikt kan worden in geval van 'dwingende spoed'. Ook dan moet er minstens aan drie kandidaten een offerte gevraagd worden.

Overheidsopdrachten mogen geen criteria bevatten die de fundamentele basisprincipes, zoals het

gelijkheidsbeginsel, schenden. Ook criteria die geen verband houden met het 'concrete voorwerp' van de opdracht zijn niet rechtsgeldig. Het gaat hier bijvoorbeeld om criteria als de mate van ondersteuning van onderzoek & ontwikkeling of sponsoring van een leerstoel ¹⁴⁶.

Voor sommige biosimilaren had de convenant een duidelijk effect. Voor filgrastim, een middel dat gebruikt wordt bij lage niveaus van witte bloedcellen ten gevolge van chemotherapie, een beenmergtransplantatie of hiv, steeg het gebruik van biosimilars van 2.3 % van de 'defined daily doses'¹⁴⁷ vóór de start van het convenant naar 33.5 % na het convenant. Een vorm van erythropoïtine (kortwerkende rHuEpo α/β) ging van 0 % naar 7.3 %¹⁴⁸.

3.2 De biocliff

Op 1 april 2018 trad de biocliff in werking, waardoor bepaalde prijsdalingen sneller in werking treden. Er waren voor de biologische geneesmiddelen al langer prijsdalingen afgesproken (12 jaar na de terugbetalingsbeslissing: -17 %, na 15 jaar: -2,41 %, na 18 jaar: -15 %.) Door de biocliff worden alle resterende prijsdalingen gelijktijdig toegepast van zodra een biosimilar terugbetaald wordt. De producent van de biosimilar kan bovendien nog een lagere prijs voorstellen. In de praktijk zorgt de biocliff wel voor prijsdalingen van de biologische geneesmiddelen, maar niet voor prijsverschillen tussen merkproduct en biosimilar. De biocliff creëert dus geen markt voor biosimilars.

3.3 Een gedeeltelijke terugbetaling

Van sommige biologische geneesmiddelen betaalt het RIZIV slechts een deel van de officiële prijs terug (bijv. 85 %). Deze maatregel beperkt de RIZIV-uitgaven en gaat ervan uit dat ziekenhuizen de lagere terugbetaling kunnen compenseren door het bedingen van een lagere effectieve prijs via de openbare aanbestedingen. De maatregel geeft dus ook een prikkel om via openbare aanbestedingen te streven naar prijsverlagingen.

4. Gebruik biosimilars in België blijft achteroplopen

Het is nog te vroeg om het effect van al deze maatregelen te evalueren, maar uit cijfers van IMS uit november 2017 blijkt dat België ook nu nog achterop blijft lopen. Voor geneesmiddelen als rituximab (onder andere gebruikt voor bepaalde bloedkankers) en etanercept (gebruikt voor inflammatoire aandoeningen, zoals artritis) wordt het biosimilaire geneesmiddel in België bijna niet gebruikt, terwijl ze in andere landen, zoals Duitsland en het Verenigd Koninkrijk wel al een groot marktaandeel hebben. Voor andere middelen, zoals infliximab (onder andere voor reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn), heeft het biosimilar in België wel al een marktaandeel verworven, maar dit loopt ver achterop op het marktaandeel in andere landen.

Er zijn dan ook bijkomende inspanningen nodig om het gebruik van biosimilars te stimuleren. Binnen de ziekteverzekering is men zich hier ook van bewust. Zo kondigt het akkoord tussen artsen en ziekenfondsen voor 2018 en 2019 maatregelen aan om het gebruik van biosimilars in de ambulante sector te ondersteunen¹⁴⁹ en ¹⁵⁰.

Het zal nodig zijn om voorschrijvers nog meer te stimuleren om biosimilars voor te schrijven. Dit kan door hen beter te informeren over de veiligheid en doeltreffendheid van biosimilars en over hoe veilig over te schakelen van het ene naar het andere product. Er kan ook een markt voor biosimilars gecreëerd worden door het invoeren van quota: voorschrijvers moeten dan een minimaal percentage van het goedkoopste biologisch geneesmiddel voorschrijven.

Ook het systeem van de kortingen dat het moeilijk maakt voor biosimilars in de ziekenhuizen is nog niet

volledig opgelost. Dit moet dan ook verder aangepakt worden. Het KCE beveelt aan dat de terugbetaling van het RIZIV rekening zou moeten houden met de werkelijk betaalde prijs. Dit gebeurt bijvoorbeeld in Frankrijk, waar de korting fifty-fifty verdeeld wordt tussen ziekenhuis en RIZIV. Als het RIZIV rekening zou gaan houden met de werkelijk betaalde prijs, verdwijnt het effect van grote kortingen en krijgen biosimilars een eerlijker kans. Dit kan enkel toegepast worden als ziekenhuizen klaarheid bieden aan het RIZIV over de reëel betaalde prijs. Aangezien de kortingen nu een rol spelen in de ziekenhuisfinanciering, moet er dan ook een oplossing gevonden worden voor de inkomsten die het ziekenhuis misloopt.

5. Beleidsaanbevelingen

Om het gebruik van biosimilaire geneesmiddelen in de Belgische gezondheidszorg te stimuleren, is er nood aan bijkomende maatregelen:

- Meer inspanningen om zorgverstrekkers te informeren over de veiligheid en doeltreffendheid van biosimilaire geneesmiddelen en de mogelijkheid om meerdere keren te switchen tussen merkgeneesmiddel en biosimilar, en over de rol van biosimilars bij een zuinige besteding van de middelen. Biosimilaren moeten voldoende aan bod komen in de opleiding van zorgverstrekkers.
- In het ziekenhuis en in de ambulante sector moeten systemen van quota ingevoerd worden: voorschrijvers moeten een minimaal percentage van de goedkoopste varianten van een biologisch geneesmiddel voorschrijven. Financiële sancties of stimuli kunnen dit ondersteunen. Het invoeren van quota moet gepaard gaan met de ontwikkeling van richtlijnen over goed gebruik van die geneesmiddelen.
- Het RIZIV zou bij de terugbetaling van een biologisch geneesmiddel aan het ziekenhuis rekening moeten houden met de door het ziekenhuis bedongen korting, en dus met de werkelijk betaalde prijs. Daarom is het nodig dat er in het ziekenhuis op korte termijn transparantie komt over de kortingen en voordelen die de farmaceutische industrie verschaft aan de ziekenhuizen en zorgverstrekkers.
- Momenteel zijn de bedongen kortingen een bron van inkomsten voor de ziekenhuizen. Als het RIZIV gaat terugbetalen op basis van de werkelijk betaalde prijs, moet hier dus ook rekening mee gehouden worden in de huidige herziening van de ziekenhuisfinanciering.

AANBEVELING 9

de overheid moet maatregelen nemen om te vermijden dat belangrijke geneesmiddelen van de markt verdwijnen

1. Niet meer op de markt

Firma's beslissen af en toe om geneesmiddelen van de markt te nemen. Soms nemen ze deze drastische beslissing niet (onmiddellijk), maar blijken bepaalde goedkope producten erg gevoelig te zijn voor frequente stockbreuken.

De beslissing om een geneesmiddel in een bepaald land op de markt te brengen, maar dus ook om de commercialisatie ervan stop te zetten, is in handen van bedrijven. Een farmaceutische firma kan beslissen tot stopzetting van commercialisatie van een geneesmiddel omdat de verkoop ervan niet langer of onvoldoende winstgevend is door een lage prijs, omdat ze de productiekosten te hoog vindt, of omdat het medicijn niet meer in de strategie van de firma past.¹⁵¹ Soms is de stopzetting van commercialisatie van een geneesmiddel gewoon een manier om meer geld te verdienen, zoals de terugtrekking van de markt van het vaccin Tedivax illustreert. In juli 2017 stopte de firma GSK de verkoop van dit vaccin tegen tetanus en difterie¹⁵². Dit vaccin, dat onder andere gebruikt werd als herhalingsvaccinatie tegen tetanus op 14-jarige leeftijd en voor volwassenen, kostte € 8,27. Sindsdien is alleen nog het vaccin Boostrix beschikbaar. Dit vaccin bevat ook antistoffen tegen kinkhoest, terwijl dat niet altijd nodig is. Boostrix is bijna drie keer duurder, het kost nu € 23,59. Enkele maanden voor de stopzetting van Tedivax voerde GSK nog een prijsverhoging door van Boostrix, van € 19,45 naar € 23,51.

De enige verplichting die geldt voor de firma's, is het voorafgaandelijk, minstens 2 maanden op voorhand en voor terugbetaalde geneesmiddelen 6 maanden, informeren van de bevoegde overheidsinstanties¹⁵³.

2. Gevolgen voor de patiënt en maatschappij

Soms hebben dergelijke commerciële beslissingen van firma's een impact op de gezondheid van patiënten omdat er niet onmiddellijk een gelijkwaardig alternatief voorhanden is. Er kunnen ook financiële gevolgen zijn voor patiënten omdat hun geneesmiddel in het buitenland moet besteld worden, of omdat ze moeten overschakelen op een geneesmiddel dat hen meer kost. Ook voor de sociale zekerheid kunnen er aanzienlijke budgettaire consequenties zijn.

PCV-chemotherapie, dat bestaat uit drie geneesmiddelen, en gebruikt wordt voor de behandeling van hersentumoren, illustreert de problemen wanneer geneesmiddelen niet (meer) beschikbaar zijn¹⁵⁴. Eén van de drie producten was vroeger wel op de markt in ons land (procarbazine), een ander is het zelfs nooit geweest (lomustine). Omwille van commerciële redenen is het inderdaad ook mogelijk dat een firma beslist een bepaald geneesmiddel in een land niet in de handel te brengen. De derde component ten slotte, vincristine, is wel op de Belgische markt, en terugbetaald. In vergelijking met veel andere geneesmiddelen tegen kanker gaat het om een relatief goedkope behandeling.

Artsen laten voor hun patiënten met een hersentumor procarbazine en lomustine uit het buitenland

komen, PCV-chemotherapie zorgt immers voor een aanzienlijk langere overleving¹⁵⁵. Tot voor kort waren deze medicijnen alleen terugbetaald voor patiënten met een snelgroeiende hersentumor, en niet voor traaggroeiende hersentumoren, alhoewel een recente studie ook voor deze patiënten duidelijke voordelen aantoonde. Per kuur kostte dat de patiënt maximaal zo'n € 400, met een maximum aan 6 kuren kon het bedrag dat de patiënt uit eigen zak moest betalen oplopen tot € 2400.

Het RIZIV kan in terugbetaling voorzien van geneesmiddelen die bij ons niet op de markt zijn via een speciale procedure. Ze is daarin echter heel terughoudend omdat er vanuit onze ziekteverzekering geen enkele controle is op de prijs. Als de overheid zich verbindt tot terugbetaling, tekent ze dus een blanco cheque. Deze vrees is niet zonder reden. Zo steeg de prijs van lomustine in de Verenigde Staten sinds 2013 met 1400 % nadat de firma NextSource Biotechnology het product overnam van Bristol-Myers Squibb¹⁵⁶. Naar aanleiding van actie van Kom op tegen Kanker breidde het RIZIV de terugbetaling eind vorig jaar uit¹⁵⁷.

3. Beleidsaanbeveling

- Wanneer een firma beslist om een geneesmiddel van de markt te halen dat belangrijk is voor de kwaliteit en/of betaalbaarheid van zorg, moet de overheid ingrijpen. Voor medicatie die niet meer onder patent is, kan gezocht worden naar een nieuwe producent, bijvoorbeeld door een openbare aanbesteding. Voor medicatie die wel nog onder patent is, kunnen andere methodes gebruikt worden, zoals vrijwillige of dwanglicenties.

AANBEVELING 10

Aanpassingen aan de marktvergunningsprocedure

Er blijft een grote nood aan effectieve behandelingen bestaan, bijvoorbeeld bij zeldzame (inclusief pediatrische) en gemetastaseerde kankers en bij de ziekte van Alzheimer. De hoge prijs van nieuwe behandelingen zet de begroting van de ziekteverzekering onder druk. Om deze uitdagingen het hoofd te bieden, experimenteren allerlei niet-commerciële initiatieven met nieuwe modellen om medicatie te ontwikkelen. Maar de regelgeving die bepaalt of een middel op de markt mag, is nog niet aangepast aan die nieuwe initiatieven. Ze is nog te veel op maat van de bestaande farmaceutische industrie geschreven. Zo botsen non-profit organisaties die aan *repurposing* van geneesmiddelen werken, op obstakels.

1. Repurposing: betere, relatief goedkope behandelingen door nieuwe toepassingen van een bestaand geneesmiddel

Repurposing is de ontwikkeling van een nieuwe toepassing van een molecule. Het gaat hier meer specifiek over onderzoek naar off-label toepassingen van een geneesmiddel dat reeds op de markt is¹⁶³. Off-label toepassingen zijn toepassingen buiten de officieel vergunde toepassingen. Er zijn verschillende vormen van *repurposing*. Een firma kan een nieuwe toepassing van een gepatenteerde molecule zoeken. Maar het is ook mogelijk om een nieuwe toepassing te zoeken voor moleculen waarvan het patent (bijna) afgelopen is. Zo onderzoekt het Antikankerfonds (AKF) of bestaande geneesmiddelen zonder patentbescherming nuttig zijn in de kankerbehandeling. Het Antikankerfonds doet dit bijvoorbeeld in het internationale 'ReDO-project'. Dit project leidde al tot verschillende publicaties, bijvoorbeeld over propranolol, een betablocker die ook in de kankerbehandeling interessante effecten blijkt te hebben¹⁵⁸. Momenteel loopt een klinische studie in Duitsland met dit product voor pancreaskanker. *Repurposing* is in vergelijking met de ontwikkeling van een volledig nieuwe behandeling, een relatief snel en goedkoop ontwikkelingsspoor. Er gebeurde immers al heel wat onderzoek over het geneesmiddel, zodat er al preklinische, farmakinetische en veiligheidsgegevens over de onderzochte molecule beschikbaar zijn. De onderzochte moleculen zijn vaak beschikbaar als generiek geneesmiddel, en dus relatief goedkoop. In domeinen met grote medische noden is *repurposing* dan ook één van de zinvolle strategieën om de behandeling te verbeteren^{159 160 161}.

2. Regelgevende obstakels voor niet-commerciële initiatieven

Maar deze niet-commerciële initiatieven botsen op regelgevende obstakels, bijvoorbeeld bij het aanvragen van een marktvergunning voor een nieuwe toepassing van een bestaand medicament. Alle medicatie die in de EU verkocht wordt, moet een marktvergunning hebben. Voor nieuwe kankerbehandelingen kan die vergunning enkel uitgereikt worden door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Wijzigingen aan die marktvergunning moeten ook bij het EMA aangevraagd worden. De oudere, generieke geneesmiddelen waar het AKF mee werkt, kregen vroeger nog een marktvergunning van een nationaal agentschap, zoals het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten). Een wijziging van de marktvergunning moet dan via het nationaal agentschap aangevraagd worden. Eens er één nationaal agentschap de wijziging toegestaan heeft, zijn er procedures om de wijziging in andere landen te vergemakkelijken ('wederzijdse erkenning').

De marktvergunning voor medicatie buiten patent, waar het Antikankerfonds in geïnteresseerd is, is in handen van de originele houder van de vergunning of van een generieke producent. Enkel die vergunninghouder (een bedrijf) kan een uitbreiding van de vergunde toepassingen aanvragen.

Bedrijven hebben echter geen prikkel om zo'n uitbreiding aan te vragen. Voor een middel dat niet meer onder patent is, zijn er van een nieuwe indicatie weinig extra inkomsten te verwachten. Een uitbreiding van de vergunningsaanvragen, brengt een administratieve kost met zich mee. Het is ook heel waarschijnlijk dat het EMA of nationale agentschap bijkomende klinische studies vraagt.

Als het AKF een nieuwe toepassing van een medicament kan onderbouwen met klinische evidentie, kunnen zij noch de onderzoekers een uitbreiding van de marktvergunning aanvragen zonder de rol van 'onrechtstreeks' marktvergunninghouder op zich te nemen. Om onrechtstreeks vergunninghouder te worden, moet het AKF aan de vergunninghouder vragen om de rechten op hen over te dragen. Het AKF wordt dan een commerciële speler, wat hun missie niet is. Ze moeten dan ook instaan voor de verplichtingen van een vergunninghouder, bijvoorbeeld het opvolgen van bijwerkingen van het medicament. Een ander obstakel is de beschikbaarheid van data. Om een nieuwe indicatie te kunnen aanvragen, moet een non-profitspeler zoals het AKF ook kunnen beschikken over alle gegevens die bekend zijn over de molecule. Die data zijn nu enkel te verkrijgen door de rol van marktvergunninghouder op te nemen. Het KCE beveelt in dat verband aan dat er op Europees niveau procedures worden uitgewerkt zodat bij klinische studies over een off-label gebruikt geneesmiddel de relevante preklinische, farmakinetische en veiligheidsgegevens van de vergunninghouder ter beschikking worden gesteld aan de onderzoekers⁶².

Een laatste obstakel is dat het voor non-profitorganisaties en academische onderzoekers moeilijk is om te beginnen aan een marktvergunningsprocedure, omdat ze over het algemeen weinig kennis hebben over de verschillende opties en over de complexe regelgeving. Ondersteuning en advies over hoe deze procedures tot een goed einde te brengen, is dan ook erg belangrijk⁶³.

3. Beleidsaanbevelingen

- De regelgeving om geneesmiddelen op de markt te brengen en een terugbetaling aan te vragen, moet aangepast worden aan de noden van onderzoekers en non-profitorganisaties. Beperkingen op de organisaties die een uitbreiding van de marktvergunning kunnen aanvragen bij EMA en de nationale agentschappen moeten verdwijnen. EMA en de nationale agentschappen moeten bereid zijn klinisch bewijs voor een nieuwe indicatie van onderzoekers en not-for-profitorganisaties te evalueren. Dit betekent dus een beoordeling van off-label use in een klinische studie met de bedoeling de toepassing 'on-label' te brengen. Dit moet gepaard gaan met maatregelen die de industrie motiveren om de gegevens over de nieuwe indicatie voor de bestaande molecule op te nemen in hun bijsluiter.
- Of de wijziging van de marktvergunning nu via de nationale agentschappen of het EMA moet aangevraagd worden, non-profitorganisaties moeten steeds gebruik kunnen maken van eenvoudige, geharmoniseerde procedures. Ze hebben ook nood aan ondersteuning en wetenschappelijk advies over hoe ze deze procedures moeten aanpakken.
- De EU moet procedures ontwikkelen om te garanderen dat de vergunninghouder bij klinische studies over off-labelgebruik van een geneesmiddel de preklinische, farmakinetische en veiligheidsgegevens over dit geneesmiddel ter beschikking stelt.

Voetnoten

- 1 Copenhagen Economics. (2018). Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe. Final Report.
- 2 Baker, D., Jayadev, A., & Stiglitz, J. (2017). Innovation, intellectual property and Development. A better set of approaches for the 21st century. accessibsa.org.
- 3 Workman, P., Draetta, G. F., Schellens, J. H. M., & Bernards, R. (2017). How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell*, 168(4), 579–583. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.034>
- 4 Pogge, T. (2012). The Health Impact Fund: Enhancing Justice and Efficiency in Global Health. *Journal of Human Development and Capabilities*, 13(4), 537–559. <https://doi.org/10.1080/19452829.2012.703172>
- 5 Expert Panel on effective ways of, & investing in Health (EXPH). (2018). INNOVATIVE PAYMENT MODELS FOR HIGH-COST INNOVATIVE MEDICINES.
- 6 Rommel, W., Neefs, H., Rigolle, C., & Verhaegen, H. (2012). Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen. Onderzoeksrapport. Brussel: Vlaamse Liga tegen Kanker.
- 7 Meheus, L. (2018, juli 28). "Meer onderzoek naar borstkanker bij mannen nodig". *Het Belang van Limburg*.
- 8 Begum, M., Lewison, G., Lawler, M., & Sullivan, R. (2018). Mapping the European cancer research landscape: An evidence base for national and Pan-European research and funding. *European Journal of Cancer*, 100, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.04.017>
- 9 Huybrechts, M., Hulstaert, F., Neyt, M., Vrijens, F., & Ramaekers, D. (2006). trastuzumab bij vroegtijdige stadia van borstkanker (No. kce reports vol. 34A). Brussel: KCE.
- 10 <https://kce.fgov.be/nl/belgi%C3%AB-en-nederland-investeren-samen-6-miljoen-euro-in-klinische-studies-benefit-uniek>
- 11 <http://www.fairmedicine.eu/>
- 12 https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/DNDi_Modelpaper_2013.pdf
- 13 Wagstaff, A. (2017). A breakthrough business model for drug development. *Cancer World*, (77).
- 14 Workman, P., Draetta, G. F., Schellens, J. H. M., & Bernards, R. (2017). How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell*, 168(4), 579–583. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.034>
- 15 OECD. (2017). *New Health Technologies*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264266438-en>
- 16 Stiglitz, J. E., & Jayadev, A. (2010). Medicine for tomorrow: Some alternative proposals to promote socially beneficial research and development in pharmaceuticals. *Journal of Generic Medicines*, 7(3), 217–226. <https://doi.org/10.1057/jgm.2010.21>
- 17 Vandenbroeck, P., Raeymaekers, P., Wickert, R., Becher, K., Goossens, J., Hulstaert, F., ... Mertens, R. (2016). Toekomstscenario's voor de ontwikkeling en prijszetting van geneesmiddelen. Brussel/Diemen: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg/Zorginstituut Nederland. Geraadpleegd van <https://kce.fgov.be/nl/publication/report/toekomstscenario%E2%80%99s-voor-de-ontwikkeling-en-prijszetting-van-geneesmiddelen>
- 18 <https://www.congress.gov/bill/115th-congress/senate-bill/495/text>
- 19 Müller-Langer, F. (z.d.). Neglected infectious diseases: are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting research (Max Planck Institute for Intellectual Property and Competition Law Research Paper Series No. 11-10). Max Planck Institute.
- 20 Chakma J, Sun GH, Steinberg JD, Sammut SM, Jagsi R. Asia's ascent--global trends in biomedical R&D expenditures. *N Engl J Med* 2014; 370: 3-6. Publieke middelen worden omschreven als middelen afkomstig van de overheid, onderzoeks- en onderwijsinstellingen en van liefdadigheidsorganisaties.
- 21 Sampat BN, Lichtenberg FR. What Are The Respective Roles Of The Public And Private Sectors In Pharmaceutical Innovation? *Health Aff.* 2011 Feb 1;30(2):332–9.
- 22 Ekaterina Galkina Cleary et al. Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. December 27, 2017 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1715368115
- 23 Ashley J. Stevens et al. The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines. *N Engl J Med* 2011;364:535–41.
- 24 Robert Kneller. The importance of new companies for drug discoveries: origins of a decade of new drugs. *Nature reviews. Drug discovery*. Volume 9, november 2010, 867.
- 25 Analyse van de relevante passages en documenten op de websites van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (www.fwo.be) en Fonds de la Recherche Scientifique (<http://www.fnrs.be>), het Departement Economie, Wetenschap en Innovatie (<https://www.ewi-vlaanderen.be>) in Vlaanderen evenals zijn Waals equivalent (<https://recherche-technologie.wallonie.be>); evenals communicatie met sleutelpersonen binnen deze instanties.
Het is geen systematisch criterium bij verdeling van de middelen/bepaalde fondsen, al zijn er wel specifieke fondsen die rekening houden met medische noden zoals het programma toegepast biomedisch onderzoek met een primair maatschappelijke finaliteit (FWO) en spelen dergelijke prioriteiten wellicht ook bij ad hoc toekenning van middelen van de Vlaamse Regering.
- 26 Zie referentie 25.
- 27 Vlaamse Universitaire Raad. Universiteiten denken en doen. Wetenschappelijk onderzoek vertalen naar bedrijf en maatschappij.
- 28 Geertrui Van Overwalle. Universitaire octrooien op maat? Naar een evenwicht tussen publieke opdracht en privaat goed. Tussen Markt en Agora. Over het statuut van universitaire kennis, Pattyn B. En Van Overwalle G (eds), Leuven, Peeters, 2006, 181-214.

- 29 Wat de inkomsten betreft bestaan er wel uitgesproken verschillen tussen universiteiten. Volgens de cijfers voor Vlaanderen van 2015 is het alleen de KULeuven die aanzienlijke inkomsten verwerft.
- 30 Een licentie is een afspraak tussen de licentiegever (de octrooihouder) en de licentienemer. Met een licentie krijgt de licentienemer toestemming van de licentiegever om de uitvinding bv. toe te passen, normaal gezien tegen een vergoeding; de eigendomsrechten blijven bij de octrooihouder. In de licentie-overeenkomst kunnen voorwaarden worden afgesproken mbt de uitvinding.
- 31 Over het algemeen willen firma's niet dat deze overeenkomsten openbaar zijn omdat dit volgens hen commercieel gevoelige informatie kan uitmaken; dat betekent niet dat het uitzonderlijk wel kan gebeuren dat zo'n overeenkomst publiek gemaakt wordt; dat zou Gilead in het verleden al gedaan hebben mbt de overeenkomst die het met de KULeuven afsloot mbt tenofovir. De overheid heeft wel inzagerecht, net zoals ze inzagerecht heeft in andere documenten van de universiteit, via het toezicht dat ze uitoefent via regeringscommissarissen. Deze regeringscommissarissen waken er oa. over dat de hogeschool-, universiteits- en associatiebesturen geen beslissingen nemen die strijdig zijn met de wetgeving.
- 32 Interviews met sleutelpersonen binnen de Technology Transfer Offices (TTO) van KULeuven (als grootste TTO binnen Vlaanderen) en ULiège (eveneens voorzitter van LIEU, de koepel van Franstalige TTO's, <https://reseaulieu.be>).
- 33 - The United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report. Promoting innovation and access to health technologies. September 2016. 2. Intellectual property laws and access to health technologies, 2.5. intellectual property generated from publicly-funded research.
- Interviews met sleutelpersonen binnen de Technology Transfer Offices (TTO) van KULeuven (als grootste TTO binnen Vlaanderen) en ULiège (eveneens voorzitter van LIEU, de koepel van Franstalige TTO's, <https://reseaulieu.be>).
- 34 Cleemput I, Devriese S, Christiaens W, Kohn L. Multi-criteria decision analysis for the appraisal of medical needs: a pilot study. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 272. D/2016/10.273/68. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_272_Unmet_needs_Report2.pdf en https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_272A_Beslissingsanalyse_beoordeling_medische_behoefte_Synthese.pdf.
- 35 <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. De nood aan ook meer fundamenteel onderzoek wordt hier expliciet vermeld.
- 36 Zie referentie 28, Geertrui Van Overwalle.
- 37 Maatschappelijk verantwoord licenseren of equitable access, verschillende documenten:
-Christine Godt. Equitable licensing & Global Access. Lizenzpolitik & Vertragsbausteine. Auflage 2017. Buko Pharma-Kampagne Bielefeld.
-http://www.med4all.org/images/downloads/lizenzbroschuere_2017_final.pdf.
-Pharma-brief Spezial. Nr. 1/2018. Leitfaden für sozial-verträgliche Verwertung. BUKO Pharma-Kampagne. <http://www.med4all.org/images/downloads/Leitfaden-sozialvertragliche-Verwertung-2018.pdf>.
-Closing the access gap: equitable access license. <https://slidex.tips/download/closing-the-access-gap-the-equitable-access-license>.
-Vermelding van deze term in Council conclusions on strengthening the balance in the pharmaceutical systems in the EU and its Member States juni 2016; <http://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/>.
- 38 Verschillende bronnen benadrukken het belang hiervan, oa ook Geertrui Van Overwalle.
- 39 Firma's willen een exclusieve licentie hebben, waarbij ze het monopolie verkrijgen op het gebruik van de uitvinding en dus de prijs kunnen aanrekenen die ze willen. Dit wordt over het algemeen aanvaard omdat bedrijven zeggen niet te willen investeren wanneer ze geen exclusief recht hebben. Er zijn voorbeelden waarbij bedrijven effectief aan de slag gaan met een niet-exclusieve licentie, bv. Medicines Patent Pool voor HIV geneesmiddelen in ontwikkelingslanden.
- 40 REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, Art. 37. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf
- 41 - Europe's Future: open innovation, open science, open to the world. Reflections of the Research, Innovation and Science Policy Experts High Level Group. March 2017 - <https://ec.europa.eu/research/opensvision/index.cfm>.
- Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen: beter, sneller, goedkoper. November 2017. <https://www.raadvsv.nl/publicaties/item/ontwikkeling-nieuwe-geneesmiddelen>.
- 42 Ruijun Chen ea. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. BMJ 2016;352:i637. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i637>.
- 43 <http://www.consilium.europa.eu/media/22779/st09357en16.pdf>
- 44 - PASTEUR40A PROJECT FUND FOR SCIENTIFIC RESEARCH-FNRS. Open access in Belgium. 30-06-2015. <http://www.pasteur40a.eu/sites/pasteur40a/files/resource/Belgium%20Case%20Study.pdf>.
- Belgian ERA-Roadmap. April 2016. https://era.gv.at/object/document/2763/attach/BE_National_ERA_Roadmap.pdf.
- 45 <https://openaccessbelgium.files.wordpress.com/2012/10/brussels-declaration-on-open-access.pdf>.
- 46 http://www.fwo.be/nl/algemeen-reglement/?_sm_au_=-iHVN4Qw4PM3nJzQ.
- 47 http://www.fnrs.be/docs/Reglement_OPEN_ACCESS_FR.pdf.
- 48 [http://roarmap.eprints.org/cgi/search/archive/advanced?screen=Search&dataset=archive&country=056&policymaker_name_merge=ALL&policymaker_name=&policy_adoption=&policy_effective=&mandate_content_types_merge=ANY&apc_fun_url_merge=ALL&apc_fun_url=&satisfyall=ALL&order=policymaker_name&_action_search=Search](http://roarmap.eprints.org/cgi/search/archive/advanced?screen=Search&dataset=archive&country=056& policymaker_name_merge=ALL& policymaker_name=& policy_adoption=& policy_effective=& mandate_content_types_merge=ANY& apc_fun_url_merge=ALL& apc_fun_url=& satisfyall=ALL& order=policymaker_name& _action_search=Search).
- 49 Pasteur 40A, "Report on policy recording exercise, including policy typology and effectiveness and list of further policymaker targets". <http://www.pasteur40a.eu/sites/pasteur40a/files/deliverables/PASTEUR40A%20Work%20Package%203%20Report%20final%2010%20March%202015.pdf>.

- 50 Update via persoonlijke communicatie van de universiteit van Luik: huidige cijfers mbt deponeren van artikels uit wetenschappelijke tijdschriften bedraagt 90%; het percentage in open access stijgt doorheen de jaren, met een dip in 2017 (2017: 45,2% ; 2016: 50,5% 2015; 52,1%).
- 51 VLIR Werkgroep Research Data Management & Open Science. Research Data Management en de Vlaamse Universiteiten: White Paper. January, 2018.
- 52 Decreet van 3 mei 2018 betreffende het invoeren van een open access-beleid inzake wetenschappelijke publicaties, inwerkingtreding 14 september 2018.
http://www.ejustice.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2018050318&table_name=wet.
- 53 https://www.ewi-vlaanderen.be/nieuws/vlaamse-overheid-maakt-gegevens-wetenschappelijk-onderzoek-voor-iedereen-toegankelijk?utm_medium=email&utm_campaign=Nieuwsbrief%20EWI%20%203%20juli%202018&utm_content=Nieuwsbrief%20EWI%20%203%20juli%202018+CID_38944ea20d2a3e91213f12d965d900b4&utm_source=Email%20marketing%20software&utm_term=Lees%20meer
- 54 - In de beleidsnota 2014-2019 voor het domein Economie, Wetenschappen en Innovatie wordt het voornemen geformuleerd om een "duidelijk en breed gedragen beleid rond open access en open data te ontwikkelen". Er wordt aangekondigd de onderzoeksinstellingen te stimuleren hun onderzoeksresultaten in open access te publiceren en de onderzoeksdata die aan de basis liggen van die publicaties als open data te ontsluiten. https://www.ewi-vlaanderen.be/sites/default/files/bestanden/Beleidsnota_2014_2019_Werk_Economie_Wetenschap_Innovatie.pdf
 - In de beleidsbrief 2017-2018 voor het domein Economie, Wetenschappen en Innovatie stelt de bevoegde Minister dat het beleidsdomein EWI een open access en open data beleid stimuleert. <http://docs.vlaamsparlement.be/pfile?id=1340442>.
 - Er is een studie bezig om een governance model mbt open access en open data uit te werken voor Vlaanderen (persoonlijke communicatie beleidsmedewerker Vlaamse overheid).
- 55 - Vlaamse Raad voor Wetenschap en Innovatie. Advies 223. Open science: voor een betere wetenschap met een grotere impact. 3 oktober 2016. Pagina 27 en verder. <https://www.vlaanderen.be/nl/publicaties/detail/open-science-voor-een-betere-wetenschap-met-grotere-impact>.
 - VLIR Werkgroep Research Data Management & Open Science. Research Data Management en de Vlaamse Universiteiten: White Paper. January, 2018. http://www.vlir.be/media/docs/Onderzoeksbeleid/20180212%20White%20Paper_Research%20Data%20Management%20en%20de%20Vlaamse%20Universiteiten%20DEF.pdf.
- 56 Van Dyck, W., De Grève, J., Schots, R., Awada, A., & Geldof, T. (2016). The Future of Access to Innovative Medicines in Cancer Therapy: Towards Conditional Dialogue Fostering Affordable Therapeutic Innovation (Vlerick Policy Paper Series). Vlerick Business School.
- 57 (12/2017) Weet waarvoor je betaalt bij de tandarts" Test Gezond, 142; Kom op tegen Kanker (2016). De kosten van tandzorg voor mensen met kanker. Brussel: Kom op tegen Kanker. Geraadpleegd van http://www.komoptegenkanker.be/sites/kotk/files/onderzoeksrapport_kosten_voor_tandzorg.pdf;
- 58 Evaluatierapport Palliatieve Zorg. (2014). Federale evaluatiecel palliatieve zorg.
- 59 'Trop is te veel', zeggen verpleegkundigen. Stijgende werkdruk, reorganisaties en loonhervorming. (2018, mei 12). De Standaard. Geraadpleegd van http://www.standaard.be/cnt/dmf20180511_03508471
- 60 Fojo, T., Mailankody, S., & Lo, A. (2014). Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics—The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 140(12), 1225. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1570>
- 61 Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>
- 62 Drugs in 2017: a brief review. (2018). *Rev Prescrire*, 412(38), 145-146.
- 63 Pignatti, F. (2017). Re: 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*, 4530(359).
- 64 Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., & Vandross, A. (2015). The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Internal Medicine*, 175(8), 1389. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2829>
- 65 Howard, D. H., Bach, P. B., Berndt, E. R., & Conti, R. M. (2015). PRICING IN THE MARKET FOR ANTICANCER DRUGS (Working Paper No. 20867). Cambridge: National Bureau of Economic Research. Geraadpleegd van <http://www.nber.org/papers/w20867>
- 66 Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, 19 JUNI 2014.
- 67 Uyl-de Groot, C. A., & Löwenberg, B. (2018). Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0027-x>
- 68 OECD. (2017). New Health Technologies. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264266438-en>
- 69 Le Polain, M., Franken, M., Koopmanschap, M., & Cleemput, I. (2010). Terugbetalingssystemen voor geneesmiddelen: internationale vergelijking en beleidsaanbevelingen KCE reports 147A. KCE rapport 147A.
- 70 Raeymaekers, P. (z.d.). Terugbetalingen in de gezondheidszorg: een agenda voor verandering. Eindrapport 2012-2015. Brussel: Koning Boudewijnstichting.
- 71 Raeymaekers, P., & Teller, M. (2015). De mens achter de ziekte, de burger achter de beslissing. Brussel: Koning Boudewijnstichting.
- 72 Cleemput, I., Devriese, S., Kohn, L., Devos, C., Van Til, J., Groothuis-Oudshoorn, K., ... Van De Voorde, C. (2014). Hoe de voorkeur van de bevolking meenemen in de beslissing tot terugbetaling van een nieuwe behandeling? - Synthese. Health Services Research (HSR). Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).

- 73 <http://beneluxa.org/collaboration>
- 74 <http://beneluxa.org/news1>
- 75 <https://www.euractiv.com/section/health-consumers/news/eu-southern-alliance-on-drug-pricing-expands/>
- 76 <https://www.politico.eu/article/drug-pricing-big-pharma-even-facing-big-pharma-together-countries-still-struggle-to-haggle/>
- 77 <https://www.politico.eu/article/drug-pricing-big-pharma-even-facing-big-pharma-together-countries-still-struggle-to-haggle/>
- 78 Policy Department A: Economic and Scientific Policy. Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. Study for the ENVI Committee. Mei 2015. [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU\(2015\)542219_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU(2015)542219_EN.pdf)
- 79 Lepage-Nefkens I, Douw K, Mantjes G, de Graaf G, Leroy R, Cleemput I. Horizon scanning for pharmaceuticals: proposal for the BeNeLuxA collaboration. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 283. D/2017/10.273/15. KCE https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/Horizon%20scanning_ScientificReport_0.pdf
- 80 Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU, Pub. L. No. COM(2018)51. Geraadpleegd van https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/com2018_51_en.pdf
- 81 <https://blogs.bmj.com/bmj/2017/06/05/paul-glasziou-and-iain-chalmers-can-it-really-be-true-that-50-of-research-is-unpublished/>
- 82 - Prokupkova, A. (2018). European Cooperation in Health Technology Assessment. An important step toward equal access to high-quality treatments for cancer patients. Advocacy toolkit. Association of European Cancer Leagues.
- BEUC comments to European Commission's proposal regulation Health Technology Assessment http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2018-027_beuc_comments_to_european_commission_s_proposal_regulation_health_technology_assessment_.pdf
- 83 Public Eye. (2018, mei). Protect patients, not patents. How medicines are leading to two-tiered healthcare in Switzerland. Geraadpleegd 7 juli 2018, van https://www.publiceye.ch/fileadmin/files/documents/Gesundheit/2018_05_PublicEye_Report_Protect-patients-not-patents_web.pdf.
- 84 Depuyt E. (2010). Octrooibeschermering van medicijnen: actuele problematiek. De rol van octrooien ten opzichte van de beschikbaarheid van essentiële geneesmiddelen voor ontwikkelingslanden. Onuitgegeven masterscriptie Master in de Rechten. https://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/001/458/279/RUG01-001458279_2011_0001_AC.pdf.
- 85 Pehredoff, K., Toebes, B., & Hogerzeil, H. (2016). A human-rights based approach to the reimbursement of expensive medicines. Bulletin of the World Health Organization, 94(12), 861–936.
- 86 Zie referentie 84.
- 87 Cappuyens P. and Vanherpe J. A Licence! And Quick! Recent Developments Concerning Compulsory Licences For Patented Pharmaceuticals In The European Union. *les Nouvelles - Journal of the Licensing Executives Society*, Volume LIII, No. 2, June 2018. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3166254.
- 88 Brief regering BJ. Bruins, minister voor Medische Zorg (juni 2018). Uitwerking maatregelen uit het Regeerakkoord ter beheersing van kosten genees- en hulpmiddelen. https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2018Z11538&did=2018D34248.
- 89 Gerkens, S., Thiry, N., Hulstaert, F., & Robays, J. (z.d.). NAAR EEN UITBREIDING VAN DE TERUGBETALING VAN DE HEPATITIS C-BEHANDELINGEN? Samenvatting (No. 276As). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Geraadpleegd van https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_276A_terugbetaling_hepatitic%20C_Samenvatting.pdf
- 90 Zie referentie 84.
- 91 N.G. Cherian, "Using Compulsory Licenses to access pharmaceuticals: A Cross Case Analysis on Outcomes," 2016, https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/54054/Cherian_Thesis_Nov2016.pdf?sequence=1
- 92 Zie referentie 84.
- 93 Zie respectievelijk Verordening (EU) Nr. 1257/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 17 december 2012 tot het uitvoering geven aan nauwere samenwerking op het gebied van de instelling van eenheidsoctrooibeschermering, Pb. L 31 december 2012, afl. 361, 1-8; Verordening (EU) nr. 1260/2012 van de Raad van 17 december 2012 tot het uitvoering geven aan nauwere samenwerking op het gebied van de instelling van eenheidsoctrooibeschermering met betrekking tot de toepasselijke vertaalregelingen, Pb. L 31 december 2012, afl. 361, 89-92; en Overeenkomst betreffende het eengemaakt octrooigerecht, gedaan te Brussel op 19 februari 2013, BS 9 september 2014, 71163.
- 94 https://ec.europa.eu/growth/industry/intellectual-property/patents/unitary-patent_en en <https://www.consilium.europa.eu/en/documents-publications/treaties-agreements/agreement/?id=2013001>.
- 95 Van Overwalle, G. (2005). Zonder trommels en trompetten. EU-Biotechnologierichtlijn in het Belgische octrooirecht. *Rechtsleer/Doctrine*, (I.R. D.I.), 349–378.
- 96 Belgische Kamer van Volksvertegenwoordigers. Wetontwerp/wetsvoorstel tot wijziging van de wet van 28 maart 1984 op de uitvindingsoctrooien, wat betreft de octrooibaarheid van biotechnologische uitvindingen. Verslag namens de Commissie voor het bedrijfsleven, het wetenschapsbeleid, het onderwijs, de nationale wetenschappelijke en culturele instellingen, de middenstand en de landbouw. 7 maart 2005. <http://www.dekamer.be/FLWB/PDF/51/1348/51K1348006.pdf>.
- 97 Artikel XI.38 Wetboek van economisch recht.
- 98 Code de la propriété intellectuelle, Article L613-16. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279492&dateTexte=&categorieLien=cid>.
- 99 Zie boek XVII, titel 2 Wetboek van economisch recht.

- 100 Ullrich, H. (2012). SELECT FROM WITHIN THE SYSTEM: THE EUROPEAN PATENT WITH UNITARY EFFECT (Research Paper No. 12–11). Max Planck Institute for Intellectual Property and Competition Law. Geraadpleegd van <https://ssrn.com/abstract=2159672>.
- 101 t Hoen, E. F. M., Boulet, P., & Baker, B. K. (2017). Data exclusivity exceptions and compulsory licensing to promote generic medicines in the European Union: A proposal for greater coherence in European pharmaceutical legislation. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40545-017-0107-9>.
- 102 Ondertussen werd dit door een verandering in de wetgeving artikel 111-113 in het Koninklijk besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.
- 103 Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I.
-How to improve the Belgian process for Managed Entry Agreements? An analysis of the Belgian and international experience. *Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*. 2017. KCE Reports 288. D/2017/10.273/41.
-Pistes om het Belgische systeem van art 81 overeenkomsten te verbeteren. *Synthese*. <https://kce.fgov.be/nl/pistes-om-het-belgische-systeem-van-artikel-81-overeenkomsten-te-verbeteren>
- 104 <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- 105 Morse rapport 2018 Riziv (gegevens 2016).
- 106 L. Beckers. Ex-topman van het Riziv trekt aan de alarmbel. *De Morgen*, 6 augustus 2018. <https://www.demorgen.be/binnenland/ex-topman-van-riziv-trekt-aan-alarmbel-model-sociale-zekerheid-is-onhoudbaar-b33e4d05/>.
- 107 Riziv. Gestandaardiseerd verslag met betrekking tot de geboekte uitgaven van het jaar 2016 (permanente audit). Deel 4. Juli 2017.
- 108 Koninklijk besluit van 1/2/2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, artikel 113.
- 109 - Avorn, J. The \$2.6 billion pill — methodologic and policy considerations. *N. Engl. J. Med.* 372, 1877–1879 (2015).
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 47, 20–33 (2016).
- J. Mestre-Ferrandiz, J. Sussex, and A. Towse, (2012) *The R&D Cost of a New Medicine*, London: Office of Health Economics.
- 110 - Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen: beter, sneller, goedkoper. November 2017. https://www.raadvsv.nl/uploads/docs/RVS_Advies_Ontwikkeling_nieuwe_geneesmiddelen_WEB_DEF.pdf.
- Martin, L., Hutchens, M., Hawkins, C. & Radnov, A. How much do clinical trials cost? *Nature Reviews Drug Discovery* volume16, 381–382 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrd.201770>.
- 111 Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2018 Jan 31. doi: 10.1093/biostatistics/kxx069.
- 112 Fair pricing Forum. World Health Organization. 2017 Meeting Report. Amsterdam, The Netherlands, 11 May 2017. http://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/FairPricingForum2017MeetingReport.pdf?ua=1.
- 113 - Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health. Innovative payment models for high-cost innovative medicines. European Union, 2018. https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdir/opinion_innovative_medicines_en.pdf
- Chris Fonteijn, Ilan Akker and Wolf Sauter. ACM Working Paper Reconciling competition and IP law: the case of patented pharmaceuticals and dominance abuse Chris Fonteijn, Ilan Akker and Wolf Sauter. <https://www.acm.nl/sites/default/files/documents/2018-03/mededingingsrecht-ook-van-toepassing-op-medicijnen-onder-patent-2018-03-07.pdf>.
- 114 Global Forum for Health Research 2006. Monitoring Financial Flows for Health Research 2005: Behind the Global Numbers. D. Light, Chapter 3: Basic research funds to discover important new drugs: who contributes how much? http://announcementsfiles.cohred.org/gfhr_pub/assoc/s14881e/s14881e.pdf.
- 115 A. DiMasi et al. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 47 (2016) 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- 116 V. Prasad et al. Research Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1569–1575. doi:10.1001/jamainternmed.2017.3601.
- 117 Original Article Demythologizing the high costs of pharmaceutical research Donald W. Light and Rebecca Warburton. 2011 *The London School of Economics and Political Science. BioSocieties* 1–17 www.palgrave-journals.com/biosoc/; www.pharmamyths.net/files/Biosocieties_2011_Myths_of_High_Drug_Research_Costs.pdf.
- 118 Lazonick et al. US Pharma's Financialized Business Model. Institute for New Economic Thinking. Working paper No. 60. July 13, 2017. http://www.isigrowth.eu/wp-content/uploads/2017/06/working_paper_2017_13.pdf.
- 119 <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P8-TA-2017-0061&language=EN&ring=A8-2017-0040> ; Punten 9, 58 en 77.
- 120 The United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report. Promoting innovation and access to health technologies. September 2016. 4. Governance, Accountability and Transparency, 4.3. Recommendations. https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/596fed6d914e6b24d15ece26/1500507506991/50923+-+HLP+Report+-+ENGLISH+-+web_v3.pdf.
- 121 Overall programme review of the global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Report of the review panel. November 2017. <http://www.who.int/medicines/areas/policy/GSPA-PHI301rev.pdf?ua=1>
- 122 <http://www.deblock.belgium.be/sites/default/files/articles/20150727%20toekomstpact.pdf>.
- 123 Beate Wieseler, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). How and on whose behalf, should the “added therapeutic value” of a new drug be assessed.” *Pilule d’Or Prescrire* 2011. <http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/>

WieselerENPiluleOrPrescrire2011.pdf.

- 124 - J. Van Luijn ea. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 63:2 159–162. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02812.x [50%, houdt geen rekening met geneesmiddelen waarvoor geen alternatief bestaat].
- N. Goldberg ea. Availability of Comparative Efficacy Data at the Time of Drug Approval in the United States. *Journal American Medical Association*, May 4, 2011—Vol 305, No. 17. [70%, percentage na exclusie van weesgeneesmiddelen en geneesmiddelen waarvoor geen alternatieve behandeling bestaat ; gehele steekproef – 51%].
- 125 C. Gerardi ea. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology* 2018;0:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000005561.
- 126 - C. Sorensen ea. Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals. *British Medical Journal* 2011;343:d4849.
- H. Naci ea. Raising the bar for market authorisation of new drugs. *British Medical Journal* 2012; 345 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4261>.
- 127 Zie referenties 125 en 126.
- 128 European Medicines Agency. Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available. November 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001222.jsp&mid=
- 129 WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. Use of placebo, punt 33. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- 130 De toevoeging van een 4e criterium voor de beoordeling van geneesmiddelen door EMA staat vermeld in dit recente rapport over het EMA budget REPORT on discharge in respect of the implementation of the budget of the European Medicines Agency for the financial year 2016 (2017/2154(DEC)) Committee on Budgetary Control. Punt 19. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P8-TA-2018-0150&language=EN&ring=A8-2018-0103>.
- 131 In de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use streven de regelgevende instanties van Europa, de VS en Japan samen met de industrie naar gemeenschappelijke richtlijnen. <http://www.ich.org>.
- 132 http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf.
- 133 <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html> & http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/citizens_summary_nl.pdf.
- 134 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/HTML/?uri=CELEX:12008E102&from=EN>.
- 135 - Chris Fonteijn, Ilan Akker and Wolf Sauter. ACM Working Paper: Reconciling competition and IP law: the case of patented pharmaceuticals and dominance abuse, 08-03-2018. <https://www.acm.nl/nl/node/16551>.
- Marcel Canoy and Jan Tichem. Lower drug prices can improve innovation. 08-05-2018. Authority for Consumers & Markets. <https://www.acm.nl/en/publications/lower-drug-prices-can-improve-innovation>.
- 136 Zie referentie 136.
- 137 Tito Fojo ea. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1225–36. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570.
- 138 http://europa.eu/rapid/press-release_IP-17-1323_en.htm ; http://www.beuc.eu/publications/beuc-web-2017-021_access_to_medicines-commission_investigation_into_aspen_pharma.pdf ; <https://www.test-aankoop.be/action/pers%20informatie/persberichten/2017/aspn>.
- 139 <https://www.test-aankoop.be/action/pers%20informatie/persberichten/2016/aspn>.
- 140 <https://www.test-aankoop.be/action/pers%20informatie/persberichten/2014/avastin>.
- 141 http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=662&id_article=3067&lang=fr.
- 142 <https://www.acm.nl/nl/organisatie/missie-en-strategie/onze-agenda/acm-agenda-2018-2019>.
- 143 <https://www.acm.nl/nl/publicaties/acm-start-sectoronderzoek-reumageneesmiddelen>.
- 144 Copenhagen Economics. (2018). Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe. Final Report.
- 145 Lepage-Nefkens, I., Gerkens, S., Vinck, I., Piérart, J., Hulstaert, F., & Farfan-Portet, M.-I. (2013). Barrières en drijfveren voor de opname van biosimilaire geneesmiddelen in België. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).
- 146 De Block, M. Opname van biosimilaire geneesmiddelen in het therapeutisch formularium door het medisch-farmaceutisch comité in uitvoering van de wetgeving op de overheidsopdrachten. Omzendbrief ter attentie van de ziekenhuisbeheerders, de medisch-farmaceutische comités en de ziekenhuisapothekers (2016).
- 147 De gemiddelde dagelijkse dosis die een volwassene neemt van een medicament
- 148 Daems, J. (2018, februari). Vergoedbaarheid van biosimilairespecialiteiten & Convenant "Doorstart biosimilaire geneesmiddelen in België". Gepresenteerd bij Symposium Biosimilaire geneesmiddelen, Brussel. Geraadpleegd van https://www.fagg.be/sites/default/files/content/symposium_biosimilaire_geneesmiddelen.pdf
- 149 Nationaal akkoord artsen-ziekenfondsen 2018-2019 (12/2017).
- 150 Barbier, L. (8/2/2018). Biosimilaire geneesmiddelen in België Standpunt vanuit de reumatologie. FAGG Symposium Biologische Geneesmiddelen in België, Brussel.
- 151 Elfi De Weerd. Drug shortages. Doctoral thesis in Biomedical Sciences, KU Leuven, 2018.

- 152 <http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?matches=Tedivax&frag=18432>.
- 153 25 MAART 1964. - Wet op de geneesmiddelen. Art. 6. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=1964032530&table_name=wet.
- 154 Dossier Kom op tegen Kanker. Welke onderzoeken en medicatie moeten mensen met kanker zelf betalen? http://www.komoptegenkanker.be/sites/kotk/files/dossier_onderzoeken_en_medicatie.pdf.
- 155 Buckner, J. C., Shaw, E. G., Pugh, S. L., Chakravarti, A., Gilbert, M. R., Barger, G. R., ... Curran, W. J. (2016). Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1344–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>.
- 156 <https://www.wsj.com/articles/cancer-drug-price-rises-1400-with-no-generic-to-challenge-it-1514203201>.
- 157 <http://www.komoptegenkanker.be/nieuws/pcv-chemotherapie-bij-laaggradige-hersentumoren-beter-terugbetaald>.
- 158 Pantziarka, P., Bouche, G., Sukhatme, V., Meheus, L., Rooman, I., & Sukhatme, V. P. (2016). Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Propranolol as an anti-cancer agent. *ecancermedicalscience*, 10. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.680>
- 159 Pantziarka, P., Bouche, G., Meheus, L., Sukhatme, V., & Sukhatme, V. P. (2015). Repurposing drugs in your medicine cabinet: untapped opportunities for cancer therapy? *Future Oncology*, 11(2), 181–184. <https://doi.org/10.2217/fon.14.244>
- 160 Bertolini, F., Sukhatme, V. P., & Bouche, G. (2015). Drug repurposing in oncology? patient and health systems opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(12), 732–742. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.169>
- 161 Anticancer Fund. (z.d.). Repurposing drugs for cancer treatment: unlocking the potential. Geraadpleegd van http://www.anticancerfund.org/sites/default/files/anticancer_fund_repurposing_paper_email_1.pdf
- 162 Vannieuwenhuysen, C., Slegers, P., Neyt, M., Hulstaert, F., Stordeur, S., Cleemput, I., & Vinck, I. (2015). Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen. (No. KCE Report 252As). Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.
- 163 <https://www.amrc.org.uk/Blog/facilitating-adoption-of-off-patent-repurposed-medicines-into-nhs-clinical-practice>

