

DE WAARDE VAN GENTHERAPIE

EEN VERKENNING VAN
DE TOESTROOM, KOSTEN EN
TOEGANKELIJKHEID VAN
GENTHERAPIEPRODUCTEN





INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	5
1. Inleiding	10
1.1 De aanleiding en afbakening van de signalering	11
1.2 Leeswijzer	12
Sectie I. Genterapie: achtergrond, kansen en onzekerheden	14
2. Wat is genterapie?	15
2.1 De definitie van genterapie is niet eenduidig	15
2.2 De verschillende vormen van genterapie	17
2.2.1 Niet-verspreidende virale vectoren	17
2.2.2 Oncolytische virussen	17
2.2.3 'Naakt' DNA (plasmiden)	18
2.2.4 Systemen die wijzigingen in het DNA aanbrengen (CRISPR/Cas)	18
2.3 De toedieningsvormen van genterapie	20
2.3.1 Ex vivo genterapie	20
2.3.2 In vivo genterapie	21
2.4 Onderscheid tussen behandeling zeldzame erfelijke ziekten en kanker	21
3. Beloftes en onzekerheden van genterapie	22
3.1 Behandeling met genterapie is meestal eenmalig en onomkeerbaar	22
3.2 Er zijn hoge verwachtingen maar nog weinig langetermijngegevens	23
3.3 Behandeling met genterapie kan soms leiden tot ernstige bijwerkingen	24
3.4 Verschil onderzoek en behandeling bij genterapie klein	25
Samenvatting en conclusie Sectie I	26
Sectie II. Markttoelatingsprocedures, marktwerking en vergoedingssystematiek	28
4. Markttoelating en vergoeding in Nederland	29
4.1 EMA beoordeelt de Europese markttoelating van medicijnen	29
4.2 De lidstaten bepalen de vergoeding na eigen health technology assessment	31
4.3 Zorginstituut Nederland speelt een centrale rol bij vergoeding dure geneesmiddelen	31

4.4	Solidariteit en rechtvaardigheid spelen een rol bij de pakketbeoordeling	33
4.5	Vergoedingsafspraken bij weesgeneesmiddelen	34
4.6	Vrijwel alle huidige gentherapieproducten worden in Nederland vergoed, of zitten in sluis	34
5.	Marktexclusiviteit is een belangrijk instrument voor het bepalen van de prijs	36
5.1	Handelsvergunning geeft tot elf jaar marktbescherming binnen de EU	36
5.2	Octrooiën leveren exclusieve toegang tot de markt	37
5.2.1	Omvang en voorwaarden octrooibescherming	37
5.2.2	Marktexclusiviteit kan behouden worden door uitbreiding medische indicatie	37
5.3	Het merendeel van de gentherapieën heeft een weesgeneesmiddelenstatus	38
5.3.1	Kleinere patientengroepen door 'personalized medicine'	39
5.3.2	Toename van aantal weesgeneesmiddelen	39
5.3.3	Voorstel herziening weesgeneesmiddelenregelgeving	40
5.4	Slotopmerkingen	40
	Samenvatting en conclusie Sectie II	42
	Sectie III. Gentherapie in 2032: aantallen en kosten	44
6.	Prijsstelling gentherapieën	45
6.1	Prijzen voor gentherapieën lijken mede bepaald door aantallen patiënten	45
6.2	De kosten voor de ontwikkeling van een gentherapie	47
6.2.1	Kosten van het ontwikkelingstraject van gentherapieën	48
6.2.2	Productiekosten gentherapieën	49
6.2.3	Kosten voor de commercialisering van gentherapieën	50
6.2.4	Kanttekeningen bij hoge ontwikkelings- en productiekosten als verklaring voor prijzen	50
6.3	Prijsbepaling in Europa wordt beïnvloed door de Amerikaanse markt	50
6.4	Prijs van de te vervangen behandeling is van invloed op de vraagprijs	51
6.5	Prijsmodellen voor de bepaling van de vraagprijs	51
6.5.1	Het value-based pricing model	51
6.5.2	Kostprijs-plus model	52
6.5.3	Discounted Cash Flow-methode	53
6.6	Transparantie noodzakelijk voor maatschappelijk vertrouwen	53
7.	Toename van gentherapieën op de Europese markt	55
7.1	Gentherapieproducten op de Europese markt	55
7.2	Geneesmiddelenonderzoek duurt vele jaren	56

7.3	Binnen 8 jaar tientallen nieuwe gentherapieën op de Europese markt verwacht	58
7.4	De helft van de gentherapiestudies richt zich op kanker	59
8.	De prijs van gentherapie zal naar verwachting niet of nauwelijks dalen	60
8.1	Voortschrijdende technologie en concurrentie kunnen prijzen laten dalen	60
8.1.1	Technologische ontwikkelingen leiden tot efficiëntere productie	60
8.1.2	Marktwerking en concurrentie leiden tot scherpere prijzen	61
8.2	Marktexclusiviteit houdt hoge prijzen in stand	62
8.3	Het totaal aantal gentherapiebehandelingen zal stijgen	62
8.4	De uitgaven aan gentherapie nemen een steeds groter aandeel van het zorgbudget in	62
	Samenvatting en conclusie sectie III	65
	Sectie IV. Nieuwe aanpak is noodzakelijk	67
9.	Stijgende uitgaven gentherapie vragen andere aanpak van de overheid	68
9.1	Vraagprijzen van gentherapieën	68
9.2	Instrumenten om gentherapieën beschikbaar te houden	69
9.2.1	Prijsonderhandelingen	69
9.2.2	Prestatieafspraken: pay-for-performance en het mortgage model	71
9.2.3	Publiek-private samenwerkingen	72
9.2.4	Ingrijpen in de markt	72
9.2.5	Ontwikkeling gentherapieën door de overheid of haar kennisinstellingen	74
9.2.6	Verhoging budget dure geneesmiddelen	78
9.3	Grenzen aan betaalbaarheid brengt dilemma's mee	78
9.3.1	Ethische vragen bij te maken keuzes voor vergoeding	79
9.3.2	Het creëren van maatschappelijk draagvlak voor keuzes	80
9.4	Slotopmerkingen	81
	Samenvatting en conclusie Sectie IV	82
	Appendix A. Tabel met goedgekeurde en verwachte gentherapieproducten op de Europese markt	84
	Appendix B. Tabel gentherapieën teruggetrokken van de Europese markt	89
	Appendix C. Analyse van geregistreerde klinische gentherapiestudies	90
	Referenties	92



SAMENVATTING

Gentherapie biedt kansen op genezing aan ernstig zieke patiënten die voorheen vaak geen behandelopties hadden. Maar gentherapieën behoren ook tot de duurste geneesmiddelen ter wereld. Die hoge kosten kunnen een (te) groot beslag leggen op het totale zorgbudget, waardoor voor de overheid het dilemma kan ontstaan hoe het belang van individuele patiënten af te wegen tegen de collectieve gezondheidszorg. Thans probeert de overheid door prijsonderhandelingen enerzijds toegang tot deze middelen voor patiënten te verkrijgen en anderzijds een te grote druk op het zorgbudget te voorkomen. De vraag is of deze benadering ook op termijn houdbaar is en of er alternatieven zijn om toegankelijkheid tot nieuwe gentherapieën mogelijk te maken.

Deze signalering is bedoeld als verkenning van die mogelijkheden en daarmee samenhangende ethische en maatschappelijke vragen. In de signalering wordt de achtergrond over de verschillende vormen van gentherapie geschetst. Ook wordt onderzocht hoeveel nieuwe gentherapieën in de komende jaren op de markt zullen verschijnen en wat daarvan de financiële consequenties kunnen zijn. Verder wordt ingegaan op de prijsmechanismen en prijsmodellen die onderliggend zijn aan de vraagprijzen voor gentherapieën, en op een aantal instrumenten die de overheid kan inzetten om de kosten te beperken.

De eerste gentherapie is in 2012 op de Europese markt verschenen. Op dit moment zijn er 15 gentherapieproducten toegelaten in Europa. De vraagprijzen van deze gentherapieën variëren onderling sterk en kunnen oplopen tot € 3,5 miljoen per behandeling, terwijl relatief weinig patiënten in aanmerking komen voor een behandeling. Uitgaande van het aantal wereldwijd uitgevoerde klinische gentherapiestudies zal het aantal tot de Europese markt toegelaten gentherapieproducten in 2032 zijn opgelopen tot maximaal 100. Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat de vraagprijzen voor gentherapieën in de komende jaren significant zullen dalen.

Omdat gentherapieën vallen onder de dure geneesmiddelen, worden ze thans na Europese markttoelating in Nederland in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Tijdens deze sluisprocedure kijkt het Zorginstituut Nederland (ZiN) naar de (kosten) effectiviteit van het geneesmiddel, en of het voor vergoeding uit het nationale zorgbudget in aanmerking komt. De huidige theoretisch maximale jaarlijkse uitgaven aan gentherapie zijn € 500 miljoen, uitgaande van de therapieën die via de basisverzekering worden vergoed. Dit zou bijna verdrievoudigen tot ca. € 1,3 miljard als de gentherapieën die zich thans in de sluisprocedure bevinden ook worden vergoed. Deze bedragen vallen in de praktijk aanzienlijk lager uit, omdat minder patiënten behandeld worden en door onderhandelde prijskortingen. Maar het gaat nog steeds om een

substantieel deel van het zorgbudget voor intramurale geneesmiddelen. Met nog 80 nieuwe gentherapieën op komst, zullen de uitgaven aan gentherapie de komende jaren een steeds groter aandeel van het budget voor intramurale geneesmiddelen innemen.

Het is daarmee de vraag of alle gentherapieproducten in de toekomst nog vergoed kunnen blijven worden. Hierbij moet opgemerkt worden dat de discussie zich vooral richt op de zeer dure gentherapiebehandelingen voor de behandeling van zeldzame erfelijke aandoeningen bij kleine aantallen patiënten. Het grootste beslag op de zorgkosten zal echter gelegd worden door de minder dure gentherapiebehandelingen, zoals CAR-T-celtherapieën tegen verschillende vormen van kanker, omdat die beoogd zijn voor grotere aantallen patiënten.

Hoe de vraagprijzen voor gentherapieën door de fabrikanten berekend worden, is onduidelijk. De farmaceutische bedrijven geven nauwelijks tot geen inzicht in de kosten die ze maken voor ontwikkeling en productie van medicijnen. Er zijn verschillende prijsmodellen die gehanteerd kunnen worden om een prijs vast te stellen. Bij waarde-gedreven modellen, zoals 'value-based pricing', wordt de prijs bepaald aan de hand van de waarde van het product voor de consument (patiënt of maatschappij). Aspecten zoals de prijs van alternatieve behandelingen, de prijs van hetzelfde geneesmiddel in andere landen, en wat de afnemer bereid is te betalen ('willingness to pay') worden meegenomen bij de prijsbepaling. Bij value-based pricing kan de prijs van een nieuw medicijn hoog uitvallen, met name als er genezing van een ernstige ziekte wordt beoogd, en er sprake is van marktexclusiviteit of er alleen dure alternatieve behandelingen beschikbaar zijn. Van sommige middelen lijkt de vraagprijs door de fabrikant via het value-based pricing model te zijn bepaald. De Amerikaanse afzetmarkt speelt een grote rol: veel farmaceutische bedrijven baseren hun besluit over de ontwikkeling van nieuwe medicijnen op de winsten die zij verwachten te behalen op de Amerikaanse markt, die aantrekkelijker is dan de Europese markt. Maar ook bij een prijs berekend op basis van de ontwikkelingskosten (kostprijsmodellen), kan deze voor sommige gentherapieën hoog uitvallen, vanwege lage aantallen patiënten en hoge ontwikkelkosten. Het aantal verwachte te behandelen patiënten blijkt in nagenoeg alle gevallen van grote invloed te zijn op de prijsstelling. Bij hoge aantallen patiënten ligt de vraagprijs aanzienlijk lager dan bij therapieën voor zeer kleine patiëntengroepen.

De meeste gentherapieën worden eenmalig toegediend. Dit betekent dat op andere zorgkosten mogelijk bespaard kan worden, omdat patiënten na behandeling minder zorg nodig hebben, genezen zijn van hun ziekte, of minder medicijnen hoeven te gebruiken. Echter, omdat gentherapieën nog nieuw zijn, zijn er vaak nog weinig gegevens over de langetermijneffecten. Zo is niet bekend of de werkzaamheid blijvend is, en in hoeverre gentherapie ook daadwerkelijk mensen volledig kan genezen en of er toch geen herhaalbehandelingen noodzakelijk zijn. Over de bijwerkingen op de lange

termijn is eveneens nog weinig bekend. In sommige gevallen kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Met het verstrijken van de tijd en het opdoen van meer ervaring met de verschillende gentherapietoepassingen zullen de effectiviteit en eventuele lange-termijnrisico's nauwkeuriger in kaart gebracht kunnen worden.

De geneesmiddelen die na Europese markttoelating in de sluis voor dure geneesmiddelen worden geplaatst, worden pas vergoed uit de basisverzekering als er afspraken zijn gemaakt over gepast gebruik en nadat er succesvol is onderhandeld met de fabrikant over de prijs. Hoewel deze sluisprocedure effectief blijkt te zijn in het beheersen van de zorguitgaven, is het gevolg dat gentherapieën door de sluisprocedure niet meteen na de markttoelating beschikbaar zijn voor de patiënt. Bovendien zijn er gentherapieën van de Europese markt teruggetrokken, omdat het bedrijf de geboden vergoedingen in de EU-lidstaten te laag vond.

Naast prijsonderhandelingen zijn er andere instrumenten die de overheid kan inzetten wanneer marktwerking leidt tot situaties waarin commerciële en publieke belangen te ver uiteenlopen, zoals prestatieafspraken en publieke investeringen.

De hoge kosten voor gentherapiebehandelingen moeten 'upfront' betaald worden, terwijl soms nog onduidelijk is of de behandeling daadwerkelijk effectief, eenmalig en tot besparing op andere zorgkosten leidt. Prestatieafspraken met geneesmiddelproducenten, zoals 'pay-for-performance', waarbij alleen kosten voor een geneesmiddel in rekening worden gebracht als de behandeling bewezen succesvol is, kunnen de kosten drukken en het risico dat een behandeling niet effectief is verdelen over fabrikant en samenleving. Bedrijven lijken echter vaak grotendeels afwijzend te staan tegenover het maken van dergelijke afspraken.

Het ontwikkelen van gentherapieën in publiek-private samenwerkingen is een andere benadering om tot een lagere prijs te komen. Dit soort samenwerkingen moet leiden tot lagere onderzoeks-, ontwikkel- en productiekosten van geneesmiddelen, snellere ontwikkeling van geneesmiddelen en betere toegang tot nieuwe gentherapieën. De ontwikkelingskosten en de opbrengsten worden gedeeld tussen de private partij, de fabrikant, en de samenleving. Voorwaarde voor een succesvolle samenwerking is dat de betrokken partijen gedeelde doelen hebben en tot op zekere hoogte ook gedeelde waarden.

De overheid kan ook ingrijpen in de marktwerking zelf. Veel gentherapieën zijn geotrooieerd of hebben een weesgeneesmiddelenstatus. De daarmee gepaard gaande marktexclusiviteit geeft farmaceuten veel invloed op de prijsstelling. De weesgeneesmiddelenwetgeving is zeer succesvol voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten, maar kan ook onbedoelde effecten met zich meebrengen. Door toegenomen wetenschappelijke inzichten is de genetische basis van steeds meer ziekten bekend en dit leidt er toe dat steeds meer ziekten in kleinere (sub)groepen wor-

den opgesplitst. Hierdoor is het mogelijk om een weesgeneesmiddelenstatus aan te vragen voor een kleine subgroep, terwijl een geneesmiddel in werkelijkheid effectief is voor een grotere groep patiënten. Wettelijk is er de mogelijkheid voor EU-lidstaten om de marktexclusiviteit van een weesgeneesmiddel terug te brengen van tien naar zes jaar, indien een middel dermate rendabel is dat marktexclusiviteit niet (langer) gerechtvaardigd kan worden. Van deze mogelijkheid lijkt echter nog nooit gebruik gemaakt te zijn.

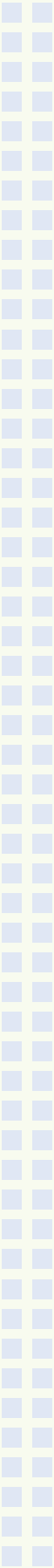
Magistrale bereiding en dwanglicenties zijn instrumenten om inbreuk te maken op een octrooi, indien de maatschappelijke of medische belangen die van de octrooihouder overstijgen. Magistrale bereiding is echter alleen toegestaan onder bepaalde voorwaarden en of de inzet van dwanglicenties daadwerkelijk tot lagere medicijnprijzen leidt, is onduidelijk.

De overheid kan ook besluiten om gentherapieën zelf te ontwikkelen en te produceren, met als gedachte dat de kosten aanzienlijk lager zullen zijn als er geen winst-oogmerk is. Dit vraagt aanzienlijke overheidsinvesteringen, waarbij het de vraag is of de overheid en haar kennisinstellingen efficiënter kunnen opereren dan de farmaceutische bedrijven. Toch zullen publieke investeringen noodzakelijk zijn om sommige behandelingen voor zeer kleine aantallen patiënten te ontwikkelen of te behouden. Het blijkt dat zelfs bij een hoge vraagprijs sommige therapieën door bedrijven commercieel niet haalbaar geacht worden, omdat het aantal patiënten te klein is. De benodigde investeringen en het zeer lage aantal patiënten per EU-lidstaat vragen hierbij om een Europa-brede aanpak.

De bovenstaande maatregelen en instrumenten kunnen behulpzaam zijn om de toekomstige kosten te beperken. Desondanks is het waarschijnlijk onvermijdelijk dat de totale kosten aanzienlijk zullen oplopen, mede omdat een aantal van de instrumenten, indien ingezet, pas op langere termijn effect zal sorteren en geen invloed zal hebben op de gentherapieën die momenteel in ontwikkeling zijn.

Onderzocht kan worden of het budget voor dure geneesmiddelen verhoogd kan worden ten koste van andere zorg of begrotingsposten. De overheid staat daarbij voor het dilemma om een keuze te maken tussen levensreddende behandelingen voor patiënten en het algemene belang van voldoende budget voor de gehele volksgezondheidszorg.

Bij een min of meer gelijkblijvend budget voor dure (intramurale) geneesmiddelen en de verwachte toename van het aantal beschikbare gentherapieën zal een strengere selectie van gentherapieën die voor vergoeding in aanmerking komen, noodzakelijk zijn. Een deel van de beschikbaar komende therapieën zal dan mogelijk niet meer worden vergoed in Nederland. Bij een strengere selectie zal onderzocht moeten worden hoe deze op een zo rechtvaardig mogelijke wijze kan plaatsvinden. Het is daarbij van



belang dat de overheid transparant is over de wijze waarop keuzes worden gemaakt en zich houdt aan de eigen vastgestelde kaders voor besluitvorming. Juist wanneer de overheid lastige keuzes moet maken, waarbij er altijd iemand nadeel zal lijden, is het creëren van maatschappelijk draagvlak onontbeerlijk. Het betrekken van burgers bij de te maken keuzes kan hierbij helpen.

Gezien het bovenstaande signaleert de COGEM dat de situatie kan ontstaan dat er geneesmiddelen worden ontwikkeld die effectief, maar onbetaalbaar zijn. De huidige benadering van prijsonderhandelingen is grotendeels succesvol geweest, maar lijkt niet houdbaar. Hoewel in de vraagprijs voor sommige gentherapieën aanzienlijke ruimte zit, is dit niet het geval voor alle gentherapieën. Hierbij mag niet uit het oog worden verloren dat terwijl de discussie zich richt op de zeer dure gentherapieën, het grootste beslag op de zorgkosten gelegd zal worden door minder in het oog springende therapieën voor grotere aantallen patiënten.

De COGEM signaleert daarnaast dat de te verwachten stijging in gentherapieën en het verschillende karakter van deze therapieën een meer gedifferentieerde aanpak noodzakelijk maken, variërend tussen onder meer prijsonderhandelingen, ingrijpen in de marktwerking, en het zelf ontwikkelen van behandelingen. Wil de overheid alle gentherapieën ook in de toekomst beschikbaar maken voor patiënten, is een verhoging van het budget voor dure geneesmiddelen mogelijk nodig. Bij een gelijk blijvend budget is een strengere selectie van de te vergoeden gentherapieën onvermijdbaar, waardoor behandelingen niet beschikbaar komen voor patiënten.

De grote kansen maar hoge kosten van gentherapieën maken dat de overheid voor pijnlijke keuzes staat om betaalbare zorg te behouden. Het belang van een goed functionerende gezondheidszorg voor de samenleving moet worden afgewogen tegen de belangen van patiënten die bij vergoeding mogelijk een levensreddende behandeling kunnen ondergaan.



1

INLEIDING

In het afgelopen decennium is gentherapie in opkomst gekomen. Bij gentherapieën wordt nieuwe genetische informatie bij een patiënt ingebracht of wordt het genetische materiaal dat een ziekte veroorzaakt aangepast, zodat de ziekte kan worden behandeld, genezen of voorkomen. Voor steeds meer patiënten met ziekten waarvoor eerder vaak geen behandeling mogelijk was, komen nieuwe gentherapieën beschikbaar.¹

Hoewel de langetermijneffecten van veel gentherapieën nog niet bekend zijn, zijn er redenen om optimistisch te zijn over de effectiviteit van die therapieën: ze kunnen ervoor zorgen dat patiënten niet meer of sterk verminderd afhankelijk zijn van andere medicijnen die zij hun leven lang moeten nemen, of kunnen ziekenhuisopnames voorkomen.¹ Ook biedt gentherapie een behandeloptie voor patiënten die zonder de therapie vroegtijdig zouden overlijden. Tegelijkertijd zijn de kosten van gentherapieën die op dit moment commercieel beschikbaar zijn hoog. Al langer is er een discussie gaande over de kosten van geneesmiddelen. Ten aanzien van gentherapieën is die discussie op scherp komen te staan met de beslissing van de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in april 2023 om de gentherapie Libmeldy^a niet op te nemen in de basisverzekering,² mede gezien de vraagprijs van € 2,9 miljoen.³ Pas nadat er nieuwe gegevens beschikbaar waren over de werkzaamheid van de therapie, werden prijsonderhandelingen hervat met als uitkomst dat Libmeldy per 19 februari 2024 is opgenomen in het basispakket.^{4,5}

De prijzen van gentherapieën die tot dusver zijn toegelaten op de Europese markt variëren van € 320.000 tot enkele miljoenen euro's per behandeling. Zolgensma, een product voor de behandeling van de ernstige spierziekte 'spinale musculaire atrofie' (SMA),⁶ heeft een vraagprijs van € 1,9 miljoen. Voor de behandeling van hemofilie B met Hemgenix wordt in de Verenigde Staten \$ 3,5 miljoen betaald.⁷

Gentherapieën kunnen grote gezondheidsvoordelen opleveren voor patiënten, echter de hoge kosten kunnen op den duur de benutting van deze therapieën in de weg gaan staan. Gentherapieën worden in het ziekenhuis toegediend en de behandeling met gentherapie wordt gerekend tot de intramurale zorg. De kosten vallen onder de medisch-specialistische kosten die worden vergoed uit de basisverzekering. Als therapieën niet worden vergoed, kan dat er toe leiden dat patiënten zelf op zoek gaan naar alternatieve manieren van bekostiging.⁸ Dit heeft soms schrijnende situaties tot

a Libmeldy is een gentherapie tegen de zeldzame stofwisselingsziekte metachromatische leukodystrofie (MLD). In de VS is deze therapie beschikbaar onder de naam 'Lenmeldy'.

gevolg, waarin patiënten koste wat het kost en vaak tevergeefs proberen om een bepaalde therapie te krijgen.

1.1 DE AANLEIDING EN AFBAKENING VAN DE SIGNALERING

Naar verwachting zal het aantal gentherapieën stijgen in de komende jaren. Er wordt voorspeld dat in het jaar 2030 in de Verenigde Staten ongeveer 350 duizend patiënten zullen worden behandeld met dertig tot zestig verschillende gentherapieën.⁹ Tegen de achtergrond van deze verwachtingen, roept de discussie over de kosten van gentherapieën ethische en maatschappelijke vragen op.

Bij hoge kosten voor gentherapiebehandelingen die een (te) groot beslag leggen op het totale zorgbudget, staat de overheid voor de afweging tussen het individuele belang van patiënten en de gehele volksgezondheid. Daarbij kan het individuele belang een kwestie van leven of dood zijn van vaak zeer jonge patiënten.

Allereerst geldt voor een aantal gentherapieën dat hun hoge prijs een belemmering kan vormen voor patiënten om toegang te krijgen tot deze therapieën, ondanks dat deze patiënten groot belang bij deze therapieën hebben. Dit roept de vraag op over de wijze waarop de prijs tot stand komt en of niet overvraagd wordt.¹⁰ Afhankelijk van het oordeel of de prijs acceptabel wordt gevonden, zou (verder) ingrijpen op de geneesmiddelenmarkt door de overheid, met als doel om de prijs van gentherapieën te drukken, kunnen worden gerechtvaardigd. Hierbij speelt de vraag welke instrumenten de overheid heeft om op de gentherapiemarkt in te grijpen en wat de wenselijke en onwenselijke aspecten zijn van ingrijpen.

Deze signalering dient gelezen te worden tegen de achtergrond van het bredere maatschappelijk probleem van houdbare zorg. In de Toekomstverkenning Zorguitgaven 2015-2060, uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in opdracht van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR), wordt geconcludeerd dat de zorgkosten zullen verdriedubbelen in deze periode.^{11,12} De totale zorgkosten in Nederland stijgen sneller dan de totale inkomsten. Dat roept de vraag op of de maatschappij in staat en bereid is om kostbare gentherapieën blijvend te vergoeden.¹³

KADER 1: GESCHIEDENIS VAN GENTHERAPIEËN

In 1990 heeft in de Verenigde Staten de eerste gentherapiestudie plaatsgevonden. In die studie werden bloedcellen van een 4-jarige patiënt met de ernstige afweerstoornis 'gecombineerde immunodeficiëntie' (SCID), veroorzaakt door

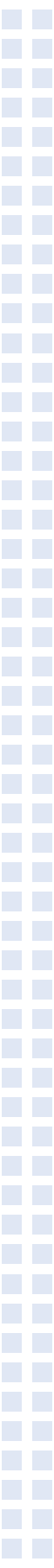
een afwijking in het ADA-gen, buiten het lichaam genetisch gemodificeerd en vervolgens weer terug geplaatst in de patiënt.¹⁴ Het ziektebeeld SCID staat ook wel bekend als de 'bubble boy ziekte', vernoemd naar een Amerikaanse patiënt die in de jaren '70 in een plastic bubbel moest leven om hem te beschermen tegen infecties van buitenaf. Voorheen was deze ziekte alleen te behandelen met een beenmergtransplantatie van een gezonde donor, waarbij het vaak lastig is een passende donor te vinden. Met gentherapie kunnen de beenmergcellen van de patiënt zelf worden aangepast. Door middel van een genetisch gemodificeerd (gg-)virus (ook wel virale vector genoemd) werd een goedwerkend ADA-gen in de bloedcellen van de patiënt gebracht. Deze eerste gentherapiestudie werd als veilig en succesvol beschouwd, en dit leidde al snel tot een toename in klinische studies met potentiële gentherapieën. Hoewel gentherapieën niet altijd even succesvol bleken¹⁵ en forse tegenslagen (zoals het ontwikkelen van leukemie bij stamcelgentherapie en het overlijden van patiënten) de ontwikkelingen jaren hebben doen vertragen,^{16,17} is er thans sprake van een grote toename van klinische onderzoeken met nieuwe potentiële gentherapieën.^{18,19,20}

De onderhavige signalering kan ten dele worden beschouwd als een aanvulling op de Horizonscan Geneesmiddelen, een overzicht met verwachte innovatieve geneesmiddelen, dat tweemaal per jaar uitgebracht wordt door het Zorginstituut Nederland (ZiN).²¹ De COGEM signaleert louter over de druk op de houdbaarheid van de zorg binnen haar expertise, de ontwikkelingen op het gebied van genetische modificatie. De COGEM zal bovendien niet primair ingaan op de beoordelingscriteria voor de toelating van geneesmiddelen in het basispakket,²² omdat dit één van de hoofdtaken van het ZiN is. Waar in de Horizonscan twee jaar vooruitgekeken wordt, wordt in onderhavige signalering, mede op basis van lopende klinische studies, een voorspelling gedaan van het aantal gentherapieproducten die tussen nu en over acht jaar op de Europese markt te verwachten is. Het verdient echter aanbeveling om voor ogen te houden dat ook bij andere (geavanceerde) medische toepassingen, waar geen genetische modificatie aan te pas komt, vergelijkbare stijgende prijsontwikkelingen plaatsvinden.

1.2 LEESWIJZER

Met deze signalering beoogt de COGEM te verhelderen wat gentherapieën zijn en te informeren over de verwachte toestroom van gentherapieën en de verwachte financiële druk op het huidige vergoedingsbeleid. Daarnaast wordt beschreven hoe op de huidige 'gentherapiemarkt' de prijzen van gentherapieën tot stand komen en verkent de signalering welke instrumenten en strategieën de overheid kan inzetten om een acceptabele prijs voor gentherapieën te bewerkstelligen.

De signalering is opgebouwd uit vier secties, met elk een eigen thema. Sectie I "Gentherapie: achtergrond, kansen en onzekerheden" gaat in op wat er in deze signale-



ring wordt verstaan onder gentherapie en hierin worden de technische aspecten van de verschillende vormen van gentherapie beschreven (Hoofdstuk 2). In Hoofdstuk 3 komen de beloftes van gentherapie aan de orde, maar wordt ook beschreven dat er nog onzekerheden zijn rond de langetermijneffecten.

In sectie II ("Markttoelatingsprocedures, marktwerking en vergoedingssystematiek") ligt de nadruk op het proces van markttoelating in de Europese Unie en het huidige Nederlandse vergoedingsbeleid van dure geneesmiddelen (Hoofdstuk 4). Hoofdstuk 5 gaat in op de marktexclusiviteit van geneesmiddelen en hoe deze beschermd kan worden met octrooien en weesgeneesmiddelenstatus. De manier waarop de vraagprijzen van geneesmiddelen tot stand komen en welke invloed dat heeft op de hoogte van de vraagprijzen voor gentherapieën, worden beschreven in Hoofdstuk 6.

Sectie III is getiteld "Gentherapie in 2032: aantallen en kosten". In deze sectie doet de COGEM een voorspelling van het aantal gentherapieën op de Europese markt over acht jaar op basis van gegevens van klinische gentherapiestudies (Hoofdstuk 7). Hoofdstuk 8 schetst de verwachte ontwikkeling van de prijzen van gentherapieën.

In de laatste Sectie IV "Nieuwe aanpak is noodzakelijk" worden verschillende instrumenten beschreven die de overheid kan inzetten om de kosten voor gentherapie te beheersen en de ethische dilemma's die deze met zich meebrengen.



SECTIE I.

GENTHERAPIE: ACHTERGROND, KANSEN EN ONZEKERHEDEN



2

WAT IS GENTHERAPIE?

Gentherapie richt zich op het inbrengen van genetisch materiaal in cellen van een patiënt om een ziekte te behandelen. Deze toepassing kan een uitkomst bieden voor patiënten met zeldzame, moeilijk of niet-behandelbare genetische ziekten of bij sommige vormen van kanker. De symptomen van een genetische (of erfelijke) aandoening worden veroorzaakt door mutaties in het DNA. Een dergelijke mutatie kan resulteren in het onvermogen om een (goed) werkend eiwit te produceren. Zo worden in patiënten met hemofilie mutaties in het DNA aangetroffen die tot gevolg hebben dat een bepaald stollingseiwit onvoldoende wordt aangemaakt, waardoor het bloed niet (goed) stolt en langdurige bloedingen kunnen optreden. Een gentherapiebehandeling kan ervoor zorgen dat de stollingsfactor weer geproduceerd wordt, waarmee de bloedstolling hersteld kan worden. Naast het inbrengen van genetisch materiaal, biedt de opkomst van de 'CRISPR/Cas'-technologie een nieuwe mogelijkheid om defect genetisch materiaal te corrigeren.²³

Voor de behandeling van kanker kan gentherapie eveneens uitkomst bieden: men kan lichaamseigen afweercellen genetisch modifieren zodat zij effectiever kankercellen aanvallen, of er wordt gebruik gemaakt van genetisch gemodificeerde virussen die zich op kankercellen richten.



2.1 DE DEFINITIE VAN GENTHERAPIE IS NIET EENDUIDIG

Mede door alle biotechnologische ontwikkelingen op het gebied van gentherapie, is de definitie van gentherapie niet vastomlijnd en verschilt de juridische van de wetenschappelijke terminologie.²⁴

Wetenschappelijk gezien is gentherapie het inbrengen van genetisch materiaal om een ziekte te behandelen of het herstellen van het aan de ziekte onderliggende genetische materiaal.²⁵ De juridische definitie is breder en omvat ook toepassingen die wetenschappelijk gezien niet als gentherapie worden beschouwd, zoals klinische toepassingen bij mensen waarbij genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) worden toegediend.²⁶ Genetisch gemodificeerde vaccins, zoals de adenovirale COVID-19 vaccins, vallen eveneens onder de juridische definitie (maar niet onder de wetenschappelijke definitie), vanwege het gebruik van genetisch gemodificeerde virussen of virale vectoren.²⁷

In verschillende wetenschappelijke publicaties worden ook toepassingen die gericht zijn op het wijzigen van de genexpressie waarbij niet ingegrepen wordt in het DNA

van de mens, waaronder behandeling met 'antisense oligonucleotiden', aangemerkt als gentherapie. Hoewel hierbij genetisch materiaal, in de vorm van kleine stukjes RNA, gebruikt wordt om genetische aandoeningen te behandelen, is het werkingsmechanisme van deze toepassing anders (zie Kader 2). Deze toepassingen vallen niet onder de juridische noemer van gentherapie.

Vanwege de duidelijke afbakening wordt in deze signalering grotendeels de juridische definitie van gentherapie aangehouden. Het gaat daarbij om toepassingen in mensen "waarbij handelingen uitgevoerd worden met een genetisch gemodificeerd organisme (ggo), of waarbij genetisch gemodificeerde cellen in het menselijk lichaam kunnen ontstaan of waarbij wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal van menselijke cellen".^b

Dit betekent dat alleen toepassingen aan bod komen waarbij het erfelijke materiaal van de mens gewijzigd wordt of waarbij ggo's, waaronder genetisch gemodificeerde virussen, gebruikt worden. Genetisch gemodificeerde vaccins worden in deze signalering buiten beschouwing gelaten, omdat deze ter preventie (profylaxe) van infectieziekten dienen, er geen ziekte behandeld wordt en er geen herstel van genetische mutaties onderliggend aan een ziekte plaatsvindt. Daarbij richt deze signalering zich op de problematiek van de hoge kosten die gepaard gaan met gentherapie en zijn de kosten van vaccinaties beperkt. Modificatie van geslachtscellen, ofwel kiembaanmodificatie, zal eveneens niet aan bod komen in deze signalering, omdat dit bij wet verboden is.²⁸

KADER 2. ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDEN EN ANDERE RNAI TOEPASSINGEN

Antisense oligonucleotiden (AON of ASO) zijn korte synthetische RNA-moleculen die worden geschaard onder de 'RNA interference' (RNAi) technologie en waarmee ingegrepen kan worden op de genexpressie. Deze ASO's kunnen binden aan het boodschapper RNA (mRNA) in de gastheer cel en daarmee de vertaling van het mRNA naar eiwitten beïnvloeden. Op deze manier kan de productie van een schadelijk eiwit gestopt worden of kan de productie van een gewenst eiwit hersteld worden.²⁹ Hierbij worden fouten gecorrigeerd op het mRNA, en worden de onderliggende mutaties in het DNA niet blijvend hersteld. Ook micro RNA (miRNA), 'small interfering RNA' (siRNA) en 'short hair-pin RNA' (shRNA) worden tot deze technologie gerekend. De tot dusver meest gebruikte platforms betreffen de ASO's en siRNA technieken.³⁰ Verschillende therapieën die gebruik maken van ASO's of siRNA zijn op de Europese markt toegelaten, waaronder Spinraza³¹ ter behandeling van de spierziekte Spinale musculaire atrofie (SMA).

^b De definitie van gentherapie zoals vermeld op de website van Loket Gentherapie (<https://www.loketgentherapie.nl/>)

2.2 DE VERSCHILLENDE VORMEN VAN GENTHERAPIE

Gentherapie kan op verschillende manieren worden ingezet. Vaak wordt gebruik gemaakt van virale vectoren: virussen die zodanig zijn aangepast dat ze niet meer kunnen verspreiden. Daarnaast zijn er toepassingen met DNA en CRISPR/Cas in ontwikkeling. Hieronder worden de verschillende gentherapieën nader toegelicht.

2.2.1 Niet-verspreidende virale vectoren

Een veelgebruikte vorm van gentherapie betreft het gebruik van zogenaamde virale vectoren. Hiervoor worden genetisch gemodificeerde virussen ingezet om een therapeutisch gen bij de patiënt in te brengen. Deze virale vectoren missen vaak een groot deel van het virusgenoom, waardoor het virus niet meer in staat is nieuwe virusdeeltjes te produceren (deze vectoren worden replicatie-deficiënt genoemd). De virale vector kan hierdoor slechts éénmalig een organisme of cel infecteren en kan zich niet verder verspreiden. Tevens wordt door het verwijderen van de virusgenen ruimte in de virusvector gemaakt om het therapeutische gen op te nemen.

Virussen die veel gebruikt worden als basis voor virale vectoren voor gentherapie zijn adenovirussen (AdV), adenovirus-geassocieerde virussen (AAV) en retro- of lentivirussen (zoals HIV; het humaan immunodeficiëntievirus). Retro- en lentivirale vectoren verschillen van andere virale vectoren, omdat deze vectoren hun genetische materiaal (en daarmee het therapeutische gen) in het genoom van de gastheer inbouwen. Deze vectoren worden met name gebruikt om lichaamseigen afweercellen of bloedstamcellen buiten het lichaam (*ex vivo*) genetisch te modificeren, waarna de gemodificeerde cellen aan de patiënt worden toegediend. AdV- of AAV-vectoren worden daarentegen direct toegediend aan de patiënt (*in vivo*), waarna zij de lichaamscellen van de patiënt binnendringen om daar hun genetisch materiaal met het therapeutische gen tot expressie te brengen.

Met uitzondering van de CRISPR/Cas-therapie Casgevy, maken alle gentherapieën op de Europese markt gebruik van virale vectoren (zie ook Appendix A). Daarbij gaat het vooral om AAV-vectoren die *in vivo* worden toegediend en lenti- of retrovirale vectoren die gebruikt worden om lichaamscellen *ex vivo* genetisch te modificeren.

2.2.2 Oncolytische virussen

Oncolytische virussen kunnen kankercellen infecteren en deze in samenwerking met het immuunsysteem vernietigen. Een aantal virussen heeft van nature oncolytische eigenschappen: zij kunnen kankercellen makkelijker infecteren dan gezonde cellen. In kankercellen is de aangeboren afweerreactie verstoord en zijn bepaalde receptoren op de cel waaraan deze virussen kunnen binden om binnen te dringen verhoogd aanwezig.³² Door de virale infectie zullen de kankercellen openbarsten of afsterven, waar-

bij nieuwe virusdeeltjes vrijkomen die naastgelegen (kanker)cellen kunnen infecteren. Tegelijkertijd worden de kankercellen door de infectie makkelijker door het immuunsysteem herkend en opgeruimd.

In de afgelopen twee decennia is veel vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van oncolytische virussen. Tegenwoordig worden virussen ook genetisch gemodificeerd om kankertherapieën te ontwikkelen. Zo kunnen genen toegevoegd worden die het immuunsysteem van de patiënt (extra) stimuleren, wordt de specificiteit voor kankercellen verder versterkt, of worden eiwitten tot expressie gebracht die leiden tot een versnelde dood van kankercellen. Veelgebruikte virussen voor oncolytische therapie zijn Herpes simplex virus (HSV), Adenovirus, Newcastle diseasevirus (NDV) en Vaccinia virus (VACV).³³ Alleen wanneer gebruik gemaakt wordt van genetisch gemodificeerde oncolytische virussen, wordt deze toepassing onder de noemer gentherapie geschaard.

Er is momenteel één gentherapieproduct toegelaten op de Europese markt op basis van een genetisch gemodificeerd oncolytisch virus: Imlygic. Imlygic is gebaseerd op HSV en wordt gebruikt voor de behandeling van uitgezaaide huidkanker (melanoom) die niet chirurgisch verwijderd kan worden.³⁴

2.2.3 'Naakt' DNA (plasmiden)

Een relatief eenvoudige techniek om een therapeutisch gen aan te bieden, is het gen direct als DNA toe te dienen. Deze toepassing staat ook wel bekend als 'naakt' DNA, omdat het gen niet in een virale vector of als virusdeeltje wordt ingepakt. Vaak heeft het 'naakte' DNA de vorm van een cirkelvormige dubbelstrengs DNA-molecuul, ook wel een plasmide genoemd. Systemische toediening^c in mensen is echter een uitdaging, omdat het DNA snel afgebroken wordt in het lichaam. Daarom zijn er verschillende synthetische omhulsels ontwikkeld waarin het 'naakte' DNA verpakt en getransporteerd kan worden, zoals met liposomen (vetbolletjes) of nanopartikels.³⁵ Een nadeel van deze DNA-therapieën is dat het 'naakte' DNA niet gemakkelijk de cel ingebracht kan worden en het zich ook niet op specifieke cellen kan richten.

Er zijn momenteel geen gentherapieproducten op de markt die gebruik maken van 'naakt' DNA, maar er worden wel klinische studies met 'naakt' DNA uitgevoerd.

2.2.4 Systemen die wijzigingen in het DNA aanbrengen (CRISPR/Cas)

Gentherapie met CRISPR/Cas is in opkomst. CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated protein) is een zogenaamd 'gene-editing'-systeem waarmee gerichte aanpassingen in DNA gemaakt kunnen worden.³⁶

^c Bij systemische toediening komt het geneesmiddel terecht in de bloedsomloop waardoor het in het hele lichaam werkzaam kan zijn.

Met CRISPR/Cas is het mogelijk op een specifieke locatie in het genoom genetisch materiaal toe te voegen, te verwijderen of te veranderen.

KADER 3. ANDERE GENE-EDITING SYSTEMEN DAN CRISPR/CAS

Naast CRISPR/Cas worden ook 'Zinc Finger Nucleases' (ZFN), 'Transcription Activator-Like Effector Nucleases' (TALEN) en meganucleases onder de gerichte gene-editing systemen ('targeted nucleases') geschaard. Deze systemen maken net als CRISPR/Cas op een specifieke locatie breuken in het DNA, waarna veranderingen in het DNA geïntroduceerd worden. Gene-editing creëert een ongekend aantal mogelijkheden om extreem zeldzame genetische aandoeningen te behandelen. Omdat het relatief gemakkelijk is om het CRISPR/Cas-complex aan te passen aan de gewenste verandering in het DNA, wordt deze gene-editing techniek vaker gebruikt dan de andere 'targeted nucleases'.

Het oorspronkelijke CRISPR/Cas9 knipt het DNA op een specifieke locatie (sequentie) doormidden, waarna tijdens het herstellen van de breuk veranderingen in het DNA geïntroduceerd worden. Bij klinische toepassingen kan CRISPR/Cas gebruikt worden om genen te herstellen of uit te schakelen. Ook kan met CRISPR/Cas een stuk DNA (bijvoorbeeld een gen) gericht in het genoom van de gastheer worden ingebouwd. Inmiddels zijn er veel variaties van het CRISPR/Cas-systeem in ontwikkeling, waarbij allerlei soorten veranderingen (mutaties) in het DNA kunnen worden aangebracht, variërend van één of enkele baseveranderingen (puntmutaties) tot grotere inserties of deleties. Daarmee kunnen mutaties onderliggend aan ziekten worden hersteld, maar eventueel ook (delen van) genen uit het DNA verwijderd of juist ingebracht. Met name de CRISPR-gebaseerde techniek 'base-editing', waarbij gericht een base van het DNA omgezet wordt in een andere base, is veelbelovend en al succesvol in een klinische setting toegepast.³⁷

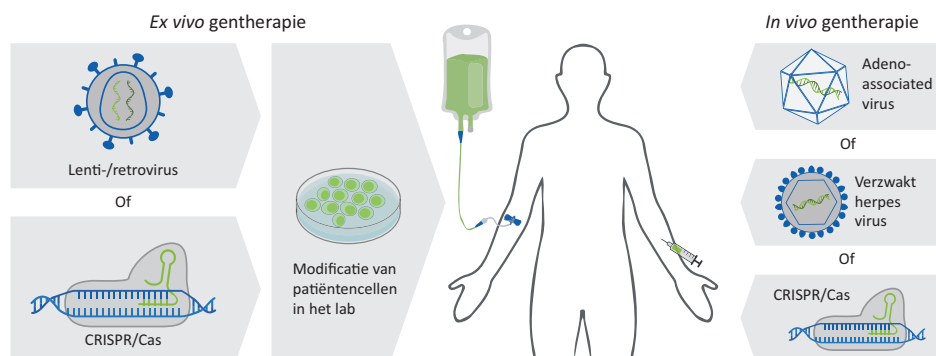
Er zijn verschillende manieren waarop CRISPR/Cas aan de patiënt kan worden toegediend: direct, ingepakt in een lipide-membraan (bijvoorbeeld als lipide nanodeeltjes)³⁸, of door middel van virale vectoren die de sequenties voor de gene-editing-complexen bij zich dragen.³⁹

Met de targeted nucleases kan de gentherapiebehandeling worden toegesneden op een specifieke mutatie die in de patiënt aanleiding geeft tot de ziekte; daarbij kan de mutatie worden gecorrigeerd. De techniek maakt het mogelijk de gentherapie te richten op de individuele patiënt. De keerzijde van deze benadering is dat voor het corrigeren van elke DNA-verandering steeds een op die specifieke mutatie toegesneden targeted nuclease-complex nodig is. Dergelijke producten zijn alleen geschikt voor het corrigeren van het DNA in patiënten met die specifieke mutatie. Dat zijn dus vaak heel kleine groepen patiënten, of soms alleen individuele patiënten.

De opkomst van gentherapie met CRISPR/Cas is een nieuwe ontwikkeling. Begin 2024 is de eerste gentherapie met CRISPR/Cas, Casgevy, op de Europese markt verschenen.⁴⁰ Het gaat om een behandeling van sikkelcelziekte en bèta-thalassemie, waarbij cellen uit de patiënt ex vivo met CRISPR/Cas gemodificeerd worden.

2.3 DE TOEDIENINGSVORMEN VAN GENTHERAPIE

Er zijn verschillende manieren om genetisch materiaal (DNA, of virale vectoren) in lichaamscellen te krijgen. Grofweg kan binnen de gentherapietoepassingen onderscheid gemaakt worden tussen gentherapie waarbij het genetische materiaal direct aan de patiënt (in vivo) wordt toegediend, en waarbij het genetisch materiaal aan cellen buiten het lichaam (ex vivo) wordt ingebracht, waarna de gemodificeerde cellen worden teruggeplaatst. Dit wordt geïllustreerd in Figuur 1.



Figuur 1: De verschillende vormen van gentherapie, die direct (in vivo) of via een tussenstap buiten het lichaam (ex vivo) kunnen worden toegediend aan de patiënt.

2.3.1 Ex vivo gentherapie

Bij ex vivo gentherapie worden de cellen van een patiënt buiten het lichaam aangepast. Bij de huidige toegelaten gentherapietoepassingen worden lichaamseigen bloed- of stamcellen afgenomen bij de patiënt en in het laboratorium genetisch gemodificeerd. Hiervoor worden replicatie-deficiënte lenti- of retrovirale vectoren gebruikt (zie ook Tabel 1), die het therapeutische gen in het genoom van de behandelde cellen laten integreren. Deze toepassing wordt met name ingezet als behandeling van bloedkankers, zoals bepaalde vormen van non-Hodgkinlymfoom of leukemie. Daarbij worden witte bloedcellen, specifiek T-cellen, genetisch dusdanig gemodificeerd dat ze een tumorcel beter kunnen herkennen en opruimen. Een voorbeeld hiervan zijn de zogenaamde 'Chimeric Antigen Receptor' (CAR)-T-cellen.

Door de T-cel receptor genetisch te modificeren, kan de CAR-T-cel specifieke eiwitten (receptoren) op tumorcellen herkennen en deze cellen aanvallen. Na de genetische modificatie worden deze kankercel-herkende cellen via een infuus teruggegeven aan de patiënt. Ook stofwisselingsziekten of immuunstoornissen kunnen met ex vivo gentherapie behandeld worden, waarbij dan vaak bloedstamcellen (CD34+) worden gemodificeerd. In studieverband worden CAR-T-therapieën ook onderzocht bij solide tumoren, zoals darmkanker.⁴¹

Naast lichaamseigen cellen wordt ook onderzoek uitgevoerd naar het gebruik van cellen afkomstig van derden als uitgangsmateriaal. Deze cellen zijn afkomstig van een donor en bevatten, naast de therapeutische genetische modificatie, ook extra modificaties om niet afgestoten te worden door het immuunsysteem van de patiënt. De cellen zijn daarmee inzetbaar voor de behandeling van meerdere patiënten. Tot slot wordt het gebruik van andere virale vectoren, zoals de AAV-vector, of CRISPR/Cas voor het ex vivo aanbrengen van modificaties in lichaamscellen onderzocht.

2.3.2 In vivo gentherapie

Bij in vivo gentherapie wordt het gentherapieproduct direct aan de patiënt toegediend, bijvoorbeeld via een injectie of een infuus. De gentherapieën met AAV-vectoren en oncolytische virussen vallen onder de in vivo toepassingen. Gentherapie met CRISPR/Cas kan op verschillende manieren aan de patiënt worden gegeven. Directe toediening als ingepakt eiwitcomplex valt onder de in vivo toepassingen. Ook kan CRISPR/Cas via bijvoorbeeld een AAV-vector direct aan de patiënt worden toegediend.

2.4 ONDERSCHIED TUSSEN BEHANDELING ZELDZAME ERFELIJKE ZIEKTEN EN KANKER

Naast de verschillende typen van gentherapieën en toedieningsvormen kan ook een onderscheid gemaakt worden tussen de ziekten en patiëntengroepen waarvoor de therapieën ingezet worden. Enerzijds zijn er de gentherapieën voor ernstige zeldzame erfelijke ziekten waarbij de te behandelen patiënten meestal zeer jong zijn. Hiervoor worden vooral de AAV-vectoren ingezet. Anderzijds zijn er gentherapieën voor de behandeling van bijvoorbeeld verschillende vormen van kankers, waarbij het gaat om grotere groepen meestal volwassen of oudere patiënten. De kankers worden met name behandeld met CAR-T-celtherapie of vergelijkbare gentherapieën.



3

BELOFTES EN ONZEKERHEDEN VAN GENTHERAPIE

Gentherapie biedt op dit moment vooral perspectief aan patiënten met zeldzame, moeilijk of onbehandelbare ziekten die het gevolg zijn van een 'defect' of mutatie in een enkel gen (zogenaamde monogenetische ziekten). Er zijn in Europa circa dertig miljoen mensen die te maken krijgen met een zeldzame ziekte waarbij tot dusver vaak een hoge onvervulde vraag naar een geneesmiddel is en voor wie gentherapie beloftevol kan zijn.⁴² Ook bij een nu nog beperkt aantal kankersoorten, zoals bloedkankers of huidkankermelanoom, kan gentherapie als behandeling ingezet worden, wanneer andere behandelopties niet toereikend blijken (zie Appendix A).⁴³



3.1 BEHANDELING MET GENTHERAPIE IS MEESTAL EENMALIG EN ONOMKEERBAAR

Naast de potentie voor moeilijk behandelbare ziekten, geldt voor veel gentherapieën dat de behandeling slechts één keer plaats hoeft te vinden. Daarbij wordt ervan uitgegaan dat de aanwezigheid en expressie van een ingebracht gen ook over langere tijd stabiel blijft. Alleen langetermijnstudies kunnen uitwijzen of dit voor de verschillende therapieën daadwerkelijk het geval is.

De eenmalige behandeling en de beoogde blijvende werkzaamheid betekent dat patiënten niet met gentherapie kunnen stoppen als de effectiviteit tegenvalt of wanneer er ongewenste bijwerkingen optreden. De behandeling is onomkeerbaar. Voor gentherapie met AAV-vectoren geldt dat het ook niet mogelijk is vaker behandeld te worden, omdat immuniteit tegen de gebruikte virale vectoren wordt opgebouwd.⁴⁴

Een paar gentherapieën kunnen vaker toegediend worden. Imlygic, een oncolytisch genetisch gemodificeerd virus ter behandeling van uitgezaaide melanoom, moet gedurende zes maanden meerdere malen in de tumor gespoten worden. Op korte termijn zullen ook andere gentherapieproducten die vaker moeten worden toegediend, op de markt komen. Een voorbeeld is Vyjuvek, in mei 2023 goedgekeurd door de FDA en nu in het beoordelingstraject bij het EMA.⁴⁵ Vyjuvek is een zalf die de wondgenezing bij patiënten met een erfelijke huidziekte ('recessieve dystrofische epidermolysis bullosa' (DEB)) versnelt.^{46,47} Door een genetisch defect ontbreekt er collageen in de huid van DEB-patiënten, waardoor de huid zo fragiel is dat er bij aanraking snel wonden en blaren ontstaan. De zalf bevat een niet-verspreidend herpesvirus dat de huid-

cellen binnendringt en daar een gen tot expressie brengt dat codeert voor het ontbrekende collageen. Door het herhaaldelijk aanbrengen van de zalf, helen de wonden van de patiënten sneller. De therapie geneest de ziekte echter niet.

3.2 ER ZIJN HOGE VERWACHTINGEN MAAR NOG WEINIG LANGETERMIJNGEGEVENS

Door de genezende potentie, hoopvolle berichtgeving en omdat het vaak de laatste of enige behandelmogelijkheid is, zijn de verwachtingen over gentherapieën hooggespannen. In de media wordt regelmatig gerapporteerd over gentherapie als veelbelovende innovatie, onderbouwd door succesverhalen: slechtziende patiënten kunnen na behandeling met Luxturna weer zien, en uitbehandelde kankerpatiënten zijn genezen na behandeling met CAR-T-cellen.^{48,49,50} Voor kinderen met de spierziekte SMA kan behandeling met Zolgensma de progressie van de ziekte sterk doen afnemen, met name wanneer kinderen vroeg worden behandeld. Zo wordt op basis van gegevens uit een fase III klinische studie naar Zolgensma, gesteld dat patiënten met SMA type 1 (de ernstigste vorm) die behandeld zijn voordat ziektesymptomen zichtbaar zijn, een motorische ontwikkeling laten zien die overeenkomstig is met die van gezonde leeftijdsgenoten.⁵¹ Voor andere gentherapieën worden eveneens succesverhalen gerapporteerd. Zo zou Strimvelis de overlevingskansen van jonge patiënten met ernstige gecombineerde immuundeficiëntie (ADA-SCID) aanzienlijk vergroten.⁵² 75 % van de leukemiepatiënten uit een klinische studie is na behandeling met Kymriah na zes maanden in remissie, terwijl 64 % van de patiënten na negen tot twaalf maanden nog in remissie zit.⁵³

Gentherapieën zijn nog maar kort op de markt. Er zijn daarom nog veel onzekerheden over de langetermijneffectiviteit.^{54,55,56,57} Bij gentherapie voor de behandeling van hemofilie blijken grote verschillen in de hoeveelheid ingebrachte stollingsfactor te zijn tussen patiënten. Ook blijkt de hoeveelheid stollingsfactor bij hemofilie A in de loop van de tijd terug te lopen, waardoor een aanvullende behandeling noodzakelijk lijkt. Dit is overigens veel minder het geval bij gentherapie voor hemofilie B.^{58,59} Luxturna, dat een progressieve erfelijke oogziekte die leidt tot blindheid remt, is niet voor elke patiënt even effectief.⁶⁰ Zolgensma (ter behandeling van SMA) lijkt ook na langere termijn een positief effect te hebben, met name na behandeling van presymptomatische kinderen.⁶¹ Maar voor een succesvolle behandeling moeten de patiënten in een zo vroeg mogelijk levensstadium Zolgensma toegediend krijgen.⁶² Bovendien hebben sommige patiënten ook na toediening van Zolgensma nog intensieve zorg, en andere dure medicatie en behandelingen nodig.⁶³ Sinds juni 2022 wordt in Nederland op SMA getest met de hielprik,⁶⁴ waardoor de ziekte vroeg ontdekt kan worden en behandeling gestart kan worden voordat ziektesymptomen optreden. Verwacht wordt dat er hierdoor jaarlijks tien tot twintig kinderen in aanmerking kunnen komen voor behandeling met Zolgensma.⁶⁵

Klinisch onderzoek naar potentiële gentherapieën voor zeldzame ziekten wordt vaak op kleine aantallen patiënten uitgevoerd, waardoor het lastig is uitspraken te doen over de effectiviteit. Ook is het niet vanzelfsprekend dat alle behandelde patiënten dezelfde respons hebben op de gentherapie. Klinische studies naar de behandeling van melanoom met Imlygic lieten zien dat bij 16,3 % van de behandelde patiënten een langdurige respons optrad, waarbij de tumor gedurende zes maanden of langer kleiner werd of verdween.⁶⁶ Hoewel dit een aanzienlijk verschil is ten opzichte van de respons in de onbehandelde controlegroep (2,1 %), zal behandeling voor een deel van de patiënten dus niet de gewenste uitkomst hebben.

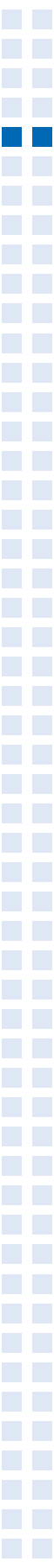
3.3 BEHANDELING MET GENTHERAPIE KAN SOMS LEIDEN TOT ERNSTIGE BIJWERKINGEN

Een gentherapiebehandeling kan soms ernstige bijwerkingen hebben, bijvoorbeeld als gevolg van heftige immuunreacties tegen de gebruikte virale vectoren.⁶⁷ CAR-T-celtherapieën kunnen het cytokine release syndroom (CRS) veroorzaken, een uitgebreide ontstekingsreactie in het lichaam, of neurologische toxiciteit.⁶⁸ Bij een gentherapiebehandeling houden artsen nauwlettend het optreden van bijwerkingen in de gaten en behandelen patiënten indien ze optreden.

Sommige van de bijwerkingen openbaren zich pas na lange(re) tijd. Men name bij therapieën die gebruik maken van virale vectoren die in het genoom van lichaamscellen integreren (lenti- en retrovirale vectoren; zie paragraaf 2.2.1), worden behandelde patiënten langdurig in de gaten gehouden. Er bestaat namelijk de kans dat op de lange termijn andere vormen van kanker kunnen ontstaan als gevolg van deze integratie.⁶⁹ De follow-up van deze patiënten geldt ook voor de producten die al op de markt zijn toegelaten.⁷⁰

Een voorbeeld van een ernstige onbedoelde bijwerking werd halverwege 2023 bekend gemaakt voor Skysona, een therapie voor de behandeling van de stofwisselingsziekte adrenoleuko-dystrofie die al voor 2023 niet meer op de Europese markt beschikbaar was. Al bij de goedkeuring door de FDA was duidelijk dat bij drie jonge patiënten uit de klinische studies een zeldzame beenmergstoorning^d gevonden was na de behandeling.⁷¹ Onlangs bleken er nog twee patiënten uit de klinische studies deze ziekte te hebben.⁷² De periode dat deze bijwerking tot uiting kwam varieerde van enkele maanden tot zeven jaar na toediening van de gentherapie. Het ontstaan van deze ziekte is vermoedelijk geassocieerd met de integratie van de gebruikte virale vector in het genoom en wordt nu verder onderzocht.⁷²

d Myelodysplastisch syndroom (MDS), waarbij de productie van bloedcellen ernstig is verstoord. De ziekte kan zich mild manifesteren, maar kan ook zeer ernstig of dodelijk zijn. De ziekte kan alleen genezen door een stamceltransplantatie.



3.4 VERSCHIL ONDERZOEK EN BEHANDELING BIJ GENTHERAPIE KLEIN

Klinische gentherapiestudies verschillen van de meeste andere klinische studies, omdat in alle fases van het onderzoek patiënten de proefpersonen zijn. Meestal wordt in de eerste fase van het klinische onderzoek de veiligheid van het geneesmiddel of de therapie getest op gezonde proefpersonen, maar bij gentherapiestudies is dit niet mogelijk en zijn patiënten vanaf de eerste fase de proefpersonen. Het is verder bij zeer zeldzame erfelijke ziekten niet ongebruikelijk dat bij een klinische gentherapiestudie al een groot deel van de in Nederland aanwezige patiënten wordt 'behandeld'. Hierdoor is er het risico dat het onderscheid tussen medische behandeling en onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen of behandelingen door elkaar gaat lopen.⁷³

Klinische studies naar experimentele behandelingen of geneesmiddelen kunnen tussentijds worden afgebroken als blijkt dat ze niet effectief zijn of als er ernstige bijwerkingen optreden. Hoewel deelnemende patiënten (of ouders bij kinderen jonger dan twaalf) weten dat het gaat om onderzoek, kan het voortijdig stoppen van de studie leiden tot grote teleurstelling bij patiënten. Dit geldt des te meer bij zeldzame erfelijke ziekten waarbij de deelnemers (of ouders) de betreffende studie als laatste redmiddel ervaren. Dit maakt de noodzaak van voorlichting aan de deelnemende patiënt-proefpersonen bij gentherapiestudies nog relevanter dan bij reguliere klinische studies.



SAMENVATTING EN CONCLUSIE

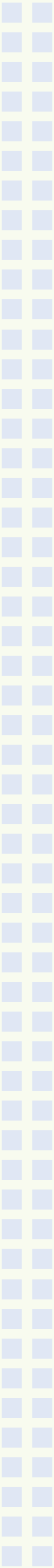
SECTIE I

Gentherapie is een innovatieve behandeling die kan worden ingezet voor de behandeling van vaak zeldzame ziektes die het gevolg zijn van een 'defect' in een enkel gen. Ook bepaalde vormen van kanker kunnen met gentherapie behandeld worden. Voor veel van de patiënten die voor gentherapie in aanmerking komen, is er op dit moment geen behandeloptie. Het is dus niet vreemd dat gentherapie hoge verwachtingen schept.

De definitie van gentherapie is niet eenduidig. In deze signalering wordt onder gentherapie verstaan: toepassingen in mensen "waarbij handelingen uitgevoerd worden met een genetisch gemodificeerd organisme (ggo), of waarbij genetisch gemodificeerde cellen in het menselijk lichaam kunnen ontstaan of waarbij wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal van menselijke cellen". Genetisch gemodificeerde vaccins en de modificatie van geslachtscellen (kiembaanmodificatie) worden in deze signalering buiten beschouwing gelaten.

Technisch gezien zijn er veel verschillende vormen van gentherapie in ontwikkeling: zogenoemde niet-verspreidende virale vectoren, oncolytische virussen, 'naakt' DNA en CRISPR/Cas. Gentherapie kan op verschillende manieren worden toegediend. Bij in vivo toediening ontvangt een patiënt de therapie direct, bijvoorbeeld via een infuus. Bij ex vivo gentherapie worden lichaamscellen buiten het lichaam gemodificeerd, waarna de cellen aan de patiënt worden teruggegeven. De meest voorkomende gentherapieën op de Europese markt zijn in vivo AAV-therapieën en ex vivo gemodificeerde cellen (bijvoorbeeld CAR-T-cellen). Ook kan een onderscheid gemaakt worden tussen de ziekten waarvoor de gentherapieën werken. Enerzijds zijn er behandelingen voor zeer zeldzame erfelijke ziekten, waarbij de patiënten meestal zeer jong zijn. En anderzijds zijn er gentherapieën gericht op bijvoorbeeld verschillende vormen van kanker waarbij het gaat om grotere groepen meestal volwassen patiënten.

De meeste gentherapieën worden eenmalig toegediend. Behandeling met gentherapie wijkt af van andere geneesmiddelen en behandelingen omdat ze meestal onomkeerbaar is. Ook kunnen deelnemers aan klinische studies en hun familie hoge verwachtingen hebben van de resultaten, omdat zij het als laatste redmiddel zien. Vaak moeten klinische studies naar gentherapieën tussentijds worden afgebroken, omdat ze niet effectief blijken te zijn of omdat er ernstige bijwerkingen optreden. Goede voorlichting over het hele traject is dan ook van belang om patiënten en hun familie een realistisch beeld te geven van de mogelijkheden.



Omdat deze behandelingen nieuw zijn, zijn er vaak nog weinig gegevens over de langetermijneffecten van de verschillende gentherapieën. Zo is niet bekend of de werkzaamheid blijvend is en of gentherapie mensen volledig kan genezen. Over bijwerkingen op de lange termijn, die zeer ernstig kunnen zijn, is eveneens weinig bekend. Met het verstrijken van de tijd en het opdoen van meer ervaring met de verschillende vormen van gentherapie zullen de effectiviteit en de eventuele risico's nauwkeuriger in kaart gebracht kunnen worden.



SECTIE II.

MARKTTOELATINGSPROCEDURES, MARKTWERKING EN VERGOEDINGSSYSTEMATIEK



4

MARKTTOELATING EN VERGOEDING IN NEDERLAND

Als het klinische onderzoek naar een gentherapie met succes is afgerond, kan een farmaceutisch bedrijf een marktvergunning aanvragen. Geneesmiddelen die zijn toegelaten op een markt – zoals de Europese of Amerikaanse markt – mogen worden voorgeschreven door artsen en kunnen in aanmerking komen voor een vergoeding binnen nationale zorgstelsels.⁷⁴ Om een markttoelating te verkrijgen, dient een farmaceutisch bedrijf een zogeheten ‘single marketing authorisation’ in bij het Europees Medicijnagentschap (EMA) via de centrale Europese toelatingsprocedure.^{75,76} Via deze procedure wordt een handelsvergunning aangevraagd voor alle EU-lidstaten en voor IJsland, Noorwegen en Liechtenstein.⁷⁶ Gentherapie wordt door het EMA geschaard onder de ‘Advanced Therapy Medicinal Products’ (ATMP’s): medische producten gebaseerd op cellen, genen, weefsels, of een combinatie daarvan.⁷⁷

4.1 EMA BEOORDEELT DE EUROPESE MARKTTOELATING VAN MEDICIJNEN

Bij de gecentraliseerde procedure adviseert het EMA, bij monde van haar ‘Committee for Medicinal Products for Human Use’ (CHMP), de Europese Commissie over toelating van een geneesmiddel op basis van een uitgebreide wetenschappelijke beoordeling van de door de aanvrager aangeleverde gegevens. Voor adviezen over ATMP’s werkt de CHMP samen met de EMA ‘Committee for Advanced Therapies’ (CAT), dat expertise heeft op het gebied van geneesmiddelen waarbij genetische modificatie is toegepast. In het geval van een weesgeneesmiddel (zie paragraaf 5.3) wordt ook samengewerkt met het ‘Committee for Orphan Medicinal products’ (COMP).⁷⁸ Op basis van het advies van het EMA besluit de Europese Commissie over markttoelating.⁷⁵

Voor haar advies verricht het EMA een ‘health technology assessment’. Tijdens dit proces wordt bekeken of een nieuwe ‘health technology’ (gezondheidstechnologie)^e klinisch effectief en veilig is. Het EMA kijkt niet naar de kosten of sociale en ethische aspecten van een geneesmiddel. Een positief advies van het EMA over markttoelating is dus nooit gebaseerd op kostenanalyses, maar alleen op een risico-batenana-

^e Health technology is door de WHO gedefinieerd als de “application of organized knowledge and skills in the form of devices, medicines, vaccines, procedures, and systems developed to solve a health problem and improve quality of lives”.

lyse voor de patiënt, waarbij de gezondheidsbaten worden afgezet tegen de veiligheidsrisico's van de gentherapie. Om dit te doen, vraagt het EMA het farmaceutische bedrijf naar niet-klinische en klinische data over de effectiviteit en veiligheid van de gentherapie. Het gehele proces van markttoelating voor een 'normaal' geneesmiddel duurt ongeveer een jaar.⁷⁹ Voor gentherapieën moet als onderdeel van de procedure ook een milieurisicobeoordeling worden verricht in de zin van Richtlijn 2001/18/EG over de doelbewuste introductie van ggo's in het milieu.⁸⁰ Het EMA adviseert positief over een markttoelating als een medicijn veilig, effectief en van goede kwaliteit is voor gebruik in patiënten.^{81,82}

KADER 4. VOORWAARDELIJKE MARKTTOELATING

Soms kunnen farmaceutische bedrijven besluiten om een voorwaardelijke markttoelating ('conditional marketing authorisation') aan te vragen. De aan te leveren gegevens hoeven dan minder robuust en volledig te zijn.⁸³ Een voorwaardelijke markttoelating is alleen mogelijk als het betreffende geneesmiddel voorziet in een on vervulde medische behoefte en strekt tot de behandeling, preventie of diagnose van ernstig invaliderende of levensbedreigende ziektes. Het moet dan vooraf duidelijk zijn dat het voordeel van de onmiddellijke beschikbaarheid van het geneesmiddel op de markt groter is dan het risico dat verbonden is aan het feit dat nog aanvullende data moeten worden verstrekt. Ook weesgeneesmiddelen kunnen voor een voorwaardelijke markttoelating in aanmerking komen.⁸³ Een voorwaardelijke markttoelating is één jaar geldig en kan jaarlijks worden verlengd.

In nationale health technology assessment-fases blijkt echter dat geneesmiddelen met een voorwaardelijke markttoelating minder snel worden goedgekeurd voor vergoeding via het zorgstelsel.^{84,85,86,87} Als mogelijke oorzaken worden onder meer genoemd dat de voorwaardelijke markttoelating vaker berust op gegevens afkomstig van een alternatieve studieopzet en dat er vaker vraagtekens zijn over het klinische voordeel van het geneesmiddel. Onlangs werd bekend dat 40 % van de dure kankermedicijnen die tussen 1995 en 2020 op de markt zijn gekomen, geen toegevoegde waarde heeft. Medicijnen die via een versnelde markttoelating, zoals de voorwaardelijke markttoelating, waren toegelaten, bleken vaker tot deze categorie te behoren.⁸⁸

Van de gentherapieproducten die op dit moment tot de Europese markt zijn toegelaten, heeft ongeveer de helft een voorwaardelijke markttoelating (zie Appendix A).

4.2 DE LIDSTATEN BEPALEN DE VERGOEDING NA EIGEN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Pas nadat de Europese Commissie heeft besloten om een gentherapieproduct toe te laten, kan de producent het geneesmiddel verkopen op de Europese markt. Op dat moment is het aan afzonderlijke lidstaten om te bepalen welke prijs zij acceptabel vinden en of, en hoe, het product wordt vergoed binnen de afzonderlijke nationale zorgstelsels. Om hier een beslissing over te nemen, vindt er ook op nationaal niveau een health technology assessment plaats. In tegenstelling tot het EMA beoordelen de nationale instanties hierbij ook de kosteneffectiviteit en sociale en ethische aspecten van een geneesmiddel.

Verschillende landen hanteren verschillende benaderingen en methodieken voor de health technology assessment.⁸⁹ Dit leidt ertoe dat, hoewel de Europese Commissie een positief advies heeft gegeven over markttoelating van een geneesmiddel, er toch per lidstaat verschillen bestaan in de toegang die patiënten hebben tot een geneesmiddel.⁹⁰ Zolgensma was in 2020 bijvoorbeeld niet beschikbaar in Nederland maar wel in Hongarije. Dat leidde ertoe dat een Nederlandse patiënt in Hongarije werd behandeld.⁹¹ In het verlengde van de nationale health technology assessment starten meestal ook de onderhandelingen over de prijs tussen het farmaceutische bedrijf en een lidstaat of een groep lidstaten.

Hoewel lidstaten elk afzonderlijk verschillende benaderingen hebben, werken de nationale organen wel samen in een Europees netwerk, EunetHTA21 genaamd, waarin zij pogen tot onderlinge afstemming te komen.⁹² Per 1 januari 2025 geldt bovendien Richtlijn 2021/228 met betrekking tot de health technology assessment, waarin de methoden binnen de Europese Unie (EU) worden geharmoniseerd. Hiermee poogt de Europese Unie discrepanties tussen lidstaten voor wat betreft de toegang van patiënten tot geneesmiddelen te voorkomen.

4.3 ZORGINSTITUUT NEDERLAND SPEELT EEN CENTRALE ROL BIJ VERGOEDING DURE GENEESMIDDELEN

Als reactie op het WRR-rapport over de houdbaarheid van de zorg heeft het kabinet de ambitie om de zorgkosten te remmen overgenomen.^{13,93} Eén van de manieren om grip te houden op de zorgkosten is het huidige beleid op basis waarvan de overheid bepaalt welke zorg wordt vergoed uit het nationale zorgbudget.⁹⁴

Als verwacht wordt dat er hoge kosten of een groot financieel risico zijn verbonden aan het vergoeden van een specialistisch geneesmiddel, zoals gentherapie, kan de Minister van VWS besluiten om het middel tijdelijk buiten het basispakket te laten.⁹⁵

Het Zorginstituut Nederland (ZiN) speelt hierbij een centrale rol en kan een geneesmiddel aanmerken als kandidaat voor de zogenaamde 'sluis voor dure geneesmiddelen'. Een geneesmiddel in de sluis kan pas worden vergoed vanuit het basispakket als het ZiN daarover een positief advies heeft afgegeven, er afspraken zijn gemaakt voor gepast gebruik en er succesvol met de fabrikant over de prijs is onderhandeld.^{96,97} De criteria voor het plaatsen van een geneesmiddel in de sluis zijn wettelijk vastgelegd.⁹⁸

Het ZiN adviseert de minister van VWS op basis van advies van twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) en de Adviescommissie Pakket (ACP).⁹⁸ De WAR onderzoekt de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel en toetst de data over effectiviteit naar de stand van de wetenschap en vergelijkt het met eventuele bestaande behandelingen. De ACP adviseert over de vergoeding van zorg vanuit een breed-maatschappelijk perspectief en streeft daarbij naar de maximale gezondheidswinst voor de gehele bevolking.⁹⁹ Hierbij spelen vier kerncriteria een rol: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid.¹⁰⁰ Deze criteria worden integraal gewogen, waarbij alleen geneesmiddelen die als effectief worden aangemerkt in aanmerking komen voor vergoeding. In de praktijk betekent dit dat er gekeken wordt naar het wetenschappelijke bewijs voor de effectiviteit van de behandeling, de ernst van de ziekte en de kosten van de behandeling in verhouding tot de gezondheidswinst die het oplevert, de zogeheten 'Quality-Adjusted Life Years' (QALY's). De impact van de kosten op het totale zorgbudget, de betaalbaarheid van de behandelkosten voor een individuele patiënt, en de beoordeling of vergoeding vanuit het zorgbudget te realiseren is worden ook in de analyse meegenomen.^{100,101} Het definitieve besluit of een geneesmiddel wordt opgenomen in het basispakket ligt bij de minister van VWS.

Het ZiN drukt het effect van behandelingen uit in het aantal gewonnen QALY's, een gestandaardiseerde maat waarbij één QALY staat voor een jaar leven in volledige gezondheid.¹⁰² Het ZiN heeft daarbij vastgesteld wat een QALY mag kosten, waarbij wel onderscheid wordt gemaakt tussen drie categorieën van ziektelast. Voor deze drie categorieën, die lopen van laag tot hoog, zijn de maximale meerkosten respectievelijk € 20.000, 50.000 en 80.000 per gewonnen QALY.¹⁰²

Het ZiN kan adviseren om een geneesmiddel alleen onder bepaalde voorwaarden te vergoeden, zoals is gebeurd bij het gentherapieproduct Zolgensma voor SMA. Het ZiN adviseerde in 2021 om het middel, met een initiële prijs van € 1,9 miljoen, alleen te vergoeden na onderhandelingen met de fabrikant over de prijs. Deze onderhandelingen zouden moeten leiden tot een prijsverlaging van ongeveer 50 % en afspraken over een prestatie-afhankelijke betaling (ook wel 'pay-for-performance' genoemd), mede gezien de onzekere langetermijneffecten van het middel.¹⁰³ In samenwerking met België en Ierland is er vanuit de Nederlandse overheid vervolgens een akkoord over de prijs bereikt met de fabrikant.¹⁰⁴ De hoogte van de afgesproken prijs is niet bekend gemaakt.

4.4 SOLIDARITEIT EN RECHTVAARDIGHEID SPELEN EEN ROL BIJ DE PAKKETBEOORDELING

Solidariteit en rechtvaardigheid spelen een rol bij de beoordeling door het ZiN of een geneesmiddel of behandeling in het basispakket moet worden opgenomen. De ACP, die het ZiN adviseert over de maatschappelijke aspecten van deze toetsing, beoogt nadrukkelijk aan te sluiten op de in de samenleving levende opvattingen over een rechtvaardige verdeling.¹⁰⁵ Opvattingen in de samenleving over wat een rechtvaardige verdeling is, zijn aan verandering onderhevig, zodat het formuleren van toetsingscriteria een voortdurend proces is dat nooit af is.

De vraag wat een rechtvaardige verdeling is van het in totaal beschikbare budget, kan zowel op procedureel niveau (procedurele rechtvaardigheid) als inhoudelijk (verdelende rechtvaardigheid) worden benaderd.^{100,106} Bij procedurele rechtvaardigheid wordt een bepaalde verdeling als eerlijk beschouwd wanneer keuzes worden gemaakt volgens vooraf vastgelegde, eerlijke procedures. Daarbij hoort bijvoorbeeld transparantie over de wijze waarop keuzes tot stand komen en de gevallen waarin eventuele uitzonderingen kunnen worden gemaakt. Procedurele rechtvaardigheid vereist ook inspraak en instemming van burgers. Dit kan de acceptatie van moeilijke keuzes, waarbij er altijd iemand nadeel lijdt door de te maken keuze, vergroten.¹⁰⁷

Principes van verdelende rechtvaardigheid geven de overheid criteria voor het maken van een afweging tussen relevante waarden. De overheid moet daarbij verantwoorden welke principes ze hanteert om het beschikbare budget eerlijk te verdelen. Verschillende principes leggen de nadruk op verschillende waarden. Principes die gericht zijn op maximale gezondheidswinst leiden bijvoorbeeld tot andere keuzes dan egalitaire principes, die de nadruk leggen op het voorkomen van ongelijkheid. Ook combinaties zijn denkbaar.

Wat als een maatschappelijk rechtvaardige verdeling wordt beschouwd, wordt in de pakketbeoordeling door het ZiN zoveel mogelijk gekwantificeerd, met QALY als uitgangspunt. Bij het besluit over toelating van dure gentherapieën spelen de rechtvaardigheidsprincipes 'absolute shortfall', 'proportionate shortfall' en 'fair innings' een belangrijke rol. Bij absolute shortfall wordt prioriteit gegeven aan mensen met de slechtste gezondheidsverwachting, waarbij een groter absoluut verlies aan levensjaren zwaarder weegt. De proportionate shortfall-benadering geeft prioriteit aan mensen met de slechtste gezondheidsverwachting, waarbij een groter relatief verlies van levensjaren zwaarder weegt. In deze benadering wordt relatief weinig belang gehecht aan de leeftijd van mensen. Bij fair innings is het uitgangspunt dat ieder mens dezelfde kans moet hebben op een even lang leven in even goede gezondheid. Hierdoor wordt prioriteit gegeven aan gezondheidswinst voor jongeren. Hoe jonger iemand is, hoe minder QALY's die persoon immers heeft genoten. Het ZiN hanteert in beginsel de proportionate shortfall-benadering. De ACP heeft het ZiN geadviseerd

om bij de pakketbeoordeling ook te berekenen hoe hoog de ziektelast wordt bij toepassing van de 'absolute shortfall' en 'fair innings' principes.¹⁰⁵ In deze benaderingen speelt de leeftijd van personen wel een rol bij de behoordeling van de hoogte van de ziektelast.

4.5 VERGOEDINGSAFSPRAKEN BIJ WEESGENEESMIDDELEN

Bij weesgeneesmiddelen (zie paragraaf 5.3) is de onderbouwing van de werkzaamheid van een geneesmiddel vaak beperkt, omdat er maar een kleine groep patiënten is waarbij de behandeling kan worden getest. Mede daarom kan het zijn dat de berekende kosteneffectiviteit van een weesgeneesmiddel ongunstig is. In een dergelijk geval kan er toch besloten worden om de behandeling te vergoeden, bijvoorbeeld omdat de behandeling het enige geneesmiddel is voor een bepaalde patiëntengroep en er vertrouwen is dat de kosteneffectiviteit verbetert naarmate het middel vaker wordt toegepast.¹⁰⁸

Als er besloten wordt een weesgeneesmiddel in dit geval toch te vergoeden, wordt er een zogenaamd weesgeneesmiddelenarrangement afgesloten. Dit zijn afspraken met de beroepsgroep die de behandeling voorschrijft, waarin onder andere wordt afgesproken om gegevens over de werkzaamheid van het geneesmiddel te verzamelen en te stoppen met het geven van een behandeling als blijkt dat het niet (voldoende) werkt. Er is bijvoorbeeld een weesgeneesmiddelenarrangement opgezet voor de gentherapie Luxturna.¹⁰⁹

4.6 VRIJWEL ALLE HUIDIGE GENTHERAPIEPRODUCTEN WORDEN IN NEDERLAND VERGOED, OF ZITTEN IN SLUIS

In de tabel in Appendix A is voor de gentherapieproducten op de Europese markt aangegeven of ze via het Nederlandse zorgstelsel worden vergoed. Vrijwel alle middelen zijn na een beoordeling via de sluisprocedure voor vergoeding uit het zorgstelsel toegelaten, of bevinden zich nog in de sluisprocedure. Voor een paar gentherapieën zijn aparte afspraken gemaakt omdat de te behandelen ziekte zo zeldzaam is dat er slechts incidenteel een patiënt voor de therapie in aanmerking komt. Over acht gentherapieën is minimaal éénmaal door het ZiN geadviseerd. De uiteindelijk beslissing of een middel uit het nationale zorgstelsel wordt vergoed, ligt bij de minister van VWS, en is mede afhankelijk van de uitkomsten van de onderhandelingen met de fabrikanten.

Een rapport van onderzoeksbureau Equalis uitgevoerd in opdracht van het ZiN laat zien dat er door de sluisprocedure veel geld wordt bespaard, omdat er kritisch beke-

ken wordt welke patiënten in aanmerking komen voor het geneesmiddel en door de onderhandelingen met de fabrikanten. Dit geld is daarmee beschikbaar voor andere medisch-specialistische zorg in de ziekenhuizen.^{f,110} De keerzijde van de sluisprocedure is dat geneesmiddelen niet meteen, of uiteindelijk misschien zelfs helemaal niet voor patiënten in Nederland beschikbaar komen. Het kan vele maanden tot ruim anderhalf jaar^g duren voor een advies van het ZiN is gepubliceerd en de uiteindelijke onderhandelingen zijn afgerond.¹¹¹

Volgens het ZiN wegen de voordelen op tegen de nadelen en levert de sluisprocedure uiteindelijk gezondheidswinst op.¹¹⁰ Andere partijen plaatsen kanttekeningen bij de sluisprocedure. Daarbij wijst men op de duur van de procedure en dat de sluisprocedure ingrijpt op de marktverhoudingen: de onderhandelingen vinden plaats tussen VWS en de fabrikanten terwijl de zorgverzekeraars en ziekenhuizen geen rol spelen.¹¹² Ook wordt gesteld dat het de vraag is of de kostenbesparing voor de collectieve gezondheidszorg altijd opweegt tegen het leed van patiënten die door de sluisprocedure langer moeten wachten op een voor hen noodzakelijke therapie. Vooral bij zeldzame ziekten kost het relatief veel tijd om de gegevens te verzamelen die nodig zijn om de kosteneffectiviteit te bepalen.^{112,113}

f Het toedienen van gentherapieën gebeurt vrijwel altijd in een ziekenhuis, en valt daarmee onder de intramurale zorg. De kosten die ermee gepaard gaan worden gerekend tot de medisch-specialistische kosten.

g In 2020 duurde de sluisprocedure gemiddeld 17 maanden.



5

MARKTEXCLUSIVITEIT IS EEN BELANGRIJK INSTRUMENT VOOR HET BEPALEN VAN DE PRIJS

De hoogte van de prijzen van gentherapieën wordt, net als bij alle geneesmiddelen, mede bepaald door de ruimte die een bedrijf heeft om prijzen voor geneesmiddelen te bepalen. Exclusieve toegang tot de markt is een belangrijk instrument om invloed uit te oefenen op de hoogte van de prijs van een geneesmiddel. Voor nieuwe gentherapieën zijn er drie verschillende regimes die elk voor een verschillende periode marktexclusiviteit kunnen verlenen. Marktexclusiviteit kan volgen uit de toelating van een innovatieve stof tot de Europese markt, uit octrooibescherming en uit een wees-geneesmiddelenstatus.

Dit hoofdstuk stipt daarom aan hoe octrooien op geneesmiddelen werken. Daarnaast gaat dit hoofdstuk in op de Europese weesgeneesmiddelenregelgeving en komt aan bod welke mogelijkheden farmaceuten hebben om exclusieve toegang tot de markt voor een geneesmiddel te verlengen.



5.1 HANDELSVERGUNNING GEEFT TOT ELF JAAR MARKTBESCHERMING BINNEN DE EU

Het verkrijgen van een handelsvergunning van het EMA voor een gentherapie brengt marktexclusiviteit mee. De handelsvergunning geeft vanaf het moment van verlening gedurende acht jaar bescherming van de gegevens die moeten worden aangeleverd voor de vergunning (data-exclusiviteit) en gedurende maximaal elf jaar het exclusieve recht tot het in de handel brengen van de betreffende therapie.^h Andere partijen dan de aanvrager van de vergunning mogen de (preklinische en klinische) gegevens die voor de vergunning moeten worden aangeleverd niet zelf gebruiken bij de aanvraag van een handelsvergunning. Deze bescherming wordt per stof die tot de markt is toegelaten, slechts eenmaal verleend.

^h Artikel 14, lid 11 van Verordening (EG) nr. 726/2004. De handelsexclusiviteit duurt tien jaar, maar kan worden verlengd tot maximaal elf jaar als aan de farmaceut een nieuwe handelsvergunning wordt verleend voor één of meer nieuwe therapeutische indicaties die een aanzienlijk klinisch voordeel opleveren vergeleken met bestaande therapieën.

5.2 OCTROOIEN LEVEREN EXCLUSIEVE TOEGANG TOT DE MARKT

Een farmaceutisch bedrijf kan in een vroeg stadium van het ontwikkelproces van een nieuw geneesmiddel kiezen om een octrooi aan te vragen. In Europa wordt het octrooirecht hoofdzakelijk geregeld door het Europees Octrooi­verdrag (EOV), een multilateraal verdrag tussen achtentertig Europese landen. In Nederland is het EOV geïmplementeerd in de Rijksoctrooiwet (Row) 1995. Sinds 1 juni 2023 is in de EU het Unitair Octrooi van kracht, dat het mogelijk maakt om met één aanvraag octrooi te verkrijgen voor uitvindingen in zeventien Europese lidstaten.¹¹⁴

5.2.1 Omvang en voorwaarden octrooibescherming

De rechthebbende op een Europees octrooi heeft vanaf het aanvragen van het octrooi gedurende twintig jaar het alleenrecht om het medicijn voor die specifieke toepassing of aandoening in de handel te brengen.^{115,116} Voor geneesmiddelen is daarna aanvullende bescherming mogelijk voor maximaal vijf jaar.^{i,j,117}

Eén van de voorwaarden voor een octrooi op een geneesmiddel is dat de farmaceut aannemelijk maakt dat een stof werkt voor de behandeling van ziekte of een aandoening. Een octrooi kan worden verleend voor een werkzame stof of een werkwijze.¹¹⁸ Het wordt aangevraagd op basis van de toepassing die een geneesmiddel heeft (gebruiksoctrooi). Dit heet ook wel een medische indicatie.¹¹⁹ Octrooien mogen volgens het EOV wel rusten op stoffen met een bepaalde werkzaamheid, maar expliciet niet op een wijze van behandelen.^{119,120} Dit roept daarom de vraag op of octrooien op sommige gentherapieën wel mogelijk zijn. CAR-T-cellen bijvoorbeeld: de gedachte is dat het daar niet over een stof gaat die octrooieerbaar is binnen het regime van de EOV, maar om gemodificeerde T-cellen van de patiënt.¹²¹ Hierover bestaat nog geen duidelijkheid, maar er zijn wel veel octrooien aangevraagd voor CAR-T cellen in de landen die partij zijn bij het EOV.¹²²

5.2.2 Marktexclusiviteit kan behouden worden door uitbreiding medische indicatie

Zodra de octrooien op een geneesmiddel aflopen, bestaat er een prikkel voor farmaceuten om de marktexclusiviteit over het geneesmiddel te behouden.¹²³ Binnen het

i De precieze termijn van de aanvullende bescherming wordt vastgesteld met behulp van de berekeningsformule uit art. 13 Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (PB L 152 van 16 juni 2009). Op grond van art. 36 lid 1 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 inzake geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik is daar bovenop nog zes maanden extra pediatrische verlenging mogelijk, behalve bij geneesmiddelen die de status hebben van weesgeneesmiddel. Door octrooi beschermde weesgeneesmiddelen krijgen op grond van artikel 37 van de Pediatrische Verordening een verlenging van de in artikel 8 van de Weesgeneesmiddelenverordening voorziene marktexclusiviteit van 10 jaar naar 12 jaar.

j Het aanvullend beschermingscertificaat (ABC) dat voorziet in maximaal vijf jaar extra bescherming wordt alleen verleend indien de betreffende stof voor de eerste keer geoctrooieerd wordt.

EOV is dit mogelijk voor een stof die al bestaat, maar waarvan de medische toepassing nieuw is.¹²⁴ Bij een tweede geïctrooide indicatie wordt voor een medische toepassing van een stof waarop reeds een octrooi rust een volgend octrooi aangevraagd.¹²⁵ Zo kunnen bijvoorbeeld een nieuwe toedieningsvorm van een geneesmiddel, een veranderde formulering of dosis geïctrooied worden als tweede of volgende medische indicatie om de termijn van octrooibeschermt voor een bepaald geneesmiddel te verlengen. Het geheel van strategieën om octrooibeschermt zo lang mogelijk te verlengen, wordt ook wel 'evergreening' genoemd.^{123, 126, 127}

Onder het EOV werden tussen 2017 en 2021 meer dan 1500 octrooien aangevraagd voor reeds bestaande maar licht aangepaste medicijnen.^{128, 129} Door het verlengen van het octrooi kan het moment waarop er weer concurrentie ontstaat op de markt worden uitgesteld. Dit houdt bestaande prijzen in stand en belemmert mogelijk innovatie.

5.3 HET MERENDEEL VAN DE GENTHERAPIËN HEEFT EEN WEESGENEESMIDDELENSTATUS

Een andere manier om marktexclusiviteit te bereiken is het verkrijgen van een weesgeneesmiddelenstatus. Weesgeneesmiddelenregelgeving is bedoeld om de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor zeldzame ziekten te stimuleren. Ook in de VS en bijvoorbeeld Japan kan een weesgeneesmiddelenstatus worden verkregen.¹³⁰ Gentherapieën richten zich vaak op zeldzame (mono)genetische aandoeningen of kankervormen, waardoor er relatief weinig patiënten per gentherapie behandeld kunnen worden. Het merendeel van de huidige beschikbare gentherapieën, heeft een markttoelating op basis van een weesgeneesmiddelenstatus (zie Appendix A).¹³¹

Een weesgeneesmiddelenstatus geeft in de EU een marktexclusiviteit voor een periode van tien jaar.^{k, 132, 133} Bij het aanvragen van de weesgeneesmiddelenstatus wordt door het EMA (wetenschappelijk) advies gegeven aan de ontwikkelaar over de beste manier om de benodigde gegevens te verzamelen voor een markttoelating.¹³³ Het is mogelijk dat geneesmiddelen met een weesgeneesmiddelenstatus een voorwaardelijke markttoelating ('Conditional Market Authorisation' (CMA)) krijgen toegekend, waardoor de volledige wetenschappelijke data over de veiligheid en effectiviteit van het middel na de voorwaardelijke marktvergunning kan worden aangeleverd (zie Kader 4). Hierdoor is het middel sneller commercieel beschikbaar.⁸³ Met name de marktexclusiviteit van tien jaar of langer maakt dat ontwikkeling van weesgeneesmiddelen een rendabele economische strategie is voor farmaceutische bedrijven.^{133, 133, 134}

k Er is daarna nog twee jaar 'pediatrische verlenging' mogelijk op grond van artikel 37 van de Pediatrische Verordening.

KADER 5. CRITERIA VOOR EEN WEESGENEESMIDDELENSTATUS

In Verordening (EC) Nr. 141/2000 inzake weesgeneesmiddelen staat dat een geneesmiddel in aanmerking komt voor weesgeneesmiddelenstatus als het aan de volgende criteria voldoet:

- a. Het betrokken geneesmiddel is bedoeld voor de diagnose, behandeling of preventie van een levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoening waaraan óf maximaal 5 per 10.000 personen aan lijden, óf waarvan het onwaarschijnlijk is dat zonder stimulerende maatregelen de opbrengst uit de afzet van het geneesmiddel toereikend zijn om de noodzakelijke investering te rechtvaardigen;
- b. Er bestaat geen bevredigende, toegelaten methode voor de diagnose, preventie of behandeling van de betrokken aandoening, of, indien een dergelijke methode wel bestaat, hebben patiënten aanzienlijk baat bij het (nieuwe) geneesmiddel.

5.3.1 Kleinere patientengroepen door 'personalized medicine'

Mede door de verkregen inzichten in de genetische achtergronden worden ziekten, waaronder kanker maar ook bèta-thalassemie,¹³⁵ steeds vaker opgedeeld in kleinere subgroepen of categorieën. Behandelingen, waaronder gentherapieën en medicijnen, kunnen ook worden afgestemd op het genetische profiel van de patiënt. Deze trend van 'personalized medicine' brengt op zichzelf grote voordelen met zich mee doordat een behandeling specifiek op patiënten kan worden toegesneden. Doordat ziekten opgedeeld worden in kleinere (sub)groepen, is echter ook de mogelijkheid van 'sub-setting' (ook wel 'salami-slicing' genoemd) ontstaan: middelen kunnen een weesgeneesmiddelenstatus verkrijgen door ze te registreren voor een kleine subgroep, terwijl ze in werkelijkheid effectief zijn voor een grotere groep patiënten.^{136,137,138} Het opdelen van patiënten in kleinere groepen kan ook leiden tot 'indication stacking' wanneer een weesgeneesmiddel wordt geautoriseerd voor twee of meer medische indicaties. Die indicaties kunnen elkaar overlappen, maar voor elk product kan marktexclusiviteit worden verkregen. Naar schatting 17 % van de op de Europese markt toegelaten weesgeneesmiddelen heeft een indicatie-stapeling.¹³⁷

5.3.2 Toename van aantal weesgeneesmiddelen

De weesgeneesmiddelenregelgeving kan als zeer succesvol worden beschouwd.^{139,140,141,142} Sinds de invoering van de weesgeneesmiddelenregelgeving is het aantal onderzoeken naar de behandeling van weesziekten en het aantal goedgekeurde weesgeneesmiddelen sterk toegenomen.^{143,144} Het aantal weesgeneesmiddelen op de Europese markt is

gestegen van 15 tot 70 in 2000^l tot bijna 200 in 2022.¹⁴⁵ Anderzijds worden als negatief bijeffect van de regelgeving genoemd dat de fabrikanten investeren in weesgeneesmiddelen ten koste van overige geneesmiddelen. Ook wordt genoemd dat geneesmiddelen als weesgeneesmiddel op de markt worden gebracht, terwijl ze eigenlijk geen weesgeneesmiddel zijn (bijvoorbeeld door 'sub-setting').¹⁴⁶

Artikel 8.2 van de Weesgeneesmiddelenverordening biedt EU-lidstaten de mogelijkheid om de marktexclusiviteit van een weesgeneesmiddel van tien jaar naar zes jaar terug te brengen indien aan het einde van het vijfde jaar wordt vastgesteld dat het betreffende geneesmiddel niet meer aan de criteria voor de toekenning van weesgeneesmiddelenstatus voldoet, omdat "uit de beschikbare gegevens blijkt dat het geneesmiddel dermate rendabel is dat handhaving van de exclusiviteit op de markt niet langer gerechtvaardigd is".¹³¹ Als een beroep wordt gedaan op artikel 8.2, verricht het EMA een nieuwe beoordeling.¹⁴⁷ Deze bepaling is echter nog nooit ingezet. De reden die hiervoor wordt genoemd is de angst dat dit de farmaceutische industrie zou ontmoedigen om te investeren in de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen.¹⁴⁸

5.3.3 Voorstel herziening weesgeneesmiddelenregelgeving

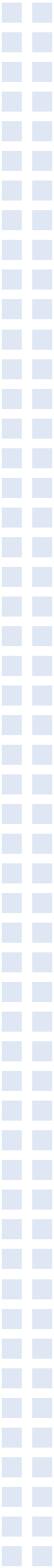
In april 2023 is een voorstel gepubliceerd voor de vernieuwing van de Europese geneesmiddelenwetgeving.¹⁴⁹ Het streven is dat met de voorgestelde wijziging de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in Europa gestimuleerd zal worden en dat geneesmiddelen in de gehele Europese Unie voor iedereen beschikbaar zullen zijn. In het voorstel wordt de definitie van een weesgeneesmiddel niet veranderd, maar wordt wel een scherpere invulling gegeven van de criteria. Zo zijn onder andere bepalingen opgenomen die de termijn van marktexclusiviteit voor weesgeneesmiddelen verkorten en die het voor concurrerende bedrijven mogelijk maken om de aanvraag voor markttoelating te starten voordat de termijn van marktexclusiviteit is afgelopen. Het doel is onder meer dat generieke geneesmiddelen en 'biosimilars'^m sneller de markt bereiken.

5.4 SLOTOPMERKINGEN

De verschillende regimes voor marktexclusiviteit maken het lastig te voorspellen hoe lang een farmaceutisch bedrijf precies het exclusieve recht heeft om een bepaalde

^l Het precieze getal is afhankelijk van de gebruikte definitie van een weesgeneesmiddel en hangt samen met het moment waarop de betreffende weesgeneesmiddelen in één of meerdere lidstaten op de markt verkrijgbaar waren. (De Jongh et al. (2019). Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation. Technopolis https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation_study_final-report_en_0.pdf)

^m Een biosimilar is een biologisch medicijn dat erg lijkt op het originele medicijn. Het originele biologische medicijn wordt het referentiemedicijn genoemd. Zodra het referentiemedicijn een aantal jaren op de markt is, mogen andere fabrikanten dit namaken. Omdat biologische medicijnen gemaakt worden door een levend organisme, zijn deze nooit helemaal hetzelfde. De werking en veiligheid van een biosimilar komt overeen met het referentiemedicijn. (<https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars>)



werkzame stof op de Europese markt te brengen. Voor gentherapieën is in ieder geval duidelijk dat een bedrijf gedurende lange tijd bescherming heeft voor zijn geneesmiddel: de feitelijke periode van marktexclusiviteit in Nederland is, na afronding van de procedure van octrooiaanvraag, verdere ontwikkeling van het geneesmiddel en de markttoelatingsprocedure bij het EMA, nog gemiddeld 11,3 jaar.¹⁵⁰

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

SECTIE II

Voor het op de markt brengen van een gentherapie in de EU is toestemming nodig. Markttoelating verloopt via het Europees Medicijnagentschap (EMA), waarna de Europese Commissie de daadwerkelijke toestemming voor markttoelating verleent.

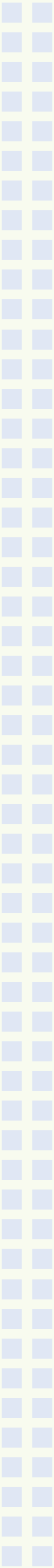
Marktexclusiviteit geeft farmaceuten een belangrijk instrument in handen om invloed uit te oefenen op de hoogte van de prijs van een geneesmiddel. Marktexclusiviteit kan via drie sporen worden gerealiseerd: door het verkrijgen van een handelsvergunning, door octrooien en door het verkrijgen van een weesgeneesmiddelenstatus, elk met een verschillende duur. Per medische indicatie heeft een fabrikant na markttoelating gemiddeld 11,3 jaar exclusieve toegang tot de Nederlandse-markt.

Er zijn meerdere manieren waarop bedrijven de marktexclusiviteit verder kunnen verlengen. Zo kan er een octrooi voor een tweede of volgende medische indicatie worden aangevraagd. Veel gentherapieën hebben een weesgeneesmiddelenstatus, omdat ze gericht zijn tegen een zeldzame ziekte. Voor een aantal gentherapieën zijn indicatie-uitbreidingen aangevraagd.

Door toegenomen wetenschappelijke inzichten is van steeds meer ziekten de genetische basis bekend. Dit maakt het mogelijk om medicijnen specifiek op personen af te stemmen ('personalized medicine'). Hierdoor is het mogelijk om een weesgeneesmiddelenstatus aan te vragen voor een kleine subgroep, ook als geneesmiddelen in werkelijkheid effectief zijn voor een grotere groep patiënten.

Tijdens de procedure voor markttoelating beoordeelt het EMA de klinische effectiviteit en veiligheid van de geneesmiddelen voor de patiënt. Na markttoelating voeren de verschillende lidstaten ook een 'health technology assessment' uit waarin men, in tegenstelling tot het EMA, ook de kosteneffectiviteit en sociale en ethische aspecten van het nieuwe geneesmiddel meeneemt. De uitkomsten van deze nationale beoordeling zijn van invloed op de beslissing of het medicijn zal worden vergoed in de betreffende lidstaten. Het is dus niet vanzelfsprekend dat een nieuwe gentherapie na markttoelating daadwerkelijk beschikbaar is in elke lidstaat.

In Nederland speelt het Zorginstituut Nederland (ZiN) een centrale rol in de beoordeling of dure geneesmiddelen zoals gentherapieën via de basisverzekering worden vergoed. Dure geneesmiddelen worden eerst in de zogenoemde sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. In de sluisprocedure adviseert het ZiN over de (kosten)effectiviteit van het geneesmiddel en of (en onder welke voorwaarden) het geneesmiddel voor



vergoeding in aanmerking zou kunnen komen. Geneesmiddelen in de sluis worden pas toegelaten tot de basisverzekering als er afspraken zijn gemaakt over gepast gebruik en nadat succesvol is onderhandeld met de fabrikant over de prijs. Het definitieve besluit of een geneesmiddel wordt opgenomen in het basispakket ligt bij de minister van VWS.

In de afgelopen jaren heeft de sluisprocedure de vraagprijs van een aantal gentherapieën flink teruggedrongen. Door de sluisprocedure zijn dure gentherapieën echter ook later beschikbaar voor de patiënt. Op dit moment worden vrijwel alle beschikbare gentherapieproducten vergoed via de basisverzekering, of zitten ze in de sluisprocedure.



SECTIE III.

GENTHERAPIE IN 2032: AANTALLEN EN KOSTEN

6

PRIJSSTELLING GENTHERAPIEËN

De kosten van de gentherapietoepassingen die op dit moment op de markt zijn, kunnen oplopen tot enkele miljoenen euro's per behandeling. Dit roept vragen op over de wijze waarop de prijs tot stand komt. Terwijl de farmaceutische industrie wijst op de hoge kosten voor de ontwikkeling van geneesmiddelen, wijzen critici op de vaak hoge winsten die behaald worden en stellen dat bedrijven te hoge prijzen rekenen (overcharging strategieⁿ).¹⁰ De kritiek op hoge vraagprijzen wordt versterkt doordat er publiek geld in de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen, zoals gentherapie, wordt geïnvesteerd.^{151,152}

In dit hoofdstuk worden de elementen besproken die een rol spelen bij de prijsbepaling van deze gentherapieproducten door farmaceutische bedrijven. Daarnaast wordt ingegaan op een aantal verschillende modellen die gebruikt kunnen worden om de prijs van een nieuw geneesmiddel te bepalen.

6.1 PRIJZEN VOOR GENTHERAPIEËN LIJKEN MEDE BEPAALD DOOR AANTALLEN PATIËNTEN

Er zijn 15 gentherapieën toegelaten op de Europese markt en verschillende bevinden zich in het toelatingsproces (mei 2024, zie Tabel 1). De vraagprijzen variëren van € 320.000 tot enkele miljoenen euro's per behandeling.

Tabel 1: Vraagprijzen van in de EU toegelaten en bijna toegelaten gentherapieën

Gentherapie	Prijs per patiënt	Aantal patiënten per jaar	Ziekte(n)
Hemgenix	€ 3.500.000	4	Hemofilie B (bloedziekte)
Beqvez	€ 3.500.000	4	Hemofilie B (bloedziekte)
Upstaza	€ 3.250.000 ⁿ	1	Aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC) deficiëntie (neurologische aandoening)
Libmeldy	€ 2.875.000	5	Metachromatische leukodystrofie (MLD) (stofwisselingsziekte)

n In de 'overcharging' prijsstrategie van Kotler betaalt de consument meer dan het product of de dienst waard is. Deze strategie wordt vaak toegepast wanneer het aanbod (tijdelijk) schaars is of het product met spoed moet worden uitgevoerd of geleverd.³²¹

o Bij de Horizonscan wordt de prijs van Upstaza op enkele miljoenen geschat. De prijs voor Upstaza bedraagt in de VS \$3,6 miljoen. (<https://www.fdanews.com/articles/211636-nice-recommends-upstaza-for-rare-genetic-disorder>)

Roctavian	€ 2.435.192	3	Hemofilie A (bloedziekte)
Zolgensma	€ 1.900.000	15	Spinale musculaire atrofie (SMA) (spierziekte)
Casgevy	€ 1.840.000	37	Sikkelcelziekte en bèta-thalassemie (bloedziektes)
Strimvelis	€ 594.000	1	Severe combined immunodeficiency veroorzaakt door 'adenosine deaminase deficiëntie' (ADA-SCID) (immuunstoornis)
Vyjuvek	€ 587.000	146	Dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) (huidziekte)
Luxturna	€ 517.500 ^p	2	Erfelijke retinitis pigmentosa (oogaandoening)
Carvykti	€ 420.000	458	Multipel myeloom (bloedkanker)
Breyanzi	€ 390.504	600	Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DGBL), primair mediastinaal grootcellig B-cel-lymfoom (PMBL), en graad 3b folliculair lymfoom (FL3B) (bloedkankers)
Yescarta	€ 327.000	262	Folliculair lymfoom, diffuus grootcellig B-cel lymfoom, primair mediastinaal grootcellig B-cel-lymfoom (bloedkankers)
Tecartus	€ 327.000	71	Mantelcellymfoom (MCL) en acute lymfatische leukemie (ALL) (bloedkankers)
Abecma	€ 325.000	584 ^q	Multipel myeloom (ziekte van Kahler) (bloedkanker)
Kymriah	€ 320.000	605	Acute lymfatische leukemie (ALL), diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) en folliculair lymfoom (FL) (bloedkankers)
Imlygic	€ 18.664	1085	Melanoom (huidkanker)

De huidige toegelaten gentherapieën zijn overwegend voor kleine aantallen patiënten. Zelfs voor het product met de grootste patiëntengroep, het oncolytische virus Imlygic, gaat het in Nederland om slechts 1.000 patiënten per jaar. Dat betekent dat de afzetmarkt voor gentherapie klein is, en dat de gemaakte kosten ook over lage aantallen verkochte producten moeten worden terugverdiend.

Er lijkt een verband te zijn tussen de vraagprijs^r van een gentherapiebehandeling en grootte van de patiëntenpopulatie. In Figuur 2A wordt dit geïllustreerd door de gemiddelde vraagprijs van de gentherapieën voor een kleine patiëntengroep te vergelijken met de therapieën voor grotere patiëntengroepen. De gemiddelde vraagprijs

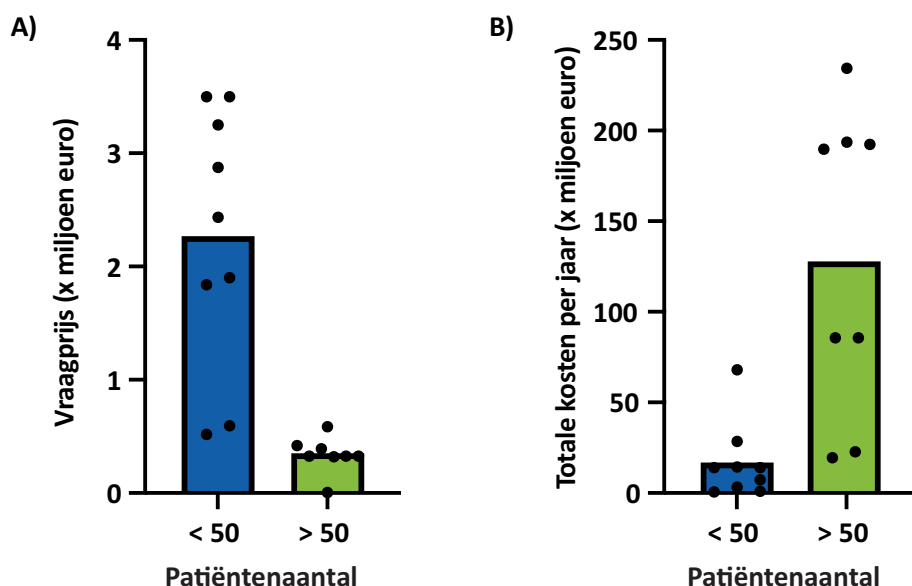
p Hierbij wordt uitgegaan van het gemiddelde van de jaarlijkse kosten die per patiënt gemaakt zijn, zoals vermeld op gipdata.bank.nl.

q De maximale patiëntengroep per jaar voor Abecma is afkomstig uit het sluisadvies over Abecma van januari 2024.

r Zie Appendix A; de vraagprijs is niet hetzelfde als de uiteindelijke prijs die bepaald wordt door de uitkomst van onderhandelingen tussen de overheid en de fabrikant. De uitkomsten van de onderhandelingen wordt niet bekend gemaakt.

van de producten voor minder dan 50 patiënten per jaar is hoger en kent een grotere spreiding dan de gemiddelde prijs van de therapieën voor een grotere doelgroep.

De totale verwachte uitgaven aan gentherapie per jaar zijn echter voor de tweede groep juist veel hoger (Figuur 2B). Hoewel de kosten per behandeling met deze therapieën lager zijn, worden de totale uitgaven opgedreven doordat grotere aantallen patiënten kunnen worden behandeld.



Figuur 2. A. Verband tussen de vraagprijs en de grootte van de patiëntenpopulatie (kleiner of groter dan 50). B. Totale jaarlijkse uitgaven per jaar aan gentherapie. Kolommen zijn de gemiddelden, vraagprijzen van de middelen zijn weergegeven als stippen. Voor Imlygic en Vyjuvek zijn de verwachte jaarlijkse kosten per patiënt gebruikt. Voor de figuur zijn de gegevens uit Appendix A gebruikt.

6.2 DE KOSTEN VOOR DE ONTWIKKELING VAN EEN GENTHERAPIE

Farmaceutische bedrijven geven weinig tot geen inzicht in de kosten voor de ontwikkeling en het op de markt brengen van een medicijn. Voor de hoge prijzen van gentherapieën wijzen ze op hoge ontwikkel- en productiekosten,¹⁵² de lage aantallen patiënten, en het grote aantal geneesmiddelen dat nooit op de markt verschijnt, omdat ze niet effectief of veilig genoeg blijken te zijn. Hieronder zal ingegaan worden op de verschil-

lende aspecten van het ontwikkeltraject van gentherapieën en wat bekend is over de kosten daarvan.

6.2.1 Kosten van het ontwikkelingstraject van gentherapieën

De ontwikkelingskosten van een gentherapie bestaan uit de kosten voor fundamenteel onderzoek, het preklinische onderzoek en de fase I, II en III klinische studies naar de effectiviteit van de behandeling. Hierbij moeten naast de kosten gemaakt voor het succesvolle product (7 %), ook de kosten voor niet succesvol onderzoek en ontwikkeling naar andere medicijnen (40 %), en kapitaalkosten meegenomen worden. De kapitaalkosten, de kosten die een bedrijf moet maken om genoeg financiering te hebben voor de uitvoering van hun projecten^s, zijn aanzienlijk en kunnen 53 % van de totale kosten beslaan.¹⁵³

Veel gentherapieproducten worden ingezet tegen zeldzame ziekten. Voor weesgeneesmiddelen in het algemeen^t geldt dat de gemiddelde kosten anders zijn verdeeld: de kosten voor succesvol onderzoek zijn hoger (21 %) en de kosten van onderzoek dat niet succesvol is, zijn lager (35 %). Ook de kapitaalkosten voor weesgeneesmiddelen zijn gemiddeld genomen lager (44 %), onder meer vanwege de relatief soepeler goedkeuringstrajecten en een meer specifieke doelgroep waardoor de kans op een positief effect groter is.¹⁵³ Door de kleinere aantallen deelnemers vallen de kosten voor het uitvoeren van klinische studies ook vaak lager uit.¹⁵⁴

Bij de ontwikkeling van gentherapieën zijn, naast farmaceutische bedrijven, ook vaak academische instellingen en non-profitorganisaties betrokken. Die richten zich in het algemeen meer op fundamenteel onderzoek en preklinische studies. Naarmate de ontwikkeling van een veelbelovend product vordert en zicht komt op een concrete potentiële medische behandeling, worden – vanwege de hoge kosten die gepaard gaan met klinisch onderzoek – de rechten vaak aan kapitaalkrachtige bedrijven of investeerders doorverkocht. Fase III klinische studies en het naar de markt brengen van succesvolle therapieën worden in het algemeen uitgevoerd door farmaceutische bedrijven.

In veel gevallen zijn de rechten op technologieën of producten gedurende het ontwikkelingstraject meerdere keren overgegaan op anderen, met oplopende overnamekosten. Zolangsma is bijvoorbeeld drie keer van eigenaar gewisseld en kwam pas tijdens de fase III studies in handen van de huidige fabrikant Novartis. Bij deze laatste overname was een bedrag van \$ 8,7 miljard gemoeid.¹⁵⁴ Ook deze investeringen kunnen worden gerekend onder de ontwikkelingskosten van een gentherapieproduct.

^s De kapitaalkosten van een project zijn afhankelijk van kapitaalstructuur: de verhouding tussen eigen vermogen van een bedrijf en vreemd vermogen (bankleningen of obligatieleningen). Bedrijven financieren hun operaties door het uitgeven van aandelen, het betalen van rente van de leningen en/of het herinvesteren van eerdere inkomsten (interne financiering).

^t De studie waarnaar gerefereerd wordt, is in 2019 gepubliceerd en bevat voor zover na te gaan geen analyse van de kosten van de ontwikkeling van gentherapieproducten.

6.2.1.1 Schattingen van de ontwikkelingskosten

De precieze ontwikkelingskosten van nieuwe medicijnen zijn moeilijk te achterhalen. Er zijn wel verschillende schattingen van deze kosten gepubliceerd. Het 'Tufts Center for the Study of Drug Development' schatte in 2016 de gemiddelde ontwikkelingskosten voor het op de markt brengen van een biofarmaceutische innovatie op gemiddeld € 2,2 miljard.¹⁵⁵ Een onderzoek dat in 2022 in opdracht van het ministerie van VWS is uitgevoerd, schat de gemiddelde onderzoeks- en ontwikkelingskosten van één geneesmiddel op 280 tot 380 miljoen.¹⁵⁶ Wanneer ook de kapitaalkosten en de kosten voor niet effectief gebleken geneesmiddelen meegerekend worden, kunnen de kosten oplopen tot \$ 2,4 tot 3,2 miljard.¹⁵⁶ Verschillende andere publicaties noemen vergelijkbare kosten van \$ 1,8 tot 2,6 miljard.^{153,155,157,158}

Deze studies betreffen de ontwikkeling van geneesmiddelen in het algemeen en gaan niet specifiek over gentherapie. Wel wordt opgemerkt dat de ontwikkelingskosten van grote moleculen (zoals celtherapieën, waaronder de ex vivo CAR-T toepassingen) hoger kunnen zijn, omdat het ontwikkelingsproces langer duurt en complexer is.¹⁵⁵

6.2.2 Productiekosten gentherapieën

Naast de ontwikkelingskosten spelen ook productiekosten een rol bij de prijsbepaling. Voor gentherapieën kunnen die hoog zijn vanwege het specifieke karakter van deze middelen. Er zijn speciale productiefaciliteiten en gespecialiseerd personeel nodig. Het startmateriaal is vaak complex en er zijn niet-routinematige kwaliteits testen van de producten vereist. De productie is arbeidsintensief. Bovendien zijn de opbrengst en zuiverheid van het klinische product variabel en kunnen per 'batch' verschillen.^{159,160}

Bij ex vivo gemodificeerde cellen worden de cellen na afname uit een patiënt vervoerd naar speciale productiefaciliteiten, om na hun modificatie weer terug te reizen naar het ziekenhuis van de patiënt. Daarbij bestaat ook nog een reële kans dat de conditie van de patiënt zodanig verslechterd is dat het gentherapieproduct niet langer kan worden toegediend.¹⁶¹

6.2.2.1 Schattingen van de productiekosten

De productiekosten zijn ook moeilijk te achterhalen, en schattingen hiervan lopen eveneens uiteen. De CEO van Aspa Therapeutics stelt dat de productiekosten van gentherapie ergens tussen de \$ 500.000 en 1 miljoen liggen.¹⁶² Het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), in samenwerking met andere academische centra in Nederland, denkt een CAR-T-cel behandeling te kunnen uitvoeren voor € 80.000 per patiënt.¹⁶³ Deze lagere kostprijs is (deels) mogelijk omdat het oogsten en modificeren van de cellen op dezelfde locatie plaatsvindt, waardoor het product niet ingevroren en getransporteerd hoeft te worden.¹⁶⁴

6.2.3 Kosten voor de commercialisering van gentherapieën

De kosten voor de commercialisering beslaan onder meer de kosten voor het aanvragen en onderhouden van vergunningen, de markttoelating¹⁶⁵ en de marketing en sales. Ook met het tussentijds vragen om advies bij het EMA zijn kosten gemoeid. Een weesgeneesmiddelenstatus leidt tot kortingen op de tarieven. De complexe procedure voor markttoelating van gentherapieproducten wordt vaak genoemd als reden voor oplopende kosten.^{166,167} Als voorwaarde voor markttoelating moeten patiënten bijvoorbeeld langdurig worden gevolgd, voornamelijk om bij vectoren die in het DNA integreren te monitoren of de patiënten kanker ontwikkelen.⁷⁰

6.2.4 Kanttekeningen bij hoge ontwikkelings- en productiekosten als verklaring voor prijzen

Of de hoge ontwikkelings- en productiekosten de hoge prijzen van gentherapieproducten kunnen verklaren, zoals de farmaceutische industrie stelt, wordt betwist. Er lijkt namelijk geen correlatie te zijn tussen de hoge winstmarges en meer innovatie.^{152,168} Onderzoek naar 63 geneesmiddelen (niet-gentherapieproducten) waarvan wel de ontwikkelingskosten bekend waren en die tussen 2009 en 2018 door de FDA zijn goedgekeurd, kon geen verband aantonen tussen ontwikkelingskosten en de uiteindelijke prijs van een geneesmiddel.¹⁶⁹ Ook lijken farmaceutische bedrijven minder aan onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen uit te geven dan aan andere activiteiten zoals verkoop (marketing en sales), administratie- en andere kosten.¹⁵²

6.3 PRIJSBEPALING IN EUROPA WORDT BEÏNVLOED DOOR DE AMERIKAANSE MARKT

De geneesmiddelenmarkt in de Verenigde Staten (VS) is van invloed op de ontwikkeling en prijsbepaling van medicijnen wereldwijd. Veel farmaceutische bedrijven baseren hun besluit over de ontwikkeling van nieuwe medicijnen op de winsten die zij verwachten te behalen op de Amerikaanse markt.¹⁷⁰ De VS heeft namelijk de meest aantrekkelijke afzetmarkt. De bevolkingsomvang is weliswaar kleiner dan die van de EU (332 miljoen versus 447 miljoen inwoners), maar Amerikanen besteden ruim twee keer zoveel aan geneesmiddelen als Europeanen (€ 512 miljard versus € 222 miljard), de geneesmiddelenprijzen zijn gemiddeld genomen hoger en in de VS wordt het grootste deel van de wereldwijde winst op een medicijn behaald.^{171,172} Bovendien is de markt in de EU versplinterd en moet met elke lidstaat apart onderhandeld worden over de prijs. Van nieuwe medicijnen wordt 64 % (eerst) in de VS op de markt gebracht, tegenover 17 % in Europa.¹⁷³

De Amerikaanse overheid deed tot voor kort nauwelijks pogingen om de prijzen van geneesmiddelen te reguleren.¹⁷⁴ Een federale wet verbiedt het Medicare, het publieke

verzekeringsstelsel voor mensen van boven de 65 jaar, om te onderhandelen over lagere prijzen.¹⁷⁵ Eind 2023 heeft echter een federale rechter geoordeeld dat over de prijzen van een aantal dure medicijnen onderhandeld kan worden.¹⁷⁶ Dit kan mogelijk van invloed zijn op de prijsontwikkeling van dure medicijnen, zoals gentherapie.

6.4 PRIJS VAN DE TE VERVANGEN BEHANDELING IS VAN INVLOED OP DE VRAAGPRIJS

Bij de bepaling van de vraagprijs voor een gentherapie kan ook de prijs van bestaande alternatieve behandelingen voor dezelfde ziekte ('internal reference pricing') een rol spelen.¹⁷⁷ Wanneer de alternatieve behandeling duur is, zal daardoor de prijsstelling van nieuwe (gen)therapieën door internal reference pricing ook hoog uitvallen. Indien de nieuwe behandeling de oude behandeling geheel vervangt en er geen additionele of resterende zorgkosten blijven, is de uiteindelijke uitkomst voor het zorgbudget op zijn minst neutraal. Door 'internal reference pricing' zal de prijs van een behandeling echter minder dalen dan op basis van de gemaakte ontwikkelkosten e.d. mogelijk is. Een voorbeeld hiervan is de prijs van Hemgenix voor de behandeling van hemofilie. De vraagprijs van deze gentherapie is € 3,5 miljoen. Als alternatief voor de kostbare bestaande therapie, waarbij een patiënt levenslang stollingsfactoren moet injecteren, zou dit enerzijds de maatschappij een besparing van vele miljoenen per patiënt opleveren.^{178,179} Maar Hemgenix is anderzijds de duurste gentherapie en onduidelijk is waarop deze hoge vraagprijs is gebaseerd anders dan 'internal reference pricing'.

6.5 PRIJSMODELLEN VOOR DE BEPALING VAN DE VRAAGPRIJS

Er zijn verschillende prijsmodellen die gebruikt kunnen worden voor de prijsbepaling van medicijnen. Deze zijn deels geschoeid op de hierboven vermelde elementen, zoals ontwikkel- en productiekosten, maar ook andere overwegingen kunnen een rol spelen. De verschillende modellen hebben ieder hun voor- en nadelen.¹⁸⁰

6.5.1 Het value-based pricing model

Het veelgebruikte 'value-based pricing model' verschilt wezenlijk van prijsmodellen die uitgaan van de productiekosten van het product, of van prijsmodellen waarbij de prijs tot stand komt aan de hand van marktconcurrentie.¹⁸¹ Bij value-based pricing wordt de prijs van een product gebaseerd op de waarde van het product en worden alle eerdere in dit hoofdstuk genoemde elementen meegenomen. Enerzijds gaat het om de therapeutische waarde voor de patiënt, de gezondheidszorg en de maatschappij, en om het toegevoegde klinische voordeel ten opzichte van alternatieve behandelingen. Anderzijds gaat het ook om het terugverdienen van investeringen ('return

on investment') en wat men minimaal aan het product wil verdienen.¹⁶⁸ Voorstanders van value-based pricing stellen dat het gunstig is voor bedrijven en de maatschappij, omdat het zowel het op de markt brengen van medicijnen met toegevoegde waarde belooft als innovatie stimuleert.¹⁶⁸

Uit een interview met de 'Chief scientific officer' van de producent van Zolgensma, Novartis, blijkt dat Novartis de prijs van deze gentherapie heeft bepaald volgens het principe van value-based pricing:

"Als je het zo op het eerste gezicht bekijkt, is dat [1,9 miljoen] heel veel geld. Wij denken dat het een reële prijs is voor dit middel. Het is een vraagprijs die gebaseerd is op de medische noodzaak, wat het betekent voor de maatschappij en hoe het zorgsysteem dit kan betalen".¹⁸²

De kernvraag bij value-based pricing is echter of de prijs daadwerkelijk de waarde kan representeren voor een patiënt en tegelijkertijd betaalbaar kan blijven.¹⁸³ Er is geen vaststaande manier waarop de waarde die de maatschappij of de patiënt aan een geneesmiddel hecht, zou moeten worden gemeten of beoordeeld.^{184,185} Ook zal rekening worden gehouden met de prijs die consumenten of overheden maximaal bereid zijn te betalen ('willingness to pay'). Dit is afhankelijk van de te behalen gezondheidswinst, maar ook van de kosteneffectiviteit van de nieuwe therapie. De willingness to pay zal bovendien hoger zijn bij levensbedreigende ziekten bij zeer jonge kinderen, omdat de noodzaak en de te winnen gezondheidswinst hoog zijn. Dit geeft een bedrijf meer macht bij het bepalen van de prijs.^{186,187,188,189}

6.5.2 Kostprijs-plus model

Bij het 'kostprijs-plus model' zijn de gemaakte kosten voor het ontwikkelen en produceren van de gentherapie het uitgangspunt, waarbij een vast winstpercentage wordt opgeteld. In 2022 hebben Nederlandse onderzoekers een kostprijs, inclusief winstopslag, berekend voor Libmeldy en Zolgensma. Daarbij zijn zoveel mogelijk openbare gegevens gebruikt. Als winstmarge werd 20 % aangehouden.^{190,191} De onderzoekers schatten de kostprijzen voor Libmeldy en Zolgensma op respectievelijk ruim € 1 miljoen en 380 duizend per behandeling. Door het gebrek aan transparantie, over met name de kosten voor onderzoek en ontwikkeling en de productiekosten, bevatten de berekeningen een grote onzekerheidsmarge, met een bandbreedte van € 400 duizend tot bijna € 4 miljoen voor Libmeldy en € 242 duizend tot € 640 duizend voor Zolgensma.

Voorwaarde voor het hanteren van het kostprijs-plus-model is dat de daadwerkelijk gemaakte kosten voor de ontwikkeling en productie inzichtelijk zijn. Daar bovenop komt de vraag wat een redelijke winstmarge zou zijn voor een farmaceutisch bedrijf. In de hierboven beschreven berekening is een winstmarge van 20 % aangehouden. De 'International Association of Mutual Benefit Societies' (AIM) heeft een prijsmodel

gepubliceerd waarmee een eerlijke prijs ('fair price') voor geneesmiddelen kan worden berekend waarbij een brutowinst van 8 % wordt gehanteerd.^{192,193}

Een nadeel van het kostprijs-plus model is dat bij zeer hoge ontwikkelings- en productiekosten de daaruit resulterende prijs als acceptabel beschouwd wordt, terwijl mogelijk een grotere gezondheidswinst bereikt kan worden als deze gelden ingezet worden voor andere medische behandelingen.¹⁸⁰ Ook zou het kostprijs-plus model minder dan value-based pricing de ontwikkeling van geneesmiddelen met grote gezondheidswinst bevorderen.

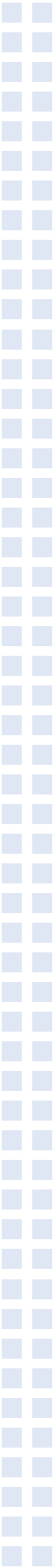
6.5.3 Discounted Cash Flow-methode

Er zijn verschillende andere prijsmodellen, zoals onder andere de 'discounted cash flow'-methode.¹⁹⁴ Hierin wordt naast de gemaakte kosten voor onderzoek en ontwikkeling en kapitaalkosten, ook rekening gehouden met de verwachte inkomsten (onder meer afhankelijk van het aantal patiënten) en wordt de onzekerheid en het risico voor investeerders verrekend in de prijs van een geneesmiddel. Op basis van dit model zou blijken dat de vraagprijs van Zolgensma met 1,9 miljoen redelijker is dan in eerste instantie lijkt.¹⁹⁵ Volgens deze berekening zou de vraagprijs van Zolgensma minimaal € 1,7 miljoen kunnen zijn, terwijl ook een prijs van € 2,6 miljoen mogelijk wordt geacht.

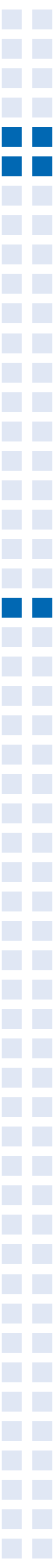
6.6 TRANSPARANTIE NOODZAKELIJK VOOR MAATSCHAPPELIJK VERTROUWEN

Er is veel kritiek op de prijzen van dure geneesmiddelen zoals gentherapieën. De industrie verweert zich door te wijzen op de hoge ontwikkelingskosten en de vaak lage patiëntenaantallen. Maar de farmaceutische bedrijven geven geen inzicht in de gemaakte kosten of de wijze waarop de vraagprijzen tot stand komen.

De farmaceutische industrie wordt daarbij beschuldigd van het maken van overwinsten.^{196,197} Extreme en onterechte prijsstijgingen van al langer bestaande medicijnen voedt het wantrouwen tegen 'Big Pharma'.^{198,199} In hoeverre er daadwerkelijk sprake is van onredelijke winsten van de farmaceutische industrie is niet eenduidig vast te stellen.²⁰⁰ Bij een vergelijking van de mediane nettowinst tussen 2000 en 2018 van de 35 grootste farmaceutische bedrijven met die van grote niet-farmaceutische bedrijven (in de Amerikaanse 'Standard's and Poor Index 500'), bleek dat de farmaceutische bedrijven significant meer winstgevend waren.¹⁷¹ Maar wanneer gekeken wordt naar de winsten ten opzichte van de R&D uitgaven (return on investment), dan scoorden de farmaceutische bedrijven aanzienlijk lager dan biotechnologiebedrijven, verzekeraars of farmaceutische groothandels.²⁰¹ Ook is de return on investment van de grote farmaceutische bedrijven gedaald van 6,8 % in 2022 tot 1,2 % in 2023, door hogere kosten voor de ontwikkeling van medicijnen en lagere inkomsten.²⁰²



Meer transparantie over de prijs van geneesmiddelen zou het wantrouwen tegen de farmaceutische industrie deels kunnen wegnemen en daarmee ook in het voordeel van de bedrijven zelf zijn.



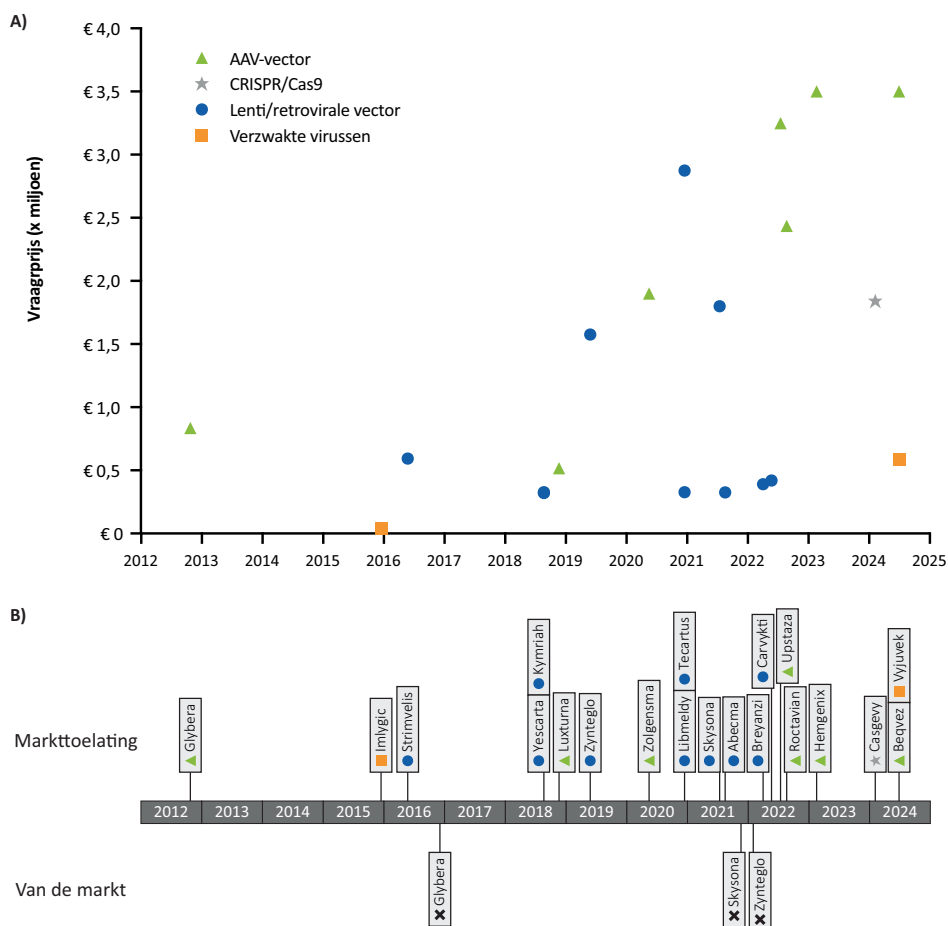
7

TOENAME VAN GENTHERAPIEËN OP DE EUROPESE MARKT

Het aantal wereldwijde klinische onderzoeken naar gentherapieën is de afgelopen tien jaar sterk toegenomen en de ontwikkeling van nieuwe toepassingen is versneld.^{203,204,205,206,207,208} In dit hoofdstuk wordt een inschatting gemaakt van het verwachte aantal nieuwe gentherapieproducten op de Europese geneesmiddelenmarkt. Hiervoor heeft de COGEM het aantal geregistreerde, lopende klinische onderzoeken naar gentherapieproducten geanalyseerd.

7.1 GENTHERAPIEPRODUCTEN OP DE EUROPESE MARKT

In 2012 kwam de eerste gentherapie op de Europese markt: Glybera, een behandeling voor de stofwisselingsziekte lipoproteïne lipase-deficiëntie (LPLD; zie Kader 1). Na Glybera zijn er 18 gentherapieën op de Europese markt verschenen. Momenteel bevinden zich vier gentherapieën in het beoordelingstraject voor markttoelating die naar verwachting binnenkort zullen worden toegelaten. De vergunningen van drie eerder toegelaten gentherapieën zijn inmiddels ingetrokken, waaronder die van Glybera. In Figuur 3 zijn de verschillende markttoegelaten gentherapieën en hun vraagprijzen weergegeven in de tijd. Een overzicht van deze gentherapieproducten is te vinden in Appendix A. De vraagprijzen van deze producten zijn hoog en variëren sterk met als maximum € 3,5 miljoen per behandeling (zie Figuur 3).



Figuur 3. Tijdlijn van Europese markttoelating en eventuele terugtrekking, en de vraagprijzen van gentherapieproducten. Twee producten waarvan registratie later in 2024 wordt verwacht en waarvan de verwachte vraagprijs bekend is zijn eveneens weergegeven. Toediening van Imlygic en Vyjuvek vindt meerdere keren plaats, daarom zijn voor deze producten de geschatte jaarlijkse kosten per patiënt gebruikt. De figuur is gebaseerd op de gegevens in Appendices A en B.

7.2 GENEESMIDDELENONDERZOEK DUURT VELE JAREN

Voordat een geneesmiddel uiteindelijk op de markt komt is er veel en vaak langdurig onderzoek nodig. Fundamenteel onderzoek in het laboratorium kan leiden tot de ontdekking van een potentieel geneesmiddel, dat vervolgens in preklinisch onderzoek

wordt getest en onderzocht. Daarna volgen de klinische studies in mensen om vast te stellen of een geneesmiddel of behandeling veilig en effectief is.²⁰⁹ Als het klinisch onderzoek is afgerond, kan om markttoelating worden verzocht (zie hoofdstuk 5). Op het moment dat een geneesmiddel fase I klinisch onderzoek (zie Kader 6) bereikt heeft, duurt het gemiddeld nog 10,5 jaar voordat het middel op de markt wordt toegelaten.²¹⁰

KADER 6. FASES VAN KLINISCHE ONDERZOEKEN BIJ DE ONTWIKKELING VAN GENEESMIDDELEN

Het is bij klinisch onderzoek gebruikelijk dat een geneesmiddel of therapie vier verschillende onderzoeksfases doorloopt:

Fase I:

In fase I klinische studies worden geneesmiddelen getest op een kleine groep gezonde vrijwilligers of patiënten om informatie te vergaren over de bijwerkingen bij mensen.

Fase II:

In fase II wordt een geneesmiddel getest op de patiënten om de werkzaamheid te testen en de juiste dosis te bepalen.

Fase III:

In fase III wordt een geneesmiddel op een grote groep patiënten getest en vaak vergeleken met een placebo of alternatieve behandeling om de effectiviteit van het geneesmiddel met voldoende statistische significantie aan te tonen.

Fase IV:

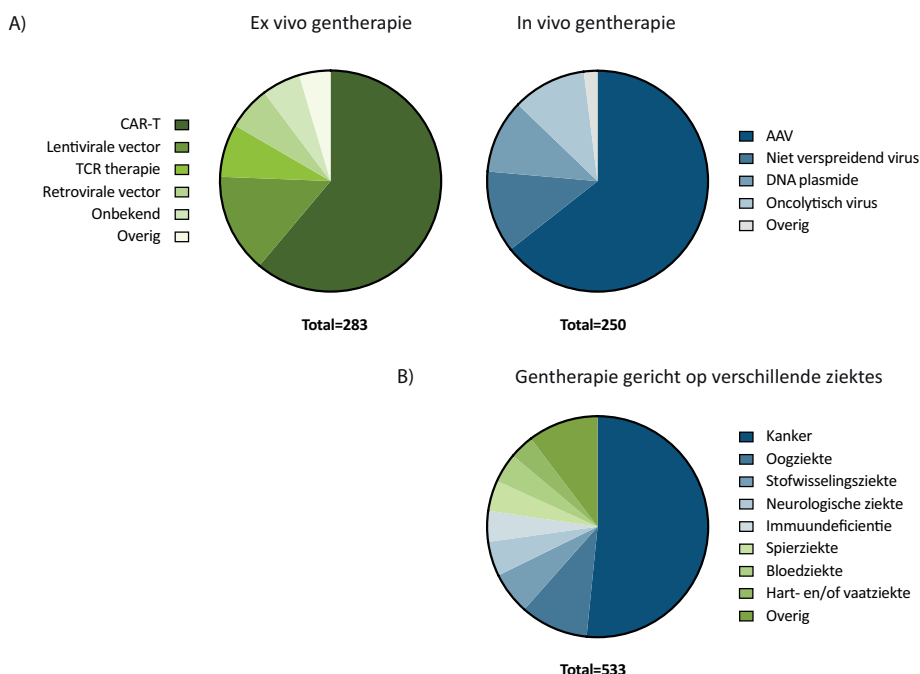
Fase IV vindt plaats na markttoelating. In deze fase wordt de veiligheid en effectiviteit gedurende een lange tijd gevolgd.

Bij gentherapie is sprake van het inbrengen (en tot expressie brengen) van genetisch materiaal. Daarom vindt klinisch onderzoek naar gentherapie niet met gezonde vrijwilligers plaats, maar alleen met patiënten. Door de fases I en II samen te voegen, kan men het onderzoek naar de veiligheid combineren met onderzoek naar de werkzaamheid van het geneesmiddel. Onderzoeksoptellingen als 'randomised controlled trials' (RCT), de gouden standaard voor klinisch interventieonderzoek, zijn door ethische of praktische bezwaren niet altijd mogelijk: de patiëntenaantallen zijn klein, en het wordt als onethisch gezien om de vaak heel zieke patiënten een behandeling te ontfagen.^{211,212,213,214} De kleine aantallen proefpersonen en de gewijzigde proefopzet brengen extra uitdagingen met zich mee voor de statistische analyse om de veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel aan te tonen.²¹⁵

7.3 BINNEN 8 JAAR TIENTALLEN NIEUWE GENTHERAPIEËN OP DE EUROPESE MARKT VERWACHT

Om een beeld te krijgen van het aantal gentherapieproducten dat in de nabije toekomst in de EU op de markt verwacht kan worden, is voor deze signalering een analyse gedaan op basis van het aantal wereldwijd geregistreerde klinische studies. In het register voor internationale klinische onderzoeken, clinicaltrials.gov,²¹⁶ bijgehouden door de Amerikaanse National Library of Medicine (NLM) van het National Institute of Health (NIH), is gezocht naar unieke klinische fase II of III studies met termen gerelateerd aan gentherapieën als zoekcriterium. De selectiecriteria die zijn toegepast bij deze analyse staan beschreven in Appendix C.

Op de peildatum van deze signalering, 17 januari 2024, bevonden zich ruim 530 unieke gentherapieën in de zogenaamde ontwikkelingspijplijn in onderzoek, waarvan 11 % in fase III klinische studies. Dit is inclusief de huidige en aangekondigde gentherapieën op de Europese markt. Uitgaande van de gemiddelde slagingskansen voor geneesmiddelen in fase II en fase III studies, en de gemiddelde tijd tussen de klinische studies en toelating tot de markt, verwacht de COGEM over acht jaar (in 2032) maximaal 80 nieuwe gentherapietoepassingen op de markt. Deze schatting sluit aan bij eerder onderzoek dat voorspelde dat er in de Verenigde Staten in 2030 in totaal tussen de 54 en 74 gentherapieën een marktvergunning zullen hebben.^{9,217}



Figuur 4. De meeste klinische gentherapiestudies worden uitgevoerd met CAR-T-cellen en met AAV-vectoren (A). Meer dan de helft van de studies richt zich op de behandeling van kanker (B).



7.4 DE HELFT VAN DE GENTHERAPIESTUDIES RICHT ZICH OP KANKER

Uit een verdere analyse van de klinische studies blijkt dat het meeste onderzoek wordt gedaan naar het in vivo gebruik van AAV-vectoren (30 % van het totaal) en ex vivo CAR-T celtherapieën (32 % van het totaal). De resultaten zijn weergegeven in Figuur 4A. Daarnaast wordt de ex vivo modificatie van cellen met behulp van retro- of lentivirale vectoren, anders dan CAR-T, veel onderzocht (15 %), net als in vivo toepassingen met verspreidende (5 %) en niet verspreidende (6 %) virussen. Opvallend is dat studies met CRISPR/Cas op dit moment slechts een klein deel uitmaken van het totaal aan klinische gentherapiestudies in fase II of III. In totaal zijn 3 in vivo en 6 ex vivo toepassingen met CRISPR/Cas gevonden, 2 % van het totaal. Hoewel de potentie van CRISPR/Cas als gentherapie veel aandacht krijgt in de media, vertaalt zich dat nog niet naar grote aantallen klinische studies.²¹⁸

Iets meer dan de helft van de studies richt zich op het behandelen van kanker (52 %) met op duidelijke afstand de behandeling van oogziekten als tweede frequentst voorkomende ziektecategorie (10 %). Daarna volgen stofwisselingsziekten, neurologische ziekten, stoornissen in het immuunsysteem, spierziekten, bloedziekten en hart- en vaatziekten. De verschillende ziekten waartegen gentherapie wordt onderzocht, staan in Figuur 4B afgebeeld.



8

DE PRIJS VAN GENTHERAPIE ZAL NAAR VERWACHTING NIET OF NAUWELIJKS DALEN

Hoewel gentherapie een brede waaier van zeer verschillende behandelingen en producten beslaat, zijn de vraagprijzen altijd hoog. Mogelijk leidt de verwachte toename van het aantal gentherapieproducten tot een verlaging van de vraagprijzen door marktwerking en concurrentie. Ook kunnen technologische ontwikkelingen de prijs gunstig beïnvloeden. Daar staat tegenover dat er ook factoren en ontwikkelingen zijn die de vraagprijs kunnen opstuwten. Hoe de vraagprijzen van gentherapie zich in de toekomst zullen ontwikkelen, is lastig te voorspellen, mede omdat er weinig tot geen inzicht is in de onderliggende kosten en in de berekeningen van de vraagprijzen van de fabrikanten. De COGEM verwacht echter dat de gentherapieprijzen de komende jaren onverminderd hoog zullen blijven. In dit hoofdstuk wordt dieper ingegaan op een aantal aspecten die van invloed (kunnen) zijn op de vraagprijs van gentherapieën om deze verwachting te ondersteunen.

8.1 VOORTSCHRIJDENDE TECHNOLOGIE EN CONCURRENTIE KUNNEN PRIJZEN LATEN DALEN

Verskillende ontwikkelingen kunnen van invloed zijn op de vraagprijzen van gentherapie. Het is te verwachten dat een aantal daarvan op termijn tot prijsdalingen zullen leiden. Deze ontwikkelingen worden in de volgende subparagrafen beschreven.

8.1.1 Technologische ontwikkelingen leiden tot efficiëntere productie

Naast de verwachting dat het aantal toepassingen van gentherapie zal stijgen, zullen ook de technologische ontwikkelingen zich voortzetten. Dit zal waarschijnlijk resulteren in efficiëntere, en daarmee mogelijk goedkopere, productiesystemen. Een voorbeeld van een dergelijke ontwikkeling is zogenaamde ‘off-the-shelf’ CAR-T-cel therapie.²¹⁹ Dit is een variatie op de ex vivo CAR-T-cel therapie, waarbij niet de cellen van de patiënt zelf genetisch worden gemodificeerd, maar in plaats daarvan donorcellen worden gebruikt. Omdat de cellen daardoor niet meer van iedere individuele patiënt geïsoleerd en gemodificeerd hoeven worden, kunnen de kosten voor de procedure aanzienlijk dalen.^{220,221,222} Daarnaast is de verwachting dat innovatieve medicijnen na

verloop van tijd meer verkocht gaan worden, omdat deze behandelingen meer geïntegreerd raken binnen de klinische setting. Naarmate het aantal toepassingen toeneemt, kunnen productiefaciliteiten efficiënter worden benut en zullen productiekosten afnemen.

KADER 7. GENTHERAPIE ALS PLATFORMTECHNOLOGIE

Gentherapieën bieden de mogelijkheid om als platformtechnologie te worden gebruikt. Daarbij verschillen het ingebrachte gen en de te bestrijden ziekte, maar zijn de vector en de toedieningswijze vergelijkbaar. Zo zouden AAV-vectoren door het wisselen van gen-inserties ingezet kunnen worden voor de behandeling van meerdere ziektes. Bij gebruik van gentherapie met CRISPR/Cas hoeft in theorie alleen de gRNA-sequentie te worden aangepast om in te zetten tegen verschillende (zeldzame) genetische ziekten mogelijk te maken. Het zou op die manier zelfs mogelijk zijn om deze techniek te richten op individuele patiënten met een specifieke puntmutatie (personalized medicine). Het benutten van deze mogelijkheden zou de ontwikkelings- en productiekosten van gentherapieproducten eenvoudiger en goedkoper kunnen maken. Daar staat tegenover dat in het geval van personalized medicine, de beoordeling van de effectiviteit voor bijvoorbeeld de markttoelating, nog uitdagender wordt.

8.1.2 Marktwerving en concurrentie leiden tot scherpere prijzen

Met het op termijn verlopen van octrooien en marktexclusiviteit voor (wees)geneesmiddelen komen er meer mogelijkheden voor concurrerende gentherapieproducten op de markt, wat van invloed zal zijn op de vraagprijs. Concurrentie tussen bedrijven kan leiden tot een daling van de gemiddelde prijzen. Daarnaast kunnen meerdere producten, met een ander werkingsmechanisme, voor dezelfde indicatie beschikbaar komen.

Wanneer het octrooi op een geneesmiddel verloopt, mag het geneesmiddel door andere fabrikanten worden gefabriceerd.^{223,224} Een nagemaakt biologisch geneesmiddel (een 'biosimilar') is doorgaans goedkoper dan het originele geneesmiddel. In principe zouden in de toekomst biosimilars gemaakt kunnen worden van gentherapieën.²²⁵ Ook van een biosimilar moet de effectiviteit en veiligheid worden beoordeeld, net zoals bij het originele geneesmiddel. Het aantonen van de gelijkenis tussen de biosimilar en de originele gentherapie en het opnieuw uitvoeren van klinisch onderzoek brengt de nodige uitdagingen met zich mee die mogelijk belemmerend zullen zijn.^{226,227}

8.2 MARKTEXCLUSIVITEIT HOUDT HOGE PRIJZEN IN STAND

De feitelijke periode van marktexclusiviteit van een geneesmiddel is in Nederland gemiddeld 11,3 jaar.¹⁵⁰ De meeste gentherapieën zijn relatief kort op de markt en worden nog door de marktexclusiviteit beschermd. Een prijsdaling door oplopende concurrentie is op korte termijn dus onwaarschijnlijk.

Of er uiteindelijk daadwerkelijk concurrentie voor de gentherapieën zal komen en wat de invloed op de prijs zal zijn, is niet te voorspellen. In het algemeen geldt dat de prijzen van weesgeneesmiddelen, zoals de meeste gentherapieën, na het verlopen van de marktexclusiviteit nauwelijks dalen omdat concurrentie uitblijft.^{228,229}

8.3 HET TOTAAL AANTAL GENTHERAPIEBEHANDELINGEN ZAL STIJGEN

Zoals beschreven in hoofdstuk 7, zijn er veel klinische gentherapiestudies gaande, vooral tegen kanker. Een deel van de onderzochte therapieën zal de komende jaren de markt bereiken. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor gentherapie zal dus groeien de komende jaren. Ook gaan farmaceuten na het op de markt brengen van een geneesmiddel vaak op zoek naar nieuwe patiëntengroepen voor wie het middel geschikt zou kunnen zijn via de indicatie-uitbreidingen. Voor bijvoorbeeld Kymriah, Yescarta en Tecartus (zie Appendix A) zijn één of meerdere indicatie-uitbreidingen aangevraagd of toegekend.^u In de praktijk blijkt dat de prijs van dure geneesmiddelen vaak nauwelijks zakt wanneer ze aan meer patiënten worden voorgeschreven.^{230,231}

Verder wordt onderzoek gedaan naar de toepassing van gentherapie voor ziekten met grote(re) patiëntaantallen, zoals ALS^{232,233} of Alzheimer.^{234,235,236} Tot slot zullen er dure gentherapieën op de markt komen die vaker dan eenmalig moeten worden toegediend.²³⁷ Een voorbeeld hiervan is Vyjuvek, de eerder genoemde therapie voor de behandeling van de huidziekte 'epidermolysis bullosa'.

8.4 DE UITGAVEN AAN GENTHERAPIE NEMEN EEN STEEDS GROTER AANDEEL VAN HET ZORGBUDGET IN

Op dit moment lijkt het potentieel van gentherapie nog niet volledig benut te worden. Volgens de voorlopige gegevens over 2022 uit de GIP-databank^v zijn 249 patiënten

u Voor gentherapieën die gericht zijn tegen de zeldzame erfelijke ziekten als gevolg van een 'defect' gen zijn geen indicatie-uitbreidingen te verwachten. Deze gentherapieën zijn immers bedoeld voor een selecte duidelijk afgebakende groep patiënten.

v In het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) worden de gegevens over het gebruik van genees- en hulpmiddelen in Nederland bijgehouden

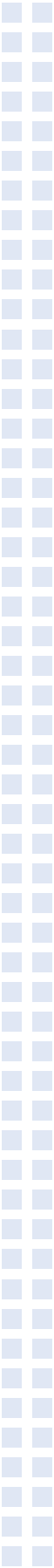
met gentherapie behandeld, waarmee ongeveer € 58 miljoen is gemoeid (2,3 % van de totale uitgaven aan dure geneesmiddelen binnen de medisch specialistische zorg (intramurale geneesmiddelen)).²³⁸ Dit is ongeveer 12 % van het totale aantal patiënten die volgens de Horizonscan van het ZiN in aanmerking komt voor een behandeling met gentherapie.^w

Op basis van de vraagprijzen en de patiëntenaantallen, zoals vermeld in Tabel 1 en Appendix A, zou op dit moment maximaal € 500 miljoen per jaar uitgegeven kunnen worden aan gentherapie. Hierbij wordt uitgegaan van de therapieën die op dit moment via de basisverzekering worden vergoed. De maximale uitgaven zouden bijna verdrievoudigen als alle gentherapieën die in de sluisprocedure zitten ook worden vergoed, naar ongeveer € 1,3 miljard per jaar. In de praktijk vallen deze bedragen lager uit doordat minder patiënten behandeld worden en door onderhandelde prijskorting.²³⁹ Uit onderzoek is gebleken dat niet alle patiënten vanzelfsprekend voor een behandeling met gentherapie kiezen als dit medisch gezien wel mogelijk is.²⁴⁰ Daarbij spelen allerlei factoren een rol, zoals de ernst en duur van de bijwerkingen van een bepaalde therapie, de leeftijd van de patiënten en het verwachte effect van de therapie. Desondanks zullen de uitgaven aan gentherapie, met nog 80 nieuwe gentherapieën op komst, de komende jaren een steeds groter aandeel van het budget voor intramurale geneesmiddelen innemen.

In dit hoofdstuk zijn verschillende ontwikkelingen beschreven die de vraagprijzen van gentherapieën kunnen beïnvloeden. Op dit moment lijkt de vraagprijs met elke introductie van een nieuwe gentherapie op de markt onverminderd hoog. Dit past in een algemene trend dat nieuwe medicijnen steeds duurder worden.^{239,241} Gentherapieën zijn nog maar kort op de markt, en de marktexclusiviteit van de huidige producten zal de komende jaren in stand blijven. Het is bijvoorbeeld gebleken dat de vraagprijzen van weesgeneesmiddelen vaak hoog blijven omdat concurrentie uitblijft. Op de langere termijn zal de prijs van gentherapieproducten mogelijk dalen door concurrentie met andere producten of biosimilars en door efficiëntere productiemogelijkheden. Ook dan zullen de totale uitgaven aan gentherapie voorlopig verder stijgen door de verwachte toename van het aantal gentherapieën en daarmee een groei van het aantal behandelde patiënten.

Met het toenemen van het aantal gentherapieën op de markt zal er ook meer beroep gedaan worden op de sluisprocedure. Het is de vraag of de sluisprocedure de kosten voor medisch-specialistische zorg nog steeds voldoende zal kunnen inperken. Ook zal er met de komst van meer dure gentherapieën waarschijnlijk steeds minder ruimte zijn om een relatief kostbaar gentherapieproduct bij uitzondering te vergoeden.

w Het gaat om behandelingen met Imlygic, Kymriah, Yescarta, Luxturna of Zolgensma.



Vanwege het curatieve potentieel van gentherapie kunnen mogelijk elders zorgkosten bespaard worden. Echter, de langetermijneffectiviteit van gentherapie is nog grotendeels onbekend, en de gegevens over eventuele besparingen moeten worden ingeschat. De huidige ervaringen leren dat er voor behandelde patiënten vaak toch nog additionele behandelingen, en dus bijkomende kosten, noodzakelijk zijn.



SAMENVATTING EN CONCLUSIE

SECTIE III

De kosten van de gentherapieën die op dit moment op de markt zijn, kunnen oplopen tot enkele miljoenen euro's per behandeling. Er lijkt een verband te zijn tussen de vraagprijs en de grootte van de patiëntenpopulatie: de vraagprijs van therapieën die ingezet worden voor meer patiënten ligt gemiddeld lager dan de vraagprijs van de therapieën voor enkele patiënten. Daarentegen vallen de totale uitgaven aan deze goedkopere therapieën veel hoger uit, omdat er meer patiënten behandeld worden.

De prijs van geneesmiddelen wordt bepaald door de kosten die gemaakt zijn tijdens de ontwikkeling, de productie van de middelen en de commercialisering van de producten. Ook worden de kosten die gemaakt zijn voor producten die uiteindelijk de markt niet halen in de vraagprijs verrekend. Aspecten zoals de kosten voor alternatieve behandelingen, de prijs van hetzelfde geneesmiddel in andere landen, zoals de VS, en wat de consument bereid is te betalen ('willingness to pay') zijn eveneens van invloed op de vraagprijs.

Er zijn verschillende prijsmodellen die gebruikt kunnen worden voor het bepalen van de prijs. Bij waarde-gedreven modellen, zoals value-based pricing, bepaalt men de prijs aan de hand van de waarde van het product voor de consument (patiënt of maatschappij). Daarin worden de bovenstaande genoemde elementen meegenomen. Bij value-based pricing kan de prijs van een nieuw medicijn hoog uitvallen, met name als er genezing van een ernstige ziekte wordt beoogd of er geen of zeer dure alternatieve behandelingen beschikbaar zijn. Bij het kostprijs-plusmodel gaat men uit van de daadwerkelijk gemaakte kosten, inclusief een winstmarge. Dit model komt met veel onzekerheid, omdat niet transparant is hoe hoog de daadwerkelijk gemaakte kosten zijn.

Er is veel kritiek op de prijzen van dure geneesmiddelen zoals gentherapieën. De industrie verweert zich door te wijzen op de hoge ontwikkelkosten en de vaak lage patiëntenaantallen. Echter, farmaceutische bedrijven geven geen inzicht in de gemaakte kosten of de wijze waarop de vraagprijzen tot stand komen. Er heerst wantrouwen tegen farmaceutische bedrijven die te hoge winsten zouden maken. Meer transparantie over de prijs van geneesmiddelen zou het wantrouwen deels kunnen wegnemen en daarmee ook in het voordeel van de bedrijven zelf zijn.

Om een inschatting te kunnen geven van het aantal gentherapieproducten dat binnenkort op de Europese markt te verwachten is, heeft de COGEM een analyse gedaan van openbare gegevens over klinische gentherapiestudies. Er werden ruim 530 unieke

gentherapieën gevonden, waarvan 11 % van de toepassingen zich in fase III bevindt en 89 % in fase II klinisch onderzoek. Uitgaande van de gemiddelde slagingspercentages en tijdslijnen in geneesmiddelontwikkeling, schat de COGEM dat over acht jaar (in 2030) maximaal 80 nieuwe gentherapieproducten de Europese markt zullen betreden. De helft van de gevonden klinische gentherapiestudies is gericht tegen verschillende vormen van kanker. AAV-vectoren en CAR-T-celtherapieën zijn de meest onderzochte vormen van gentherapie. Hoewel het genezen van genetische ziekten met CRISPR/Cas veel potentie heeft en veel aandacht krijgt, zijn er nog maar weinig fase II- of III-studies gaande met deze vorm van gentherapie. Gentherapieën met CRISPR/Cas zullen op korte termijn dus nog in de minderheid blijven.

Met het betreden van nieuwe gentherapieën op de markt zullen de uitgaven aan gentherapie stijgen. In hoeverre dat het geval zal zijn, is afhankelijk van de prijsontwikkeling van gentherapieën en het aantal te behandelen patiënten. De COGEM verwacht dat de prijzen voor gentherapie de komende jaren hoog zullen blijven. De afgelopen jaren is iedere nieuwe gentherapie voor een onverminderd hoge prijs op de markt gebracht. Daarnaast loopt de marktexclusiviteit van veel gentherapieën nog jaren door, en het is niet te voorspellen of daarna concurrerende therapieën of biosimilars de markt zullen betreden. Voor weesgeneesmiddelen is bijvoorbeeld gebleken dat de vraagprijzen ook na het einde van de weesgeneesmiddelenstatus vaak hoog blijven, omdat concurrentie uitblijft. Aan de andere kant kunnen voortgaande technische ontwikkelingen leiden tot efficiëntere en goedkopere productie van gentherapieproducten, wat mogelijk een daling van de vraagprijzen tot gevolg heeft.

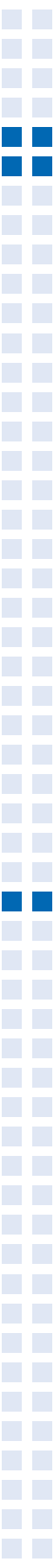
Op dit moment zou maximaal € 500 miljoen per jaar uitgegeven kunnen worden aan gentherapie, uitgaande van de therapieën die via de basisverzekering worden vergoed. De maximale uitgaven zouden bijna verdrievoudigen naar ongeveer € 1,3 miljard per jaar, als de gentherapieën in de sluisprocedure ook worden vergoed. Hoewel deze bedragen in de praktijk lager uitvallen door onderhandelde prijskortingen en omdat minder patiënten behandeld worden, gaat het om een substantieel deel van het zorgbudget voor intramurale geneesmiddelen. Met nog 80 nieuwe gentherapieën op komst, zullen de uitgaven aan gentherapie de komende jaren een steeds groter aandeel van het zorgbudget innemen, en uiteindelijk overstijgen.

Gentherapie kan mogelijk ook zorgkosten besparen, omdat patiënten na behandeling genezen zijn van hun ziekte of minder medicijnen hoeven te gebruiken. Vooralsnog zijn de langetermijneffecten en mogelijke besparingen echter onzeker en blijken vaak nog additionele behandelingen nodig. Het is al met al de vraag of alle beschikbare gentherapieën ook in de toekomst uit het zorgbudget vergoed kunnen blijven worden.



SECTIE IV.

NIEUWE AANPAK IS NOODZAKELIJK



9

STIJGENDE UITGAVEN GENTHERAPIE VRAGEN ANDERE AANPAK VAN DE OVERHEID

Zoals blijkt uit de vorige hoofdstukken, kunnen met de komst van gentherapie aan patiënten met ernstige, vaak zeldzame erfelijke ziekten of bepaalde vormen van kanker behandelopties geboden worden die voorheen niet beschikbaar waren. Maar door de hoge vraagprijzen bestaat het risico dat ernstig zieke patiënten geen toegang zullen krijgen tot mogelijk levensreddende gentherapieën. Er is dan ook een discussie gaande over de hoogte van de vraagprijs voor gentherapietoepassingen en of farmaceutische bedrijven geen onacceptabele overwinsten maken ten koste van de samenleving.^{131,242,243,244,245,246}

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de vraag in hoeverre de veronderstelling dat er sprake is van overwinsten op gentherapieën terecht is. Er worden instrumenten benoemd die ingezet kunnen worden om ook in de toekomst dure gentherapieën zoveel mogelijk beschikbaar en betaalbaar te houden. Daarbij zal de overheid voor keuzes komen te staan die ethische dilemma's met zich meebrengen.

9.1 VRAAGPRIJZEN VAN GENTHERAPIEËN

De vraagprijzen voor gentherapieën variëren sterk. De meeste gentherapieën kosten tussen € 300 duizend en € 3,5 miljoen per behandelde patiënt. Met name de hoogste vraagprijzen leiden tot discussie en kritiek. Door value-based pricing, waarbij de waarde voor de patiënt van een potentieel levensreddende gentherapie leidend is, en marktexclusiviteit zouden farmaceutische bedrijven te hoge vraagprijzen rekenen en overwinsten boeken.^{247,248} Op sommige gentherapieën lijkt inderdaad een grote marge te zitten op de vraagprijs. Novartis maakt bijvoorbeeld hoge winsten op Zolgensma²⁴⁹ en in Duitsland is de prijs van deze gentherapie na onderhandelingen gezakt van € 1,9 miljoen naar ongeveer € 1,4 miljoen per behandeling.²⁵⁰

Voor andere dure gentherapieën lijkt dit echter niet het geval. Zo blijken sommige gentherapieën, ondanks hun torenhoge vraagprijzen, uiteindelijk commercieel toch niet interessant. Bij zeer kleine groepen patiënten blijft het de vraag of de economische terugverdientermin nog bereikt kan worden. Het allereerste gentherapieproduct, Glybera (prijs € 1 miljoen) bleek geen succes, omdat het ziektebeeld zeer zeld-

zaam is, en vijf jaar na de lancering besloot de fabrikant om markttoelating niet te vernieuwen. Orchard Therapeutics is in 2022 gestopt met de productie van Strimvelis, een gentherapie voor de genezing van de erfelijke immuunziekte ADA-SCID, omdat het niet langer economisch haalbaar was. Onlangs heeft het Italiaanse onderzoeksinstituut Telethon Foundation de marktlicentie van de therapie overgenomen.²⁵¹ Met deze overname is Strimvelis weer in handen van de oorspronkelijke onderzoekers gekomen. Deze zoeken nu financiering om patiënten met Strimvelis te kunnen behandelen.

Terwijl het debat over de hoogte van medicijnprijzen zich richt op zeer dure gentherapieën voor vaak zeer kleine patiëntengroepen, zijn de minder dure en in het oog lopende gentherapieën, zoals CAR-T-cel behandelingen tegen kanker, van veel meer invloed op het zorgbudget. Door het hogere aantal patiënten per therapie, zullen de uiteindelijke jaarlijkse kosten vele malen hoger zijn dan de kosten van de zeer dure therapieën. Een aanzienlijk deel van de klinische gentherapiestudies onderzoekt het potentieel van CAR-T-cellen voor de behandeling van kanker (zie hoofdstuk 7). De komende jaren zullen steeds meer mensen met deze gentherapieën behandeld worden, wat gepaard gaat met stijgende kosten.

9.2 INSTRUMENTEN OM GENTHERAPIEËN BESCHIKBAAR TE HOUDEN

De overheid probeert thans vooral via prijsonderhandelingen de kosten voor gentherapieën te drukken en daarmee het zorgbudget te ontlasten. Voor sommige gentherapieën zal dit echter niet mogelijk zijn. Omdat de minder dure gentherapieën bovendien het grootste beslag leggen op het zorgbudget, staat de overheid voor de vraag hoe het stijgend aantal veelbelovende gentherapieën ook in de toekomst voor Nederlandse patiënten beschikbaar gemaakt en gehouden kan worden.

De overheid beschikt over een aantal instrumenten om de kosten van gentherapieën te beperken en de beschikbaarheid voor patiënten te vergroten, zoals prijsonderhandelingen, prestatieafspraken, publiek-private samenwerkingen, ingrijpen in de markt, en overheidsontwikkeling gentherapieën. Ten dele worden deze middelen al ingezet. Naast de mogelijkheden om de kosten te beperken kan ook gekozen worden om het budget voor intramurale geneesmiddelen te verhogen. In de paragrafen hieronder wordt verder ingegaan op voor- en nadelen van het inzetten van deze instrumenten.

9.2.1 Prijsonderhandelingen

De huidige benadering van centrale prijsonderhandelingen door het ministerie van VWS met farmaceutische bedrijven om de kosten van geneesmiddelen te beperken, heeft tot sterke prijsreductie geleid. In de Monitor Specialistische Zorg 2022 wordt ver-

meld dat de uitgaven aan 21 dure geneesmiddelen tot de helft gereduceerd konden worden door het afsluiten van prijsarrangementen.²³⁹ Het ZiN stelt dat het gecontroleerd toelaten van de duurste geneesmiddelen tot het basispakket via de sluisprocedure kosten bespaart en tot gezondheidswinst leidt, omdat het daarmee de verdringing van andere ziekenhuiszorg beperkt.¹¹¹ De Rekenkamer acht het aannemelijk dat de prijsonderhandelingen een positieve bijdrage leveren aan de beheersing van de uitgaven aan dure geneesmiddelen en daarmee de algehele zorguitgaven. Tegelijkertijd zijn prijsonderhandelingen tot nu toe beperkt effectief geweest in het realiseren van kosteneffectieve zorg. De Algemene Rekenkamer stelt dan ook dat nog hogere kortingen nodig zijn om het risico op het verdringen van andere medisch-specialistische zorg in de toekomst te voorkomen.²⁵²

9.2.1.1 Beperkte afzetmarkt beperkt de onderhandelingspositie

Selectievere vergoeding van gentherapieën is een manier om de prijzen per therapie omlaag te brengen.²⁵³ Wanneer landen besluiten om een middel niet te vergoeden, zou de producent immers meer inkomsten mislopen dan wanneer de prijs wordt verlaagd.²⁵³ Dit geldt echter alleen als er geen andere, grotere en beter betalende afzetmarkt is. De slagkracht van Nederland en de EU is beperkt, omdat het marktaandeel van de VS bepalend is.¹⁷³ De gentherapie Skysona (ter behandeling van de stofwisselingsziekte 'cerebrale adrenoleukodystrofie' (CALD); initiële vraagprijs € 1,8 miljoen)²⁵⁴ en Zynteglo (voor patiënten met bèta-thalassemie; vraagprijs € 1,6 miljoen) zijn door de fabrikant Bluebird van de Europese markt gehaald, omdat de fabrikant zich volledig op de VS is gaan richten.²⁵⁵ Bluebird stelt dat de middelen teruggetrokken zijn vanwege de moeilijkheden om ze in Europa vergoed te krijgen. Voor het bedrijf leidt dit tot een potentieel marktverlies van 40 %.²⁵⁶ In Europa is uiteindelijk slechts één patiënt commercieel met de gentherapie Zynteglo behandeld.²⁵⁷

Ook in de VS zijn inmiddels initiatieven om de prijzen van medicijnen te beteugelen. Dit kan de onderhandelingspositie van EU-lidstaten versterken, maar het is nog de vraag hoe de prijsontwikkelingen in de VS zullen gaan verlopen.²⁵⁸

9.2.1.2 Gevolgen van scherpere keuzes bij toekomstige prijsonderhandelingen

Omdat het aantal beloftevolle gentherapieën de komende jaren zal toenemen en er hoge kosten aan verbonden zullen blijven, zullen in de toekomst de reeds bestaande kaders van het ZiN mogelijk scherper moeten worden toegepast om te beoordelen of kostbare gentherapieën vergoed kunnen worden binnen het pakket.²⁵² De oplopende kosten dwingen de overheid tot het maken van duidelijke keuzes wat wel en niet vergoed zal worden in de toekomst, zoals ook de WRR onlangs benadrukte.¹³ Dit kan ertoe leiden dat meer gentherapieën niet beschikbaar worden in Nederland. De keuze welke therapieën wel en niet vergoed (kunnen) worden, brengt lastige ethische dilemma's mee. Bepaalde patiëntengroepen zullen dan geen toegang meer krijgen tot mogelijk wel effectieve therapieën. Daarnaast wordt het investeren in de ontwikkeling van deze producten mogelijk minder aantrekkelijk voor bedrijven als een deel van de afzetmarkt wegvalt.

9.2.1.3 Ongelijkheid in de zorg ligt op de loer

Het niet vergoeden van gentherapieën kan leiden tot een stijging van de bereidheid om out-of-pocket betalingen voor gentherapie te doen. Dergelijke betalingen worden niet geaccepteerd in Nederlandse ziekenhuizen, omdat de sociale status van patiënten in het algemeen als een onacceptabel criterium voor het prioriteren van zorg wordt beschouwd.^{259,260,261} Vermogende patiënten ('ability-to-pay') of door crowdfunding-acties gefinancierde patiënten²⁶² ('ability-to-mobilize') zullen dan naar het buitenland uitwijken voor behandeling. Daardoor kan ongelijkheid in toegang tot zorg toenemen. Het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) heeft gewaarschuwd dat crowdfunding niet gezien mag worden als een alternatief voor het vergoeden van (collectieve) zorg of voor het oplossen van tekorten in de (reguliere) zorg of het sociale domein.²⁶³ Bij een besluit over het niet vergoeden van een gentherapie zal het risico op het ontstaan van ongelijkheid in de zorg meegewogen moeten worden.

9.2.2 Prestatieafspraken: pay-for-performance en het mortgage model

Op dit moment is er rond gentherapieën nog veel onduidelijk over de langetermijneffectiviteit, of herhalingsbehandelingen of een andere behandelwijze toch noodzakelijk zijn en wat het uiteindelijke effect op de zorgkosten per patiënt zijn. Gezien deze onzekerheid worden vaak prestatieafspraken gemaakt als voorwaarde voor het vergoeden van een geneesmiddel. Voorbeelden hiervan zijn 'pay-for-performance' of 'outcome-based reimbursement schemes'.^{264,265} Hierbij wordt afgesproken dat er alleen kosten voor een geneesmiddel in rekening worden gebracht als de behandeling bewezen succesvol is. Het effect van een geneesmiddel wordt dan voor een bepaalde periode gevolgd en voorafgaand aan het verstrekken van de behandeling wordt afgesproken welke resultaten behaald moeten worden voordat wordt betaald.²⁶⁶ De gedachte is dat het rechtvaardiger is als de farmaceut en de maatschappij het risico dat een therapie niet effectief is, gezamenlijk dragen, zeker bij kostbare gentherapieën.²⁶⁷ De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) pleit in dit verband voor het versoepelen van de sluisprocedure en het sneller vergoeden van geneesmiddelen met pay-for-performance, waarbij de afgesproken vergoeding wordt aangepast of vervalt als resultaten tegenvallen.²⁶⁸ Voor de fabrikant heeft het als voordeel dat de overheid meer geneigd zal zijn een dure gentherapie te vergoeden als er zekerheid is over de effectiviteit. In het geval er pay-for-performance afspraken zijn ten aanzien van gentherapieën, kan er ook worden gekozen voor het zogeheten 'mortgage model' als betaalmodel voor gentherapieën. In een mortgage model worden de totale kosten voor een gentherapie niet in één keer betaald, maar in delen over een bepaalde tijdsperiode (al dan niet gekoppeld aan de bereikte uitkomsten).^{269,270}

Om de behandel-effectiviteit te kunnen evalueren, zijn er initiatieven opgezet om klinische gegevens van patiënten met zeldzame ziekten vast te leggen in registers. Het SMA-expertisecentrum heeft bijvoorbeeld een SMA-patiëntenregister opgezet en er

bestaat een Europees register voor een andere zeldzame neurologische aandoening, metachromatische leukodystrofie (MLD).^{271,272,273} Het maken van prestatieafspraken is door het ZiN enkele malen voorgesteld bij gentherapieën, onder andere voor Libmeldy, Yescarta, Luxturna en Zolgensma (zie ook Appendix A).

9.2.3 Publiek-private samenwerkingen

Om de kosten van nog te ontwikkelen gentherapieën omlaag te brengen, kan door de overheid meer worden geïnvesteerd in publiek-private samenwerkingen. De farmaceutische industrie wordt dan door de overheid beschouwd als een partner. Het idee achter publiek-private samenwerkingen is dat deze leiden tot lagere onderzoeks-, ontwikkel- en productiekosten van geneesmiddelen, snellere ontwikkeling van geneesmiddelen en betere toegang tot nieuwe gentherapieën.²⁷⁴

Van oudsher vindt publiek-private samenwerking vooral plaats op het gebied van pre-competitief onderzoek, zoals onderzoek naar mechanismen van ziektes of potentiële biomarkers bij het vaststellen van de effectiviteit en veiligheid van medicijnen.²⁷⁵ Ten einde de kosten te verlagen zou publiek-private samenwerking zich kunnen uitstrekken over het gehele ontwikkelingstraject. Voorbeelden van publiek-private samenwerkingen op het gebied van onderzoek naar gentherapie worden gegeven in Kader 8.

Er wordt al veel geld geïnvesteerd in de privaat-publieke ontwikkeling van geneesmiddelen. Door sommigen wordt betwist dat dit effectief is en tot lagere prijzen leidt.^{73,151,276} Een succesvolle publiek-private samenwerking heeft dan ook een aantal aandachtspunten. Het is van groot belang dat de partijen elkaar vertrouwen en dat partijen tot op zekere hoogte ook gedeelde waarden hebben.²⁷⁴ De doelstellingen van overheid en private commerciële bedrijven zijn wezenlijk verschillend. Als de overheid investeert in privaat-publieke ontwikkelingstrajecten, is het gewenst dat voorafgaand aan de financiering duidelijke afspraken worden gemaakt, onder meer over de wijze waarop het onderzoek wordt verricht en de toekomstige prijsstelling. Om zorg te dragen dat de uiteindelijke gentherapieën daadwerkelijk voor de patiënt beschikbaar komen, zouden deze afspraken vroeg in het proces moeten worden gemaakt.^{277,278,279}

Een eventuele toename van publiek-private samenwerking zal niet tot nauwelijks van invloed zijn op de gentherapieën die momenteel in ontwikkeling zijn, maar pas op langere termijn effect kunnen sorteren op de kosten van nieuwe gentherapieën.

9.2.4 Ingrijpen in de markt

Marktexclusiviteit door bijvoorbeeld octrooien of een weesgeneesmiddelenstatus kan leiden tot monopolisering. Het commerciële belang om winst te maximaliseren kan resulteren in een prijs van gentherapieën die door de samenleving niet gedragen kan worden.^{280,281}

De overheid kan ingrijpen om marktcompetitie te bevorderen en monopolisering tegen te gaan. Aanscherping van de weesgeneesmiddelenregelgeving, vrijstelling voor magistrale bereiding en dwanglicenties zijn drie instrumenten om in te grijpen in de markt.

9.2.4.1 Mogelijkheden in de weesgeneesmiddelenregelgeving

Zoals beschreven in Hoofdstuk 5, is de huidige Europese weesgeneesmiddelenregelgeving uiterst succesvol gebleken, maar heeft tegelijkertijd geleid tot een focus op geneesmiddelen voor weesziekten, waarmee een hogere winst gemaakt kan worden dan met reguliere geneesmiddelen. Ook komen er geneesmiddelen als weesgeneesmiddel op de markt, die dat mogelijk niet zijn.

Een meer kritische beoordeling in de Europese weesgeneesmiddelenregelgeving van wat een zeldzame ziekte is en of een therapie werkzaam is voor een breder scala van ziekten, zou het mogelijk ongewenst toekennen van de weesgeneesmiddelenstatus en monopolisering kunnen terugdringen.¹⁴⁶ De voorgestelde hervorming van de weesgeneesmiddelenregels in de EU leidt mogelijk tot aanscherping van de criteria voor een weesgeneesmiddelenstatus.¹⁴⁹ Daarnaast zou de overheid de reeds bestaande mogelijkheid kunnen inzetten om de marktexclusiviteit van een weesgeneesmiddel terug te brengen van tien naar zes jaar als blijkt dat een weesgeneesmiddel dermate rendabel is dat marktexclusiviteit niet (langer) gerechtvaardigd kan worden. Uit recent onderzoek komt naar voren dat de farmaceutische industrie de geschatte ontwikkelingskosten bij de meeste kankergeneesmiddelen ruim binnen de periode van marktexclusiviteit terugverdient.⁸⁸ Op dit moment wordt de mogelijkheid om de marktexclusiviteit terug te brengen nog nauwelijks ingezet. Er zou dan ook kunnen worden onderzocht of het verkorten van de termijn van marktexclusiviteit bij een deel van de gentherapieën mogelijk is.

9.2.4.2 Magistrale bereiding

Er zijn inmiddels initiatieven tot magistrale bereiding, waarbij geneesmiddelen geproduceerd worden buiten de farmaceutische industrie of octrooihouders om. Die initiatieven zouden kunnen bijdragen aan lagere prijzen. Zo is er sinds 2019 een zogenaamde 'apothekersvrijstelling' van octrooien van kracht, waardoor apothekers onder voorwaarden zelf medicijnen mogen maken waarop octrooi rust (magistrale bereiding).²⁸² Deze vrijstelling is echter nadrukkelijk niet bedoeld om structureel geneesmiddelen te bereiden waarop octrooi rust.²⁸³ Als niet aan de strikte voorwaarden voor de apothekersvrijstelling wordt voldaan, ontstaat het risico op octrooi-inbreuk. Deze vrijstelling kan dus maar beperkt worden toegepast. Omdat de octrooieregeling mede is opgesteld om innovaties te stimuleren, bestaat de mogelijkheid dat toekomstige innovaties worden geremd als de mogelijkheid van octrooiering te zeer wordt ingeperkt.

Overigens zijn niet alle geneesmiddelen even gemakkelijk na te maken. Slechts weinig ziekenhuisapotheken beschikken over de juiste faciliteiten en expertise voor het

bereiden van biologische geneesmiddelen zoals gentherapie, waarbij bovendien voldaan moet worden aan de stringente eisen van de Europese farmacopee.²⁸⁴

9.2.4.3 Dwanglicenties

Een dwanglicentie is de mogelijkheid voor een overheid om een derde partij onder bepaalde voorwaarden toe te staan om een octrooi te gebruiken zonder daarbij toestemming te hebben van de octrooihouder. De minister van Economische Zaken en Klimaat kan in het algemeen belang een dwanglicentie opleggen als de onderhandelingen in het kader van de sluisprocedure niet tot overeenstemming over een prijs leiden.²⁸⁵ Wat precies onder 'algemeen belang' moet worden verstaan, is nog niet duidelijk, maar het omvat wel de doelstellingen die de overheid in haar beleid nastreeft. Concreet zal de minister dus zowel het belang van beschikbaarheid van geneesmiddelen als het volgende beschermen van octrooien moeten meenemen in zijn afweging.²⁸⁶

Dwanglicenties zijn in het verleden vooral toegepast om de toegang tot essentiële medicijnen in ontwikkelingslanden te garanderen en tijdens publieke gezondheids crises, en niet zozeer om de prijs voor een medicijn te beïnvloeden.²⁸⁷ Om te onderzoeken of dwanglicenties effectief kunnen zijn om de prijs van dure geneesmiddelen zoals gentherapieën te verlagen, was een Commissie Dwanglicenties ingesteld.²⁸⁸ Deze commissie heeft haar werkzaamheden echter niet kunnen voltooien.²⁶⁴ Het is nog niet duidelijk of dit instrument ook daadwerkelijk effectief zou zijn om de prijs van gentherapieën te verlagen.^{264,289,290} Nader onderzoek zou kunnen worden verricht naar de effectiviteit van de inzet van dwanglicenties op de hoogte van prijzen en de eventuele gevolgen voor het vestigingsklimaat voor farmaceutische bedrijven.

De inzet van dwanglicenties conflicteert met de huidige EU-regels voor marktexclusiviteit bij de toelating van geneesmiddelen tot de EU-markt. De producent die met een dwanglicentie een geneesmiddel mag namaken, moet namelijk een eigen handelsvergunning aanvragen. Zolang de EU-regels geen uitzondering bieden voor dwanglicenties, heeft de vergunninghouder van het oorspronkelijke geneesmiddel op grond van EU-regels tot elf jaar data- en marktexclusiviteit bij markttoelating (zie ook hoofdstuk 5). De minister van Economische Zaken en Klimaat heeft aangekondigd te onderzoeken of de betreffende EU-regelgeving zo kan worden gewijzigd dat er op dit punt een uitzondering kan worden gemaakt voor dwanglicenties.²⁸⁸

9.2.5 Ontwikkeling gentherapieën door de overheid of haar kennisinstellingen

De overheid en haar kennisinstellingen kunnen ook inzetten op het deels of zelfs geheel zelf ontwikkelen en produceren van gentherapieën, met daarbij als gedachte dat dit niet aan de vrije markt overgelaten zou kunnen worden. Een rechtvaardige prijs is daarbij louter en alleen de prijs voor de kosten die gemoeid zijn bij het ontwikkelen en produceren van een gentherapieproduct.

De Raad voor Volksgezondheid & Samenleving heeft in 2017 geadviseerd om de ontwikkeling van geneesmiddelen binnen publieke kennisinstellingen te stimuleren. Er zijn al verschillende initiatieven gestart om geneesmiddelen goedkoper te ontwikkelen binnen publieke instellingen. Een voorbeeld is het initiatief van academische centra om zelf CAR-T-cellen te produceren.^{163,291} Deze initiatieven zouden uiteindelijk kunnen bijdragen aan het verlagen van prijzen van geneesmiddelen zoals gentherapieën. Net zoals voor het stimuleren van publiek-private samenwerkingen, zal ook de invloed van dit instrument op de prijzen van gentherapie pas op de langere termijn merkbaar zijn. In kader 8 worden een aantal publiek en publiek-private samenwerkingsinitiatieven genoemd.

KADER 8. PUBLIEKE EN PUBLIEK-PRIVATE SAMENWERKINGSINITIATIEVEN

De afgelopen jaren zijn er verschillende initiatieven ontstaan met het doel de prijs van geneesmiddelen, waaronder gentherapieën, te verlagen. Deze initiatieven vinden met name binnen de publieke sector plaats, en worden in sommige gevallen gefinancierd door de overheid. Een aantal van de initiatieven is specifiek gericht op gentherapie, terwijl andere initiatieven zich in meer algemene zin richten op de (hoge) prijzen van bepaalde geneesmiddelen. In de toekomst zal blijken of deze initiatieven uiteindelijk van invloed zullen zijn op de prijzen van gentherapieproducten. Hieronder wordt een aantal initiatieven kort besproken.

Future Affordable & Sustainable Therapies (FAST)

In 2019 is vanuit de Nederlandse overheid (Ministeries van VWS en Economische zaken en Klimaat) onder de naam Future Affordable & Sustainable Therapies (FAST) een platform opgezet voor een betere samenwerking tijdens de ontwikkeling van innovatieve therapieën.^{292,293} Het FAST-platform is gericht op het bevorderen van de efficiëntie van geneesmiddelenontwikkeling door in te zetten op bepaalde financieringsmodellen zoals gerichte subsidies en publiek-private samenwerkingen. Het platform streeft naar meer samenhang in het versnipperde financieringslandschap.

Dutch platform for cancer-specific ATMP Research (DARE-NL)

De 'Dutch platform for cancer-specific ATMP Research' (DARE-NL) is in 2022 gelanceerd door het KWF met het doel de toegang tot cel- en gentherapie voor kankerpatiënten te verbeteren.²⁹⁴ In dit platform komen academische centra en onderzoeksinstituten samen om kennis te delen en oplossingen te bedenken voor verschillende knelpunten in de ontwikkeling en toepassing van cel- en gentherapie. Het gaat daarbij om bijvoorbeeld de kosten en de beschikbaarheid van benodigde grondstoffen, de beschikbaarheid van specialistisch getraind

personeel, ervaring met registratietrajecten en kennis rondom eigendomsrechten en vergoedingsmogelijkheden.

The Netherlands Center for the Clinical Advancement of Stem Cell and Gene Therapies (NecstGen)

In Leiden is in 2022 The Netherlands Center for the Clinical Advancement of Stem Cell and Gene Therapies (NecstGen) opgericht.²⁹⁵ Deze faciliteit voor de productie van cel- en gentherapieproducten is eigendom van het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC). NecstGen beoogt de ontwikkeling en de productie van cel- en gentherapieproducten te versnellen door het bevorderen van de samenwerking tussen academische onderzoeksinstituten, 'small and medium-sized enterprises' (SME's) en de industrie. Daarnaast verhuurt NecstGen laboratoria en faciliteiten.

Stichting Medicijn voor de Maatschappij

Stichting Medicijn voor de Maatschappij is een kennisplatform van het Amsterdam UMC en richt zich op het betaalbaar en duurzaam beschikbaar maken van medicijnen voor zeldzame ziekten.²⁹⁶ Het platform brengt verschillende partijen samen, zoals patiënten en zorgprofessionals, waarbij inzicht wordt geboden in de mogelijkheden om medicijnen te verkrijgen. Zo wordt er bijvoorbeeld gekeken naar tijdelijke oplossingen zoals magistrale bereiding en voert het platform onderzoek uit naar medicijnregistratie en wetgeving rondom geneesmiddelen. Stichting Medicijn voor de Maatschappij is niet specifiek gericht op gentherapieproducten.

Buitenlandse initiatieven

Het Innovative Medicines Initiative (IMI) is op het gebied van gezondheid het grootste publiek-private partnership ter wereld. Het IMI is opgericht in 2008 en heeft een totaalbudget van € 5 miljard dat voor de helft afkomstig is van de EU en voor de andere helft van de farmaceutische industrie. Het IMI heeft als doel om de ontwikkeling van en patiëntentoegang tot nieuwe medicijnen te versnellen, in het bijzonder waar er onvervulde medische behoeften zijn. Het IMI doet dit door samenwerking tussen universiteiten, onderzoekscentra en farmaceutische bedrijven te bevorderen.²⁹⁷ In 2021 is het IMI overgegaan in het Innovative Health Initiative (IHI).²⁹⁸

Het *Accelerating Research and Development for Advanced Therapies* (ARDAT) consortium bestaat uit meer dan dertig academische, non-profit en private organisaties. Het wordt geleid door Pfizer en de universiteit van Sheffield.²⁹⁹ ARDAT richt zich op onderzoek naar de behandeling van zeldzame ziekten en weesziekten.

Het AGORA-consortium (Access to Gene therapies fOr Rare disease) is in september 2022 opgezet en bestaat uit verschillende Europese academische

partners.^{300,301,302} Dit consortium heeft als doel om door samenwerking de markttoelating en beschikbaarheid te ondersteunen van therapieën die commercieel niet haalbaar zijn, omdat ze gericht zijn op patiënten met unieke aandoeningen.

In de Verenigde Staten is in 2021 het Bespoke Gene Therapy Consortium (BGTC) van start gegaan, een publiek-privaat initiatief met als doel het ontwikkelen van platforms en standaarden voor op maat gemaakte ('bespoke') gentherapieën.³⁰³ Binnen het consortium worden de biologische eigenschappen van AAV en het gebruik en de productie van AAV als gentherapievector onderzocht (zie ook hoofdstuk 2). Daarnaast zal ook worden bekeken in hoeverre de regelgeving voor klinische studies en markttoelatingen bij deze therapieën kan worden gestroomlijnd.

9.2.5.1 Ontwikkeling gentherapieën voor zeer zeldzame ziekten in EU-verband

Sommige gentherapieën blijken uiteindelijk niet commercieel interessant. Voor die therapieën zou productie met publieke middelen een mogelijkheid bieden om zorg te dragen dat deze beschikbaar blijven of komen voor patiënten. Een voorbeeld is het gentherapeuticum Strimvelis, dat voor zulke lage aantallen patiënten geschikt is dat het voor de farmaceutische industrie niet aantrekkelijk is gebleken om het te produceren. EU-lidstaten zouden de handen ineen kunnen slaan en gezamenlijk een therapie kunnen ontwikkelen of een behandelafaciliteit inrichten. Omdat dit flinke investeringen vereist, zou dit in EU-verband kunnen worden opgezet en zou gekozen kunnen worden voor een enkele behandelplek in de EU. Omdat behandelingen het meest effectief zijn meteen na diagnose, vraagt dit op nationaal niveau op voorhand afspraken over vergoedingen voor behandeling en reis- en verblijfkosten voor patiënten en betrokken familieleden.

9.2.5.2 Aanzienlijke overheidsinvesteringen noodzakelijk

Een overstap naar de volledige ontwikkeling van gentherapieën door de overheid zou een radicale ommezwaai van het huidige overheidsbeleid zijn.³⁰⁴ Dat overheden ook zelf medicijnen produceren, is niet ondenkbaar. In India, China, Bangladesh en Algerië zijn er farmaceutische bedrijven in staatseigendom.³⁰⁵ Landen als Brazilië, Cuba, Thailand en Zuid-Afrika kennen een model waarbij essentiële medicijnen nationaal geproduceerd worden.^{306,307} Het betreft echter alleen de productie van reeds ontwikkelde geneesmiddelen.

Als de overheid volledig zelf gentherapieën ontwikkelt en produceert, zal de prijs minder snel worden beïnvloed door winstmotieven.^{306,308} Maar het vraagt ook aanzienlijke overheidsinvesteringen, zowel om de benodigde kennis in huis te halen en productiefaciliteiten in te richten als om het hele traject van ontwikkeling tot uitrol te kunnen uitvoeren. Het is de vraag of de overheid en haar kennisinstellingen efficiënter

kunnen opereren dan de farmaceutische bedrijven. Daarnaast geldt ook voor door de overheid geproduceerde geneesmiddelen dat de risico's van niet-succesvolle onderzoekstrajecten moet worden verdisconteerd in de prijs van succesvolle geneesmiddelen. Al met al is moeilijk te voorspellen of dit tot verlaging van de totale zorgkosten leidt.

9.2.6 Verhoging budget dure geneesmiddelen

Om ook in de toekomst gentherapieën beschikbaar te houden en te maken voor patiënten en een eventuele tweedeling in de zorg te voorkomen, is het mogelijk onvermijdelijk om het budget voor dure geneesmiddelen te verhogen.

Jaarlijks wordt ongeveer € 2,6 miljard uitgegeven aan dure geneesmiddelen, ongeveer 10 % van het totale budget aan medisch-specialistische zorg.³⁰⁹ Met de gentherapieën in de sluis en de verwachte extra tachtig gentherapieën die op de markt zullen verschijnen, zullen de uitgaven aan dure geneesmiddelen dit bedrag op termijn overstijgen. Verhoging van het budget voor dure geneesmiddelen is dan noodzakelijk. Mogelijk kan dit deels door verschuiving tussen de verschillende posten in het zorgbudget, zeker als blijkt dat door een gentherapiebehandeling andere zorgkosten lager uitval- len.

Er zijn grenzen aan de financiële mogelijkheden. Verschillende instanties zoals de WRR en de Algemene Rekenkamer hebben gewaarschuwd dat de uitgaven aan dure medicijnen ten koste gaan van het totale zorgbudget.^{13,252} Om dit zoveel mogelijk in te perken, zou een verhoging van het budget voor dure geneesmiddelen eventueel kunnen samengaan met het streven de doelmatigheid in de zorg te bevorderen door het terugdringen van niet-zinnige zorg en door het veranderen van de wijze waarop de zorg in Nederland georganiseerd is.^{310,311,312} De WRR heeft er echter op gewezen dat de complexiteit van het zorgstelsel sturing van doelmatigheid bemoeilijkt. Verbeteringen in doelmatigheid zouden daardoor niet op korte termijn te verwachten zijn.¹³

9.3 GRENZEN AAN BETAALBAARHEID BRENGT DILEMMA'S MEE

Met de komst van veel nieuwe gentherapieën en andere dure geneesmiddelen neemt de druk op het zorgbudget toe. De sluisprocedure zoals die nu plaatsvindt met een beoordeling van de kosteneffectiviteit van dure geneesmiddelen door het ZiN, lijkt vooralsnog effectief te zijn in het beheersen van de kosten.^{110,111} Het ZiN adviseert echter per geneesmiddel en in de afweging door het ZiN worden niet direct de gevolgen voor het totale budget meegenomen. Ook als de advisering over de geneesmiddelen in de sluis door het ZiN volledig correct, transparant en volgens het voorgeschreven deliberatieve proces plaatsvindt, kan de vergoeding van dure geneesmiddelen zoals

gentherapieën dus nog steeds een te groot beslag leggen op het totale zorgbudget. Wat gelet op de investeringen van een farmaceutisch bedrijf een redelijke vergoeding voor een bepaalde gentherapie is, kan daarom nog steeds maatschappelijk onaanvaardbaar geacht worden.

Om de stijgende uitgaven aan dure geneesmiddelen in de hand te houden, hebben zowel de WRR als de Algemene Rekenkamer gepleit voor scherpere keuzes over welke medicijnen vergoed zouden moeten worden.^{13,252} Dergelijke keuzes brengen ethische en maatschappelijke vragen en dilemma's mee, zowel ten aanzien van de wijze waarop het beschikbare budget wordt verdeeld (verdelende rechtvaardigheid) als over de wijze waarop besluiten over vergoeding worden genomen (procedurele rechtvaardigheid).

9.3.1 Ethische vragen bij te maken keuzes voor vergoeding

Over de vraag welke ethische principes die tot een rechtvaardige verdeling van schaarse beschikbare middelen in de zorg kunnen leiden, wordt zeer verschillend gedacht.^{313,314} Steeds zal een afweging moeten worden gemaakt tussen mogelijke verdelingsprincipes, zoals het realiseren van de grootste gezondheidswinst tegen de laagste kosten, gelijkwaardigheid en het geven van voorrang aan mensen die dat het hardst nodig hebben.³¹⁵ In een benadering die het bereiken van zo veel mogelijk gezondheidswinst voor de Nederlandse samenleving als geheel centraal stelt, wordt het accent bijvoorbeeld gelegd op zaken als de duur van de behandeling en de hoeveelheid gezondheidswinst die een behandeling oplevert. Een dergelijke benadering kan tot heel andere uitkomsten leiden dan een benadering die gericht is op gelijkwaardigheid van patiënten, waarin de nadruk juist ligt op het toegankelijk houden van geneesmiddelen voor alle groepen patiënten.¹⁰⁷

Als er scherpere keuzes moeten worden gemaakt over het wel of niet vergoeden van een bepaalde behandeling, staat de overheid voor het ethische dilemma van de keuze tussen het algemene belang van een goed functionerende gezondheidszorg voor de samenleving versus het individuele belang van de patiënt van vergoeding van een mogelijk levensreddende behandeling.

Het selectiever vergoeden van therapieën brengt de vraag mee of en zo ja, op welke manier het ZiN de aanscherping van de pakketcriteria zou kunnen realiseren. Er zouden bijvoorbeeld nog hogere eisen aan de effectiviteit van therapieën kunnen worden gesteld, of het maximumbedrag per te vergoeden therapie zou omlaag kunnen worden gebracht. Iedere keuze die gemaakt wordt, brengt ethische dilemma's mee. Op welke wijze het selectiever vergoeden van therapieën ook plaatsvindt, er zullen altijd mensen zijn die nadeel ondervinden als gevolg van de gemaakte keuzes. Onderzocht zal moeten worden welke wijze van aanscherping het meest passend is. Bij elke mogelijke aanscherping moeten rechtvaardigheid en solidariteit in acht worden genomen.

9.3.2 Het creëren van maatschappelijk draagvlak voor keuzes

Een rechtvaardige besluitvormingsprocedure zal het draagvlak voor besluitvorming over de verdeling van beschikbare middelen vergroten. Daarvoor is onder meer nodig dat besluiten over het vergoeden van dure therapieën, zoals gentherapieën, plaatsvinden binnen de vastgestelde kaders en transparant zijn voor alle betrokkenen. Ook is van belang dat de burgers voor wie deze therapieën van belang zijn, betrokken worden bij het besluitvormingsproces over het wel of niet vergoeden van een therapie.

De WRR heeft gewezen op het maatschappelijk taboe op de uitruil van bepaalde wezenlijke waarden zoals gezondheid met een (moreel gezien) minder wezenlijke waarde zoals geld. Als een afweging ertoe leidt dat een dure, maar wel als effectief beoordeelde behandeling niet in het basispakket wordt opgenomen, ontstaat weerstand in de samenleving.¹³

Om toch draagvlak te creëren voor het maken van de noodzakelijke keuzes, schetst de WRR in haar rapport over houdbare zorg twee mogelijke richtingen voor een aanpak. Ten eerste kan de overheid mensen uitleggen dat dit soort keuzes bij de vergoeding van dure geneesmiddelen net als op allerlei beleidsterreinen onvermijdelijk is en vervolgens rekenen op begrip voor die keuzes bij het publiek.¹³

In de vorige hoofdstukken is gebleken dat de grootste uitgaven zullen gaan naar gentherapieën waar grotere aantallen patiënten baat bij kunnen hebben. Als vergoeding bij dergelijke gentherapieën niet mogelijk blijkt, zullen de uitleg en het kweken van maatschappelijk draagvlak voor de gemaakte keuzes een stuk lastiger worden. Het niet vergoeden van de heel dure therapieën, die in veel gevallen zijn toegespitst op de behandeling van jonge ernstig zieke patiënten, zal eveneens weerstand in de maatschappij opleveren. De overheid moet zich er daarom op voorbereiden dat er zich gevallen zullen voordoen waarin de samenleving geen begrip heeft voor de gemaakte keuzes.

De tweede richting die de WRR noemt, is dat de overheid uitlegt dat het simpelweg gaat om inherent tragische keuzes, dat wil zeggen: keuzes tussen waarden die inherent onvereenigbaar zijn.^{13,316} Een dergelijke keuze kan ertoe leiden dat een bepaald geneesmiddel niet wordt vergoed en sommige patiënten dus een voor hen noodzakelijke behandeling niet krijgen. Als dat geneesmiddel wel vergoed zou worden, zouden anderen nadeel lijden, omdat het totale beschikbare budget eindig is. Anders gezegd: er moeten nu eenmaal keuzes worden gemaakt en het geld dat aan een dure gentherapie wordt besteed, kan niet voor andere doeleinden worden ingezet. Mogelijk kan het maatschappelijk draagvlak voor het maken van dit soort moeilijke keuzes daarnaast worden vergroot door burgers mee te laten praten over de te maken keuzes, zoals dat ook is gebeurd bij het in 2017 georganiseerde burgerforum 'Keuzes in de Zorg'.^{317,318}

9.4 SLOTOPMERKINGEN

Het huidige overheidsbeleid om de kosten te beheersen is niet toekomstbestendig, gezien de verwachte toename van gentherapieproducten op de markt en de daarmee gepaard gaande stijging van het aantal te behandelen patiënten. De situatie dreigt te ontstaan dat er geneesmiddelen worden ontwikkeld die effectief, maar onbetaalbaar zijn. Het risico bestaat dat dit op den duur ook innovatie en vooruitgang van de wetenschap in de weg kan gaan staan.

Hoewel er veel aandacht is voor de hoge kosten van heel dure gentherapieën gericht op de behandeling van een klein aantal patiënten, zitten de werkelijke zorgen om de kosten aan gentherapie echter in de minder dure gentherapieën die voor grotere patiëntengroepen ingezet kunnen worden, zoals CAR-T behandelingen tegen kanker.

Farmaceutische bedrijven bieden geen inzicht in de gemaakte kosten en de prijsopbouw van dure medicijnen. Transparantie van overheden en farmaceuten over prijs-onderhandelingen en prijsopbouw, kan de prijzen van dure (kanker)medicijnen verlagen en de R&D-investeringen op peil houden.³¹⁹ Hier ligt een verantwoordelijkheid tot transparantie bij het bedrijfsleven. Ook de farmaceutische industrie heeft er immers baat bij dat de door hen ontwikkelde gentherapieën verkocht en ingezet worden. De kentering in de belangrijkste afzetmarkt, de VS, waar ook initiatieven zijn om de prijs van (dure) medicijnen te gaan reguleren, kan overigens de roep en noodzaak voor meer transparantie versterken.

Gentherapieën verschillen onderling sterk, onder meer in prijsstelling, marktexclusiviteit en patiëntenaantallen. De verwachte toestroom van gentherapieën vraagt dan ook om een gedifferentieerde aanpak van de overheid. Per gentherapie zal bekeken moeten worden welke instrumenten ingezet kunnen worden om de toegankelijkheid voor patiënten te waarborgen.



SAMENVATTING EN CONCLUSIE

SECTIE IV

Het debat over de prijs van gentherapieën en andere dure medicijnen richt zich hoofdzakelijk op wat een acceptabele prijs is. De resultaten van prijsonderhandelingen kunnen de indruk wekken dat bedrijven gentherapieën voor een te hoge prijs in de markt zetten. Niet alle gentherapieën kunnen hierbij echter over één kam geschoren worden. Een hoog bedrag kan recht doen aan de hoge kosten van specifieke therapieën. Ook zijn er gentherapieën die ondanks de hoge prijzen commercieel niet interessant zijn, omdat de kosten niet terugverdiend kunnen worden binnen een voor een bedrijf aanvaardbare termijn.

Van farmaceutische bedrijven mag meer transparantie worden verwacht over de daadwerkelijk gemaakte kosten en de berekening die ten grondslag ligt aan de prijsstelling van dure geneesmiddelen zoals gentherapieën.

Een prijs die recht doet aan de kosten van de ontwikkelaar en producent, kan nog steeds als te hoog ervaren worden voor het beschikbare zorgbudget. De centrale prijsonderhandelingen door het ministerie van VWS met farmaceutische bedrijven hebben de kosten per gentherapie tot nu toe beperkt, maar de totale kosten voor dit soort dure geneesmiddelen blijven doorstijgen. De verwachte toename van het aantal beschikbare gentherapieën in de komende jaren zal een aanzienlijk beslag leggen op het zorgbudget.

Om ook in de toekomst dure gentherapieën zoveel mogelijk beschikbaar en betaalbaar te houden, heeft de overheid een aantal instrumenten. Ten dele worden deze instrumenten al ingezet. Sommige van deze instrumenten zullen pas op de langere termijn effect sorteren op de hoogte van de prijs van gentherapie.

Om de overheidsuitgaven aan gentherapieën te beperken, kan gedacht worden aan het maken van prestatieafspraken met farmaceuten. Daar waar nog onvoldoende duidelijkheid bestaat over de lange termijn-effectiviteit van gentherapieën, kunnen prestatieafspraken (bijvoorbeeld pay-for performance) onderdeel zijn van de onderhandelingen.

Door meer te investeren in publiek-private samenwerkingen zou de overheid mogelijk ook de kosten van nog te ontwikkelen gentherapieën omlaag kunnen brengen. Het is daarbij noodzakelijk om al in een vroeg stadium van dergelijke samenwerkingen afspraken te maken over essentiële zaken zoals de uiteindelijke prijs van een therapie en beschikbaarheid in Nederland.

In het verlengde hiervan kan worden onderzocht of de overheid of haar kennisinstellingen geheel zelf gentherapieën kunnen ontwikkelen om de prijzen van gentherapieën te verlagen. In het geval van gentherapieën voor zeer zeldzame ziekten lijkt dit laatste zelfs noodzakelijk. Hiervoor is samenwerking in EU-verband nodig.

De overheid kan voorts onderzoeken welke mogelijkheden er zijn om marktconcurrentie te bevorderen, zodat de termijnen voor marktexclusiviteit worden verkort, of op andere wijze meer ruimte komt om dure geneesmiddelen zoals gentherapieën tegen lagere kostprijs te fabriceren. In dit verband kan de overheid nader onderzoek doen naar de mogelijke inzet van dwanglicenties.

Een meer gedifferentieerde aanpak, waarbij per gentherapie gekozen wordt voor het meest geëigende instrument, zou de te verwachten prijsstelling kunnen afvlakken. De stijgende kosten door de groei van het aantal beschikbare gentherapieën brengen niettemin mee dat het vergroten van de efficiency niet voldoende zal zijn om de totale uitgaven binnen de perken te houden. Daarbij wordt de sterke toename in de uitgaven niet veroorzaakt door de zeer dure gentherapieën voor zeldzame erfelijke ziekten, maar juist door de minder dure therapieën die gericht zijn op grotere aantallen patiënten, zoals bij voorbeeld de CAR-T-celbehandelingen voor de behandeling van kanker.

Om ook in de toekomst gentherapieën beschikbaar te houden en te maken voor patiënten en een eventuele tweedeling in de zorg te voorkomen, is het mogelijk onvermijdelijk om het budget voor dure geneesmiddelen te verhogen. Het geld dat aan gentherapieën wordt besteed, kan dan echter niet meer aan andere zaken worden uitgegeven en er zullen derhalve ook in dit geval scherpe keuzes gemaakt moeten worden.

Naast maatregelen om de prijs van gentherapieën omlaag te brengen of een budgetverruiming, kan gekozen worden voor een strengere selectie van gentherapieën die voor vergoeding in aanmerking komen. Het gevolg hiervan zou zijn dat een deel van de beschikbaar komende therapieën mogelijk niet meer kan worden vergoed in Nederland. Onderzocht zal dan moeten worden hoe een strengere selectie van te vergoeden gentherapieën op een zo rechtvaardig mogelijke wijze kan plaatsvinden.

Het is daarbij van belang dat de overheid transparant is over de wijze waarop keuzes worden gemaakt en zich houdt aan de eigen vastgestelde kaders voor besluitvorming. Juist wanneer de overheid lastige keuzes moet maken, waarbij er altijd iemand nadeel zal lijden, is het creëren van maatschappelijk draagvlak noodzakelijk. Het betrekken van burgers bij de te maken keuzes kan hierbij helpen.



APPENDIX A

TABEL MET GOEDGEKEURDE EN VERWACHTE GENTHERAPIE PRODUCTEN OP DE EUROPESE MARKT^x

Adeno-geassocieerd virus (AAV) vector

Merknaam en werkzame stof Te behandelen aandoening	Luxturna voretigene neparvovec Erfelijke retinitis pigmentosa (oogaandoening)
Aantal patiënten per jaar^y	2
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 517.500 ^{aa}
Totale prijs per jaar	€ 1.035.000
Datum weesgeneesmiddelen status (indien van toepassing)	Leber's congenital amaurosis: 2-4-2012 Retinitis pigmentosa: 28-7-2015
Datum markttoelating	22-11-2018
Vergoedingsstatus	Vergoed via basispakket. Er is een financieel arrangement tot eind 2025.
In/ ex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Enkele injectie met AAV in het oog
Merknaam en werkzame stof Te behandelen aandoening	Zolgensma onasemnogene abeparvovec Spinale musculaire atrofie (SMA) (spierziekte)
Aantal patiënten per jaar^y	15
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 1.900.000
Totale prijs per jaar	€ 28.500.000
Datum weesgeneesmiddelen status	19-7-2015
Datum markttoelating	18-5-2020
Vergoedingsstatus	Vergoed via basispakket. Er is een financieel arrangement t/m 30 november 2024.
In/ ex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige toediening van AAV via infuus
Merknaam en werkzame stof Te behandelen aandoening	Upstaza eladocagene exuparvovec Aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC) deficiëntie (neurologische aandoening)
Aantal patiënten per jaar^y	1

x Alle prijzen zijn exclusief btw. Bij het berekenen hiervan is rekening gehouden met de verhoging van het lage btw tarief in 2019 van 6% naar 9%.

y Tenzij anders vermeld, is de jaarprijs per patiënt afkomstig uit de meest recente versie van het geneesmiddelen dossier (peildatum 26-3-2024) op horizonscangeneesmiddelen.nl. Wanneer de Horizonscan een maximale en minimale prijs vermeldt, is in deze tabel het gemiddelde gebruikt.

z Tenzij anders vermeld, is de grootte van de jaarlijkse patiëntengroep die in aanmerking komt een geneesmiddel de maximale patiëntengroep per jaar zoals vermeld in de meest recente versie van het geneesmiddelen dossier (peildatum 26-3-2024) op horizonscangeneesmiddelen.nl.

aa Hierbij wordt uitgegaan van het gemiddelde van de jaarlijkse kosten die per patiënt gemaakt zijn, zoals vermeld op gipdatabank.nl.

Prijs per patiënt per jaar²	€ 3.250.000
Totale prijs per jaar	€ 3.250.000
Datum weesgeneesmiddelen status	18-11-2016
Datum markttoelating	18-7-2022
Vergoedingsstatus	Nee, wel geregistreerd bij ZiN.
In/lex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige infusie met AAV in de hersenen

Merknaam en werkzame stof	Roctavian valoctocogene roxaparovec
Te behandelen aandoening	Hemofilie A (bloedziekte)
Aantal patiënten per jaar^y	3
Prijs per patiënt per jaar²	€ 2.435.192
Totale prijs per jaar	€ 7.305.576
Datum weesgeneesmiddelen status	21-3-2016
Datum markttoelating	24-8-2022
Vergoedingsstatus	Er loopt een beoordeling via de sluisprocedure.
In/lex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige toediening van AAV via infuus

Merknaam en werkzame stof	Hemgenix etranacogene dezaparovec
Te behandelen aandoening	Hemofilie B (bloedziekte)
Aantal patiënten per jaar^y	4
Prijs per patiënt per jaar²	€ 3.500.000
Totale prijs per jaar	€ 14.000.000
Datum weesgeneesmiddelen status	21-3-2018
Datum markttoelating	20-2-2023
Vergoedingsstatus	Er loopt een beoordeling via de sluisprocedure.
In/lex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige toediening van AAV via infuus

Merknaam en werkzame stof	Beqvez fidanacogene elaparovvec
Te behandelen aandoening	Hemofilie B (bloedziekte)
Aantal patiënten per jaar^y	4
Prijs per patiënt per jaar²	€ 3.500.000
Totale prijs per jaar	€ 14.000.000
Datum weesgeneesmiddelen status	19-11-2018
Datum markttoelating	verwacht
Vergoedingsstatus	n.v.t.
In/lex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige toediening van AAV via infuus

CRISPR/Cas

Merknaam en werkzame stof	Casgevy exagamglogene autotemcel
Te behandelen aandoening	Sikkelcelziekte en bèta-thalassemie (bloedziektes)
Aantal patiënten per jaar^y	37
Prijs per patiënt per jaar²	€ 1.840.000
Totale prijs per jaar	€ 68.080.000
Datum weesgeneesmiddelen status	β thalassemia: 17-10-2019 Sickle cell disease: 9-1-2020
Datum markttoelating	9-2-2024
Vergoedingsstatus	Er loopt een beoordeling via de sluisprocedure.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van met CRISPR/Cas behandelde stamcellen

Lenti-/retrovirale vector

Merknaam en werkzame stof	Kymriah tisagenlecleucel
Te behandelen aandoening	Acute lymfatische leukemie (ALL), diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) en folliculair lymfoom (FL) (bloedkankers)
Aantal patiënten per jaar^y	605

Prijs per patiënt per jaar*	€ 320.000
Totale prijs per jaar	€ 193.600.000
Datum weesgeneesmiddelen status	ALL: 29-4-2014 DLBCL: 14-10-2016 FL: 19-7-2021 23-8-2018
Datum markttoelating	
Vergoedingsstatus	Vergoed via basispakket. Er is een financieel arrangement t/m 31 december 2024.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)
Merknaam en werkzame stof	Abecma idecabtagene vicleucel
Te behandelen aandoening	Multipel myeloom (ziekte van Kahler) (bloedkanker)
Aantal patiënten per jaar^y	584
Prijs per patiënt per jaar*	€ 325.000
Totale prijs per jaar	€ 189.800.000
Datum weesgeneesmiddelen status	20-4-2017
Datum markttoelating	18-8-2021
Vergoedingsstatus	Er loopt beoordeling via de sluisprocedure.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)
Merknaam en werkzame stof	Yescarta axicabtagene ciloleucel
Te behandelen aandoening	Folliculair lymfoom (FL), diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), en primair mediastinaal grootcellig B-cel-lymfoom (PM-LBCL) (bloedkankers)
Aantal patiënten per jaar^y	262
Prijs per patiënt per jaar*	€ 327.000
Totale prijs per jaar	€ 85.674.000
Datum weesgeneesmiddelen status	DLVCL: 16-12-2014 PMBCL: 9-10-2015 FL: 11-11-2015 23-8-2018
Datum markttoelating	
Vergoedingsstatus	Voor DLBCL wordt het vergoed via basispakket. Voor FL loopt een beoordeling via de sluisprocedure, waar mei/jun '24 uitspraak over wordt verwacht.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van retroviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)
Merknaam en werkzame stof	Tecartus brexucabtagene autoleucel
Te behandelen aandoening	Mantelcellymfoom (MCL) en acute lymfatische leukemie (ALL) (bloedkankers)
Aantal patiënten per jaar^y	71
Prijs per patiënt per jaar*	€ 327.000
Totale prijs per jaar	€ 23.217.000
Datum weesgeneesmiddelen status	MCL: 13-11-2019 ALL: 19-10-2020 17-12-2020
Datum markttoelating	
Vergoedingsstatus	Er loopt een beoordeling via de sluisprocedure voor ALL. ZiN heeft geadviseerd om Tecartus voor MCL in de sluis te plaatsen, en adviseert een prijsverlaging van 80%.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van retroviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)
Merknaam en werkzame stof	Breyanzi lisocabtagene maraleucel
Te behandelen aandoening	Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DGBL), primair mediastinaal grootcellig B-cel-lymfoom (PMBL), en graad 3b folliculair lymfoom (FL3B) (bloedkankers)

Aantal patiënten per jaar^y	600
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 390.504
Totale prijs per jaar	€ 234.302.400
Datum weesgeneesmiddelen status	DLBCL: 17-7-2017 FL: 25-5-2018 PMBCL: 19-11-2018 In feb '22 is de weesgenees-middelenstatus ingetrokken.
Datum markttoelating	4-4-2022
Vergoedingsstatus	Er loopt een beoordeling via de sluisprocedure voor DLBCL, PMBCL en FL.
<i>In/ex vivo</i>	<i>Ex vivo</i>
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)
Merknaam en werkzame stof	Carvykti ciltacabtagene autoleucel
Te behandelen aandoening	Multipel myeloom (bloedkanker)
Aantal patiënten per jaar^y	458
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 420.000
Totale prijs per jaar	€ 192.360.000
Datum weesgeneesmiddelen status	28-2-2020
Datum markttoelating	25-5-2022
Vergoedingsstatus	ZiN heeft geadviseerd niet te vergoeden. Registratie voor nieuwe indicatie bij de ZiN is in behandeling.
<i>In/ex vivo</i>	<i>Ex vivo</i>
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)
Merknaam en werkzame stof	Strimvelis n.v.t.
Te behandelen aandoening	Severe combined immunodeficiency veroorzaakt door 'adenosine deaminase deficiëntie' (ADA-SCID) (immuunstoornis)
Aantal patiënten per jaar^y	1
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 594.000
Totale prijs per jaar	€ 594.000
Datum weesgeneesmiddelen status	26-8-2005
Datum markttoelating	26-5-2016
Vergoedingsstatus	Voor Strimvelis zijn met verzekeraars aparte afspraken gemaakt voor financiering en behandeling in het buitenland. Dit is gedaan omdat de aandoening zeer zeldzaam is.
<i>In/ex vivo</i>	<i>Ex vivo</i>
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van retroviraal getransduceerde stamcellen
Merknaam en werkzame stof	Libmeldy atidarsagene autotemcel
Te behandelen aandoening	Metachromatische leukodystrofie (MLD) (stofwisselingsziekte)
Aantal patiënten per jaar^y	5
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 2.875.000
Totale prijs per jaar	€ 14.375.000
Datum weesgeneesmiddelen status	12-4-2007
Datum markttoelating	17-12-2020
Vergoedingsstatus	Vergoed via basispakket. Er is een financieel arrangement t/m 31 december 2026.
<i>In/ex vivo</i>	<i>Ex vivo</i>
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde stamcellen
Merknaam en werkzame stof	Fanskya mozafancogene autotemcel
Te behandelen aandoening	Anemie van Fanconi (bloedziekte, kanker)
Aantal patiënten per jaar^y	2
Prijs per patiënt per jaar^z	Onbekend
Totale prijs per jaar	Onbekend

Datum weesgeneesmiddelen status	17-12-2010
Datum markttoelating	verwacht
Vergoedingsstatus	n.v.t.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde stamcellen
Merknaam en werkzame stof	Aucatzyl obecabtagene autoleucel
Te behandelen aandoening	Acute lymfatische leukemie (ALL) (bloedkanker)
Aantal patiënten per jaar^y	20
Prijs per patiënt per jaar^z	Onbekend
Totale prijs per jaar	Onbekend
Datum weesgeneesmiddelen status	13-4-2022
Datum markttoelating	verwacht
Vergoedingsstatus	n.v.t.
In/lex vivo	Ex vivo
Toepassing en toediening	Eenmalige terugplaatsing via infuus van lentiviraal getransduceerde T-cellen (CAR-T)

Verzwakte of niet-replicerende virus

Merknaam en werkzame stof	Imlygic talimogene laherparepvec
Te behandelen aandoening	Melanoom (huidkanker)
Aantal patiënten per jaar^y	1085
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 18.664
Totale prijs per jaar	€ 20.243.177
Datum weesgeneesmiddelen status	n.v.t.
Datum markttoelating	16-12-2015
Vergoedingsstatus	Vergoed via basispakket.
In/lex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Tweewekelijkse injectie van verzwakt herpes simplex virus in de tumor(en)
Merknaam en werkzame stof	Vyjuvek beremagene geperpavec
Te behandelen aandoening	Dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) (huidziekte)
Aantal patiënten per jaar^y	146
Prijs per patiënt per jaar^z	€ 587.000
Totale prijs per jaar	€ 85.702.000
Datum weesgeneesmiddelen status	16-4-2018
Datum markttoelating	verwacht
Vergoedingsstatus	n.v.t.
In/lex vivo	In vivo
Toepassing en toediening	Weekelijks aanbrengen van gel met replicatie-deficient herpes simplex virus op de wond(en)



APPENDIX B

TABEL GENTHERAPIEËN TERUGGETROKKEN VAN DE EUROPESE MARKT

Merknaam en werkzame stof **Te behandelen aandoening**

Aantal patiënten per jaar
Prijs per patiënt per jaar
Totale prijs per jaar
Datum weesgeneesmiddelen status
Datum markttoelating
Datum intrekking markttoelating
In/lex vivo
Toepassing en toediening

Glybera alipogene tiparvovec
Lipoproteïne lipase deficiëntie (LPLD)
(stofwisselingsziekte)
1
€ 836.000
€ 836.000
8-3-2004
25-10-2012
10-2017
In vivo
Enmalige toediening van AAV via injectie

Merknaam en werkzame stof
Te behandelen aandoening
Aantal patiënten per jaar
Prijs per patiënt per jaar
Totale prijs per jaar
Datum weesgeneesmiddelen status
Datum markttoelating
Datum intrekking markttoelating
In/lex vivo
Toepassing en toediening

Zynteglo betibeglogene autotemcel
Beta-thalassemie (bloedziekte)
1
€ 1.575.000
€ 1.575.000
24-1-2013
29-5-2019
22-3-2022
Ex vivo
Enmalige terugplaatsing van lentiviraal getransduceerde stamcellen via infuus

Merknaam en werkzame stof
Te behandelen aandoening
Aantal patiënten per jaar
Prijs per patiënt per jaar
Totale prijs per jaar
Datum weesgeneesmiddelen status
Datum markttoelating
Datum intrekking markttoelating
In/lex vivo
Toepassing en toediening

Skysona elivaldogene autotemcel
Adrenoleukodystrofie (stofwisselingsziekte)
3
€ 1.800.000
€ 5.400.000
6-6-2012
16-7-2021
11-2021
Ex vivo
Enmalige terugplaatsing van lentiviraal getransduceerde stamcellen via infuus



APPENDIX C

ANALYSE VAN GEREgistREERDE KLINISCHE GENTHERAPIESTUDIES

Bij het analyseren van het aantal geregistreerde klinische gentherapieonderzoeken is gebruik gemaakt van de online database ClinicalTrials.gov. De informatie over klinische onderzoekstudies in deze database wordt aangeleverd door de onderzoekers en sponsors van de studies, en wordt continu aangepast en aangevuld. Om de studies in deze dynamische database te kunnen analyseren, zijn op 17 januari 2024 alle klinische onderzoeken die op dat moment in de database geregistreerd stonden als actief of afgerond fase II of fase III onderzoek, gedownload. Klinische onderzoeken waarin fase I/II of fase II/III gecombineerd zijn, zijn respectievelijk als fase II en fase III genoteerd. In de analyse is er gekeken naar studies waarbij er sprake is van een interventie; observationeel onderzoek is niet meegenomen. Tevens gaat het om onderzoeken die op dit moment plaatsvinden, of zijn afgerond en waarvoor er (nog) geen nieuw geregistreerd klinisch onderzoek in een hogere fase is geregistreerd. Onderzoeken die zijn afgebroken, teruggetrokken of waarvan de status meer dan twee jaar niet door de sponsor is geverifieerd (status 'unknown'), zijn niet meegenomen in de analyse.

Vervolgens zijn de titels van de onderzoekstudies en beschrijvingen van de interventies – de geneesmiddelen – van de klinische studies geanalyseerd op zoektermen zoals: "gene therapy", "gene-edit", "genetic", "gene", "AAV", "adeno", "CAR-T", "TCR", "oncolytic", "virotherapy", "crispr", "plasmid", "lentiviral", "retroviral" en "leucel". Van studies die deze termen bevatten is nader bekeken of het een gentherapie betreft. Tot slot is er nagegaan of het om unieke behandelingen gaat of dat het gentherapieën betreft waarvoor meerdere klinische onderzoeken geregistreerd zijn of die onder verschillende namen voorkomen. Indien er een fase II en fase III van één behandeling geregistreerd is, is enkel de hoogste fase geïncludeerd. Alle geregistreerde klinische gentherapieën die zijn gevonden, zijn tot slot gecategoriseerd op aandoening en op type toepassing.

Fase I klinische studies zijn buiten beschouwing gelaten, omdat slechts een klein aantal van de geteste geneesmiddelen succesvol blijken te zijn. Fase IV onderzoeken zijn niet meegenomen in de analyse, omdat dit behandelingen zijn met producten waarvoor reeds een marktvergunning is toegekend.

Berekening en resultaat van de analyse:

In totaal zijn ruim 530 unieke fase II en III klinische gentherapiestudies gevonden in de database, waarvan 56 (11 %) in fase III studies. Met name voor de studies met CAR-T-cellen, is het niet altijd mogelijk met zekerheid te achterhalen of het een unieke gentherapiestudie betreft. Om die reden worden er in deze signalering geen harde cijfers gebruikt.

In de periode 2011-2020 bereikte ongeveer 15 % van de geneesmiddelen in fase II de geneesmiddelenmarkt, na gemiddeld 8 jaar. 50 % van de fase III geneesmiddelen wordt op de markt toegelaten, na ongeveer vier à vijf jaar. Deze percentages en tijdsvoorspellingen zijn gemiddelden van alle toepassingen en indicaties, en niet specifiek voor gentherapie. De kans op een markttoelating varieert onder andere per aandoening, waarbij de kans op markttoelating voor een geneesmiddel dat zich richt op hematologische afwijkingen hoger is dan voor bijvoorbeeld een cardiovasculaire ziekte.³²⁰ Tevens hebben therapieën voor zeldzame aandoeningen, in het algemeen, vanaf fase I een ca. 10 % grotere kans om een marktvergunning te krijgen in vergelijking met het gemiddelde van therapieën voor veel voorkomende chronische en zeldzame aandoeningen samen.³²⁰

Uitgaande van bovenstaande gegevens zouden maximaal ongeveer 80 nieuwe gentherapieproducten op de markt te verwachten zijn in 2030: 28 (50 % van de fase III studies) en ongeveer 70 (15 % van de fase II studies) minus de 19 gentherapieën die al op de Europese markt verkrijgbaar zijn of die aangekondigd zijn (zie Appendix A).

REFERENTIES

1. Nature Editorial (2023). The gene-therapy revolution risks stalling if we don't talk about drug pricing. *Nature* 616: 629-630, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01389-z>
2. Rijksoverheid (2023). Geneesmiddel Libmeldy niet in verzekerd pakket. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2023/04/12/geneesmiddel-libmeldy-niet-in-verzekerd-pakket> (bezoekt: 25 juli 2023)
3. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2022). Horizonscan geneesmiddelen. Autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem and progenitor cells transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase A gene (Libmeldy). <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/autologous-cd34-cell-enriched-population-that-contains-hematopoietic-stem-and-progenitor-cells-transduced-ex-vivo-using-a-lentiviral-vector-encoding-the-human-arylsulfatase-a-gene-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie6> (bezoekt: 15 april 2024)
4. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2023). Update advies sluisgeneesmiddel atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) voor de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD) <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/11/update-advies-sluisgeneesmiddel-atidarsagene-autotemcel-libmeldy-voor-de-behandeling-van-metachromatische-leukodystrofie-mlld> (bezoekt: 10 april 2024)
5. Kamerstukken II 2023-2024, 29477 nr. 870. 4
6. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2021). Horizonscan geneesmiddelen. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/onasemnogene-abeparvovec-neurologische-aandoeningen-sma/versie8> (bezoekt: 11 mei 2023)
7. CBS News (2023). FDA approves most expensive drug ever, a \$3.5 million-per-dose gene therapy for hemophilia B. FDA approves most expensive drug-hemophilia B. <https://www.cbsnews.com/news/fda-approves-hemgenix-most-expensive-drug-hemophilia-b> (bezoekt: 11 mei 2023)
8. Smids J & Bunnik EM (2023). Can Voluntary Health Insurance for non-reimbursed expensive new treatments be just? *Public Health Ethics* 16: 191-201, doi: 10.1093/phe/phad015
9. Quinn C et al. (2019). Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US healthcare system. *Value Health* 22: 621-626, doi: 10.1016/j.jval.2019.03.014
10. Reiff MR (2019). The Just Price, exploitation, and prescription drugs: why free marketeers should object to profiteering by the pharmaceutical industry. *Rev. Soc. Econ.* 77: 108-142, DOI: 10.1080/00346764.2018.1551561
11. Vonk RAA et al. (2020). Toekomstverkenning zorguitgaven 2015-2060: Kwantitatief vooronderzoek in opdracht van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR). Deel 1: toekomstprojecties. RIVM-rapport 2020-0059. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0059.pdf> (bezoekt: 25 juli 2023)
12. RIVM (2020). Zorguitgaven blijven tot 2060 stijgen, gemiddeld met 2,8 procent per jaar. <https://www.rivm.nl/nieuws/zorguitgaven-blijven-tot-2060-stijgen-gemiddeld-met-2-8-procent-per-jaar> (bezoekt: 15 april 2024)
13. Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2021). Kiezen voor houdbare zorg. Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak. WRR-rapport 104, Den Haag. <https://www.wrr.nl/publicaties/rapporten/2021/09/15/kiezen-voor-houdbare-zorg>
14. Anderson WF (1990). 14 september 1990: The beginning. *Hum. Gene Ther.* 1: 371-372, doi: 10.1089/hum.1990.1.4-371
15. Blaese RM et al. (1995). T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270: 475-480, Doi: 10.1126/science.270.5235.475
16. Somia N & Verma IM (2000). Gene therapy: Trials and tribulations. *Nat. Rev. Genet.* 1: 91-99, doi: 10.1038/35038533
17. Staal FJT et al. (2008). Sola dosis facit venenum. *Leukemia* in gene therapy trials: a question of vectors, inserts and dosage? *Leukemia* 22: 1849-1852, doi: 10.1038/leu.2008.219
18. Mountain A (2000). Gene therapy: the first decade. *Trends Biotechnol.* 18: 119-128, doi: 10.1016/s0167-7799(99)01416-x
19. Fischer A & Hacein-Bey-Abina S (2020). Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J. Exp. Med.* 217: e20190607, doi: 10.1084/jem.20190607
20. Ma CC et al. (2020). The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnol. Adv.* 40: 107502, doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.107502
21. Zorginstituut Nederland (ZiN). Over de Horizonscan, <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/over-horizonscan-geneesmiddelen/over-horizonscan-geneesmiddelen> (bezoekt: 25 juli 2023)
22. Zorginstituut Nederland (ZiN). Beoordeling van nieuwe zorg. <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-nieuwe-zorg> (bezoekt: 15 april 2024)

23. Doudna JA (2020). The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature* 578: 229-236, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1978-5>
24. Landhuis E (2021). The definition of gene therapy has changed. *Nature*, <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02736-8>
25. Netherlands Society of Gene and Cell Therapy (NVGCT). Gene therapy basics. <https://www.nvgct.nl/what-is-gene-therapy/> (bezocht: 25 juli 2023)
26. Loket Gentherapie. <https://www.loketgentherapie.nl/loket-gentherapie> (bezocht: 25 juli 2023)
27. Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035090/>
28. COGEM (2017). Ingrijpen in het DNA van de mens. COGEM signalering CGM/170328
29. Netherlands Society of Gene and Cell Therapy (NVGCT). Antisense oligonucleotide therapy basics. <https://www.nvgct.nl/antisense-oligonucleotide-therapy-basics/> (bezocht: 25 juli 2023)
30. Chi X et al. (2017). Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. *Drug Discov. Today* 22: 823-833, doi: 10.1016/j.drudis.2017.01.013
31. European Medicines Agency (EMA) (2022). Spinraza <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza> (bezocht: 25 juli 2023)
32. Jhawar SR et al. (2017). Oncolytic Viruses - Natural and Genetically Engineered Cancer Immunotherapies. *Front. Oncol.* 7: 1-11, doi: 10.3389/fonc.2017.00202
33. Goradel NH et al. (2021). Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Curr. Probl. Cancer* 45: 100639, doi: 10.1016/j.cupr.2020.100639
34. European Medicines Agency (EMA) (2022). Imlygic <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imlygic> (bezocht: 25 juli 2023)
35. Yin H et al. (2014). Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nat. Rev. Genet.* 15: 541-555, doi: 10.1038/nrg3763.
36. Doudna JA & Charpentier E (2014). Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346: 1258096, DOI:10.1126/science.1258096
37. Mayuranathan T et al. (2023). Potent and uniform fetal hemoglobin induction via base editing. *Nat. Genet.* 55: 1210-1220, doi: 10.1038/s41588-023-01434-7
38. Lino CA et al. (2018). Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Deliv.* 25: 1234-1257, doi: 10.1080/10717544.2018.1474964
39. Xu CL et al. (2019). Viral delivery systems for CRISPR. *Viruses* 11: 28, doi: 10.3390/v11010028
40. European Medicines Agency (EMA). Casgev. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/casgev> (bezocht: 10 april 2024)
41. Antoni van Leeuwenhoek. TCR T celtherapie en CAR T celtherapie. [Immuuntherapie met T-cel receptor \(TCR\) gentherapie en CAR T celtherapie \(avl.nl\)](https://www.immuuntherapie.nl/tcr-t-celtherapie) (bezocht: 18 oktober 2023)
42. Kole A et al. (2021). Recommendations from the Rare 2030 Foresight Study. The future of rare diseases starts today. http://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf (bezocht: 25 juli 2023)
43. Capra E et al. (2019). Gene therapy coming of age: Opportunities and challenges to getting ahead. McKinsey & Company. <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/gene-therapy-coming-of-age-opportunities-and-challenges-to-getting-ahead#> (bezocht: 25 juli 2023)
44. Shirley JL et al. (2020). Immune responses to viral gene therapy vectors. *Mol. Ther.* 28: 709-722, doi: 10.1016/j.ymthe.2020.01.001.
45. U.S. Food and Drug Administration (2023). FDA approves first topical gene therapy for treatment of wounds in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-topical-gene-therapy-treatment-wounds-patients-dystrophic-epidermolysis-bullosa> (bezocht: 9 augustus 2023)
46. Gurevich I et al. (2022). In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat. Med.* 28: 780-788, doi: 10.1038/s41591-022-01737-y
47. De Volkskrant, 6 mei 2022. De wonden blijven dicht: genetische zalf biedt patiënten met ernstige huidziekte hoop. <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/de-wonden-blijven-dicht-genetische-zalf-biedt-patienten-met-ernstige-huidziekte-hoop-bfbd597/> (bezocht: 25 juli 2023)
48. De Volkskrant, 17 januari 2020. Het gaat hard met gentherapie: de voortgang aan de hand van vier patiënten. <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/het-gaat-hard-met-gentherapie-de-voortgang-aan-de-hand-van-vier-patienten-b18e4850/> (bezocht: 25 juli 2023)
49. NRC 2 april 2021, Virus draagt gen over waarmee patiënt weer kan zien. <https://www.nrc.nl/nieuws/2021/04/02/virus-draagt-gen-over-waarmee-patient-weer-kan-zien-a4038340> (bezocht: 8 augustus 2023)
50. Daley D (2021). Four Success Stories in Gene Therapy. *Scientific American* <https://www.scientificamerican.com/article/four-success-stories-in-gene-therapy/>

51. Zolgensma. Clinical study results of ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) <https://www.zolgensma.com/zolgensma-studies> (bezocht: 3 augustus 2023)
52. Cicalesse MP et al. (2018). Gene therapy for adenosine deaminase deficiency: a comprehensive evaluation of short- and medium-term safety. *Mol. Ther.* 26: 917-931, doi: 10.1016/j.ymthe.2017.12.022
53. Novartis. Efficacy of Kymriah. <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/acute-lymphoblastic-leukemia-children/efficacy/> (bezocht: 24 mei 2024)
54. Algemeen Dagblad, 10 april 2020. Een half jaar na peperdure gentherapie: Pia doet het goed, maar we hadden op méér gehoopt. <https://www.ad.nl/buitenland/een-half-jaar-na-peperdure-gentherapie-pia-doet-het-goed-maar-we-hadden-op-meer-gehoopt-a0dc68e8/> (bezocht: 4 december 2023)
55. Wright AF (2015). Long-term effects of retinal gene therapy in childhood blindness. *N. Engl. J. Med.* 372: 1954-1955
56. Noone D et al. (2020). Reimbursing the value of gene therapy care in an era of uncertainty. *Haemophilia* 27: 12-18, doi: 10.1111/hae.14218
57. Van Overbeeke E et al. (2021). Market Access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions. *Drug Discov. Today* 26: 399-415, doi: 10.1016/j.drudis.2020.11.024
58. VandenDriessche T & Chuah MK (2022). Hemophilia "A" gene therapy: Lost in translation. *Mol. Ther.* 30: 3508-35096, doi: 10.1016/j.ymthe.2022.11.006
59. Ozelo MC et al. (2022). Valoctogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N. Eng. J. Med.* 386: 1013-1025, doi: 10.1056/NEJMoa2113708
60. Darrow JJ (2019). Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discov. Today* 24: 949-954, doi: 10.1016/j.drudis.2019.01.019
61. European Pharmaceutical Review (2023). Novartis releases long-term data for SMA gene therapy. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/180780/novartis-releases-long-term-data-for-sma-gene-therapy/> (bezocht: 3 augustus 2023)
62. Ogbonmide T et al. (2023). Gene therapy for spinal Muscular Atrophy (SMA): A review of current challenges and safety considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). *Cureus* 15: e36197, doi: 10.7759/cureus.36197
63. Reuters, 16 augustus 2023. Insight: what happens when a \$2 million gene therapy is not enough. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/what-happens-when-2-million-gene-therapy-is-not-enough-2023-08-12/> (bezocht: 18 augustus 2023)
64. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Pre- en neonatale screeningen (PNS). Hielprikt test na toevoeging spierziekte SMA vanaf 1 juni 2022 op 26 ziekten. https://www.pns.nl/nieuws/spierziekte_sma_in_hielprikscreening (bezocht: 25 juli 2023)
65. UMC Utrecht. Veelgestelde vragen over Zolgensma. <https://smacentrum.nl/medicijnen/zolgensma/veelgestelde-vragen-over-zolgensma/> (bezocht: 25 juli 2023)
66. IMLYGIC. Efficacy & clinical results of IMLYGIC® (talimogene laherparepvec). <https://www.imlygic.com/efficacy-clinical-trial-results> (bezocht: 4 december 2023)
67. Ertl HCJ (2022). Immunogenicity and toxicity of AAV gene therapy. *Front. Immunol.* 13: 975803, doi: 10.3389/fimmu.2022.975803
68. Brudno JN & Kochenderfer JN (2019). Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 34: 45-55
69. Verdun N & Marks P (2024). Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 390: 584-586, doi: 10.1056/NEJMp2400209
70. European Medicines Agency (EMA) (2009). Committee For Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products
71. Bluebird Bio. Bluebird bio receives FDA accelerated approval for SKYSONA® gene therapy for early, active Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). [bluebird bio Receives FDA Accelerated Approval for SKYSONA® Gene Therapy for Early, Active Cerebral Adrenoleukodystrophy \(CALD\)](https://www.bluebirdbio.com/news/bluebird-bio-receives-fda-accelerated-approval-for-skysona-gene-therapy-for-early-active-cerebral-adrenoleukodystrophy-cald) - bluebird bio, Inc. (bezocht: 18 oktober 2023)
72. ALD Alliance. July 2023 Update: Gene therapy treatment for childhood cerebral Adrenoleukodystrophy (ALD) Town Hall <https://www.youtube.com/watch?v=5YoL4WeVSK4&t=2366s> (bezocht 18: oktober 2023)
73. Habets M et al. (2023). De genen waar het om gaat – Een verkenning van maatschappelijk verantwoordelijke ontwikkeling van gentherapie. Rathenau Instituut Den Haag <https://www.rathenau.nl/nl/gezondheid/de-genen-waar-het-om-gaat>
74. Koçkaya G & Wertheimer A (2018). Pharmaceutical market access in developed markets. SEEd, Tübingen
75. Verordening (EG) 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PbEG 2004, L 136).
76. European Medicines Agency (EMA) (2023). Marketing Authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation> (bezocht: 15 augustus 2023)

77. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> (bezoekt: 25 juli 2023)
78. European Medicines Agency (EMA) (2019). From Laboratory to Patient: The Journey of a medicine assessed by EMA. EMA: Amsterdam
79. European Medicines Agency (EMA) (2023). The evaluation of medicines, step-by-step. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step> (bezoekt: 14 augustus 2023)
80. Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad - Verklaring van de Commissie
81. Bloem LT et al. (2006). European conditional marketing authorization in a rapidly evolving treatment landscape: A comprehensive study of anticancer medicinal products in 2006-2020. Clin. Pharmacol. Therap. 114: 148-160, doi: 10.1002/cpt.2906
82. European Medicines Agency (EMA). How EMA evaluates medicines for human use. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines-human-use> (bezoekt: 11 januari 2024)
83. European Medicines Agency (EMA) (2023). Conditional marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> (bezoekt: 5 januari 2024)
84. HollandBio. Toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen in Nederland: het kan beter! <https://www.hollandbio.nl/nieuws/toegankelijkheid-van-weesgeneesmiddelen-in-nederland-het-kan-beter>
85. Vokinger KN et al. (2022). Therapeutic value of drugs granted accelerated approval or conditional marketing authorization in the US and Europe from 2007 to 2021. JAMA Health Forum 3: e222685, doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.2685
86. Mills M (2023). HTA barriers for conditional approval drugs. Pharmacoeconomics 41: 529-545, doi: 10.1007/s40273-023-01248-9
87. Mills M & Kanavos P (2022). How do HTA agencies perceive conditional approval of medicines? Evidence from England, Scotland, France, and Canada. Health Policy 126: 1130-1143, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.08.005>
88. Brinkhuis F et al. (2024). Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study. BMJ 384:e077391, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077391>
89. Pochopien M et al. (2021). An overview of health technology assessment of gene therapies with the focus on cost-effectiveness models. J. Mark. Access Health Policy 9: 2002006, doi: 10.1080/20016689.2021.2002006.
90. Gozzo L et al. (2021). Health technology assessment of advanced therapy medicinal products: comparison among 3 European countries. Front. Pharmacol. 12: 755052, doi: 10.3389/fphar.2021.755052
91. Algemeen Dagblad, 17 juni 2022. Jayme (3) overleden aan zeldzame spierziekte SMA. <https://www.ad.nl/binnenland/jayme-3-overleden-aan-zeldzame-spieziekte-sma-rust-zacht-kleine-strijder-wij-houden-van-jou-a8deec31> (bezoekt: 8 januari 2024)
92. <https://www.eunetha.eu/eunetha-21/> (laatst bezocht: 12 januari 2024).
93. Kamerstukken II. 2022, 35925-XVI-192. Brief regering dd 3 juni 2022. EJ Kuipers, minister van VWS. Kabinetsreactie op het WRR rapport 'Kiezen voor houdbare zorg'. <https://open.overheid.nl/repository/ronl-b9dde9737bf37ed26e17501c7c4a65e6c3edd4b6/1/pdf/kamerbrief-over-kabinetsreactie-wrr-rapport-kiezen-voor-houdbare-zorg.pdf>
94. Sociaal-Economische Raad (2020). Zorg voor de toekomst. Over de toekomstbestendigheid van de zorg. Verkenning 20/02. SER, Den Haag
95. Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2019). Besluit zorgverzekering. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0018492/2019-10-31/>
96. Zorginstituut Nederland (ZiN). Beoordeling dure specialistische geneesmiddelen. <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/beoordeling-dure-specialistische-geneesmiddelen> (bezoekt: 12 december 2023)
97. Zorginstituut Nederland (ZiN). Pakketbeheer bij dure specialistische geneesmiddelen: procedure voor de beoordeling. <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/rapport/2020/05/11/pakketbeheer-specialistische-geneesmiddelen> (bezoekt: 12 december 2023)
98. Zorginstituut Nederland (ZiN). Sluis voor dure geneesmiddelen. <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>. (bezoekt 12 december 2023)
99. Zorginstituut Nederland (ZiN). Adviescommissie Pakket (ACP). <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/commissies/adviescommissie-pakket-acp> (bezoekt: 12 december 2023)

100. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2017). Pakketadvies in de Praktijk: Wikken en Wegen voor een Rechtvaardig Pakket. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2017/09/06/rapport-pakketadvies-in-de-praktijk-wikken-en-wegen-voor-een-rechtvaardig-pakket> (bezoekt: 12 december 2023)
101. Zorginstituut Nederland (ZiN). Beoordeling van nieuwe zorg. <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-nieuwe-zorg> (bezoekt: 8 mei 2024)
102. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2015). Kosteneffectiviteit in de Praktijk. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/26/kosteneffectiviteit-in-de-praktijk>
103. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2021). Medicijn Zolgensma® voor zeldzame spierziekte SMA alleen in basispakket na prijsonderhandeling. <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2021/05/07/medicijn-zolgensma-voor-zeldzame-spierziekte-sma-alleen-in-basispakket-na-prijsonderhandeling> (bezoekt: 15 december 2023)
104. Rijksoverheid (2021). Akkoord over medicijn voor spierziekte SMA. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/10/08/akkoord-over-medicijn-voor-spierziekte-sma> (bezoekt: 13 maart 2024)
105. Adviescommissie Pakketbeheer (2024). Balanceren tussen publieke waarden. Argumentenkader dure geneesmiddelen Adviescommissie Pakket. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2024/02/05/argumentenkader-voor-dure-geneesmiddelen>
106. Beauchamp T & Childress J (2019). Principles of Biomedical Ethics. Oxford: Oxford University Press
107. Centrum voor Ethiek en Gezondheid (2023) Code Rood, Verkenning van morele uitgangspunten bij langdurige schaarste in de zorg. <https://www.ceg.nl/documenten/publicaties/2023/01/20/code-rood>
108. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2015). Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/10/26/pakketbeheer-weesgeneesmiddelen>
109. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2021). Weesgeneesmiddelenarrangement voretigene neparvovec (Luxturna®) bij visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2021/01/31/weesgeneesmiddelenarrangement-voretigene-neparvovec-luxturna-bij-visusverlies>
110. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2021). Sluis voor dure geneesmiddelen beperkt verdringing andere goede zorg. <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2023/08/16/sluis-voor-dure-geneesmiddelen-beperkt-verdringing-andere-goede-zorg>
111. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2023). Onderzoeksrapport Equalis over effecten van de sluis voor dure geneesmiddelen. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2023/08/16/onderzoeksrapport-equalis-over-effecten-van-de-sluis-voor-dure-geneesmiddelen>
112. Meijer K et al. (2021). Met vereende krachten komt duur medicijn sneller op de markt. Medisch Contact. <https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/artikel/met-vereende-krachten-komt-duur-medicijn-sneller-op-de-markt>
113. UMC Utrecht. De Pakketsluis voor dure geneesmiddelen. <https://www.umcutrecht.nl/nieuws/de-pakket-sluis-voor-dure-geneesmiddelen> (bezoekt: 10 april 2024)
114. European Patent Office. Unitary Patent. <https://www.epo.org/en/applying/european/unitary/unitary-patent> (bezoekt: 4 januari 2024)
115. Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag), artikel 63 lid 1
116. Agreement on trade-related aspects of intellectual property rights (TRIPS), artikel 33
117. Verordening (EU) 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (Pb EU 2019, L153), artikel 13
118. Rijsoctrooiwet 1995, artikel 53, lid 1 en Europees Octrooiverdrag, artikel 52 tot en met 57
119. Bostyn SJR (2016). Personalised medicine, medical indication patents and patent infringement: emergency treatment required. IPQ. 2: 151-201
120. Europees Octrooiverdrag, artikel 53, lid 3
121. Abinader LG & Contreras JL (2019). The patentability of genetic therapies: CAR-T and medical treatment exclusions around the world. Am. Univ. Int. Law Rev. 34: 705: 762
122. Arnaudo L (2020). On CAR-Ts, decentralized in-house models, and the hospital exception. Routes for sustainable access to innovative therapies, JLB 1–19, <https://doi.org/10.1093/jlb/lsac027>
123. Kirshner G et al. (2023). The impact of an 'Evergreening' strategy nearing patent expiration on the uptake of biosimilars and public healthcare costs: a case study on the introduction of a second administration form of trastuzumab in the Netherlands. EsCHER Working Paper Series No 2022015, Erasmus University Rotterdam: Rotterdam
124. Europees Octrooiverdrag, artikel 54, lid 1
125. Europees Octrooiverdrag, artikel 54, lid 4 en 5
126. Kirshner G et al. (2024). The impact of an 'evergreening' strategy nearing patent expiration on the uptake of biosimilars and public healthcare costs: a case study on the introduction of a second administration form of trastuzumab in The Netherlands. Eur. J. Health Econ. <https://doi.org/10.1007/s10198-023-01648-w>

127. Ducimetièrre C. (2019). Second medical use patents: legal treatment and public health issues. Research paper South Centre, Vol. 101. https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2019/12/RP101_Second-Medical-Use-Patents-Legal-Treatment-and-Public-Health-Issues_EN.pdf
128. Aboy M et al. (2021). Mapping the European patent landscape for medical uses of known products. *Nat. Biotechnol.* 39: 1336–1343, <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01104-1>
129. Aboy M et al. (2022). European patent protection for medical uses of known products and drug repurposing. *Nat Biotechnol* 40: 465–471. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01269-3>
130. Franco P (2013). Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov. Today* 18: 163-172, doi: 10.1016/j.drudis.2012.08.009
131. Verordening (EG) 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen (PbEU 2000, L 18)
132. Verordening (EG) 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen (PbEU 2000, L 18), artikel 8
133. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (bezocht: 5 januari 2024).
134. Hughes DA & Poletti-Hughes J (2016). Profitability and market value of orphan drug companies: A retrospective, propensity-matched case-control study. *PLoS One* 11: e0164681, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164681>
135. Thein SL (2013). The Molecular Basis of β -Thalassemia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3: a011700, doi: 10.1101/cshperspect.a011700
136. Pearson C et al. (2022). White Paper- the next generation of rare disease drug policy: ensuring both innovation and affordability. ICER
137. Bostyn S (2022). Sub-setting and indication stacking in orphan drugs: a recipe for the future of exclusive rights. *Stockholm Intellectual Property Review*. 5: 26-43
138. Bostyn S (2016). Personalised medicine, medical indication patents and patent infringement: emergency treatment required. *Intellectual Property Quarterly* 151-201
139. Hyry H et al. (2016). Saving orphan drug legislations: misconceptions and clarifications. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 16: 111-117, doi: 10.1586/14737167.2016.1141052
140. Eichler HG et al. (2023). Orphan drugs' clinical uncertainty and prices: addressing allocative and technical inefficiencies in orphan drug reimbursement. *Front. Pharmacol.* 14: 1-10, doi: 10.3389/fphar.2023.1074512
141. Gericke CA et al. (2005). Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J. Med. Ethics* 31: 164-168
142. Bouwman L et al. (2024). Trends in orphan medicinal products approvals in the European Union between 2010–2022. *Orphanet. J. Rare Dis.* 19: 91, <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03095-z>
143. Mingorance A (2018). Drivers of orphan drug development. *ACS Med. Chem. Lett.* 9: 962-964, <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00438>
144. Meekings KN et al. (2012). Orphan drug development: an economically viable strategy for Biopharma R&D. *Drug Discov. Today* 17: 660-664, doi: 10.1016/j.drudis.2012.02.005
145. Bouwman Let al. (2024) Trends in orphan medicinal products approvals in the European Union between 2010–2022. *Orphanet J. Rare Dis.* 19: 91, <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03095-z>
146. De Jongh et al. (2019). Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation. Technopolis https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation_study_final-report_en_0.pdf
147. Richtsnoer inzake aspecten van de toepassing van artikel 8 lid 2, van Verordening (EG) 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad: herbeoordeling van de exclusiviteitsperiode voor weesgeneesmiddelen (PbEU 2008, C 242)
148. ACM (2018). Lagere medicijn prijzen hoeven innovatie niet in de weg te staan. Minister moet maatschappelijk rendement leidend maken bij vaststelling medicijnprijs. <https://www.acm.nl/nl/publicaties/lagere-medicijn-prijzen-hoeven-innovatie-niet-de-weg-te-staan>
149. European Commission, 26 april 2023. Reform of the EU pharmaceutical legislation. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en (bezocht: 1 december 2023)
150. Kirshner G et al. (2024). De impact van het verlopen van patenten op de medicijn prijzen: inzichten uit de Nederlandse markt. *J. Markttoegang Gezondheidsbeleid* 9: 1849984
151. Schipper I et al. (2019). Overpriced. Drugs developed with Dutch public funding. SOMO & WEMOS. <https://www.wemos.org/wp-content/uploads/2023/04/Report-2019-Overpriced-SOMO-Wemos.pdf>
152. Angelis A et al. (2023). High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ* 380: e071710, doi: 10.1136/bmj-2022-071710
153. Gupta Strategists (2019). The Costs of Opportunity. A Study on Pharmaceutical R&D Costs. <https://gupta-strategists.nl/storage/files/The-cost-of-opportunity-Gupta-Strategists.pdf> (bezocht: 8 augustus 2023)

154. Jayasundara K et al. (2019). Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J. Rare Dis.* 14: 12 doi: 10.1186/s13023-018-0990-4,
155. DiMasi JA et al. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 47: 20-33
156. L.E.K. Consulting, RAND Europe, SiRM Strategies in Regulated Markets (2022). The financial ecosystem of pharmaceutical R&D - An evidence base to inform further dialogue. <https://www.sirm.nl/en/publications/the-financial-ecosystem-of-pharmaceutical-r-d>
157. Wouters OJ et al. (2020). Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *JAMA* 323: 844-853, DOI: 10.1001/jama.2020.1166
158. Paul SM et al. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9: 203-214, <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
159. Dobrowsky T et al. (2021). AAV manufacturing for clinical use: Insights on current challenges from the upstream process perspective. *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 20: 100353, <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2021.100353>
160. Capra E et al. (2022). Viral-vector therapies at scale: Today's challenges and future opportunities. McKinsey & Company. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/viral-vector-therapies-at-scale-todays-challenges-and-future-opportunities>
161. Nam S et al. (2019). Driving the next wave of innovation in car t-cell therapies. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/driving-the-nextwave-of-innovation-in-car-t-cell-therapies> (bezoekt: 21 februari 2023)
162. Harris E (2019). Breaking down pricing of cell & gene therapies. *Cell&Gene*, <https://www.celland-gene.com/doc/breaking-down-pricing-of-cell-gene-therapies-0001> (bezoekt: 8 augustus 2023)
163. Hematon. UMC's gaan zelf CAR-T-cellen maken. <https://www.hematon.nl/nieuwsberichten/umc-s-gaan-zelf-car-t-cellen-maken> (bezoekt: 5 september 2022)
164. Gregson N et al. (2005). Pricing medicines: theory and practice, challenges and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4: 121-130, doi: 10.1038/nrd1633
165. European Medicines Agency (EMA). Fees for marketing authorisations. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/fees-payable-european-medicines-agency#ema-inpage-item-12930> (bezoekt: 9 april 2024)
166. Aiuti A et al. (2022). Ensuring a future for gene therapy for rare diseases. *Nat. Med.* 28: 1985-1988, doi: 10.1038/s41591-022-01934-9.
167. Gort J et al. (2023) Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP's) in Nederland: Veldverkenning, Knelpuntanalyse en Activiteitenkaart. DOI: <https://doi.org/10.33540/1874/433501>
168. Moreno SG & Epstein D (2019). The price of innovation – the role of drug pricing in financing pharmaceutical innovation. A conceptual framework. *J. Mark. Access Health Policy* 7: 1583536, doi: 10.1080/20016689.2019.1583536
169. Wouters OJ et al. (2022). Association of research and development investments with treatment costs for new drugs approved from 2009 to 2018. *JAMA Network Open* 5: e2218623, doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18623
170. Frech HE et al. (2023). Pharmaceutical pricing and R&D as a global public good. NBER Working Paper No. 31272. Cambridge: National Bureau of Economic Research
171. Ledley FD et al. (2020). Profitability of large pharmaceutical companies compared with other large public companies. *JAMA* 323: 834-843, doi: 10.1001/jama.2020.0442
172. NPR. Senators ask CEOs why their drugs cost so much more in the U.S. Drug company CEOs grilled about high U.S. drug prices : Shots - Health News : NPR (bezoekt 27 mei 2024)
173. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) (2022). The pharmaceutical industry in figures: Key data 2022. Brussel https://www.efpia.eu/media/554521/efpia_pharmafigures_2020_web.pdf
174. Lund HN & McGaffin M (2021). Federal regulation of prescription drugs in the United States. <https://www.theactuarymagazine.org/federal-regulation-of-prescription-drugs-in-the-united-states/> (bezoekt: 15 augustus 2023)
175. Güell O (2023). Why are new drugs so expensive? <https://english.elpais.com/science-tech/2023-01-24/why-are-new-drugs-so-expensive.html> (bezoekt: 15 augustus 2023)
176. Reuters, 30 september 2023. US judge refuses to block Medicare from negotiating drug prices. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-judge-refuses-block-medicare-negotiating-drug-prices-2023-09-29/> (bezoekt: 20 juni 2024)
177. WHO (2021) Internal reference pricing. WHO guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies: a plain language summary. 9789240024571-eng.pdf (who.int) (bezoekt: 18 augustus 2023)
178. Bolous NS et al. (2021). The cost-effectiveness of gene therapy for severe hemophilia B: a micro-simulation study from the United States perspective. *Blood.* 138: 1677-1690, doi: 10.1182/blood.2021010864

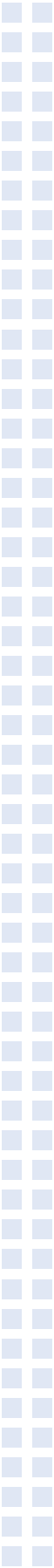
179. Naddaf M (2022). Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy - but questions remain. *Nature* 612: 388-389, doi: 10.1038/d41586-022-04327-7
180. Versteegh MM (2020). Prijsbepaling van medicijnen. Wat is redelijk? *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 164: D5069
181. Liozu SM (2017). Value-based pricing special issue: editorial. *J. Rev. Pric. Manag.* 16: 1-3, <https://doi.org/10.1057/s41272-016-0058-9>
182. Omroep Max (2021, 17 juli). Hollandse Zaken - De prijs van een mensenleven. https://www.maxvandaag.nl/programmas/tv/hollandse-zaken/de-prijs-van-een-mensenleven/POW_04981968/
183. Moon S et al. (2020). Defining the concept of fair pricing for medicines. *BMJ* 368: l4726, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4726>
184. Garner S et al. (2018). Value-Based Pricing: L'Enfant Terrible? *Pharm. Econ.* 36: 5-6, <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0567-4>
185. Glaus CEG et al. (2023). Defining 'therapeutic value' of medicines: a scoping review. *BMJ Open.* 13(12): e078134, doi: 10.1136/bmjopen-2023-078134
186. Dintsios CM & Chernyak N (2022). How far is Germany from value-based pricing 10 years after the introduction of AMNOG? *Appl. Health Econ. Health Policy* 20: 287-290, doi: 10.1007/s40258-021-00712-x.
187. Anderson JC & Narus JA (1998). Business marketing: Understand what customers value. *Harv. Bus. Rev.* 76: 53-65
188. Nagle TT & Holden RK (2002). The strategy and tactics of pricing: A guide to profitable decision making. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall
189. Ingenbleek P et al. (2003). Successful new product pricing practices: A contingency approach. *Mark. Lett.* 14: 289-305, <https://doi.org/10.1023/B:MARK.0000012473.92160.3d>
190. Erasmus University Rotterdam (2022). Naar duurzaamheid en betaalbaarheid van dure cel- en genetherapieën? <https://www.eur.nl/nieuws/naar-duurzaamheid-en-betaalbaarheid-van-dure-cel-en-genetherapieen> (bezoekt: 28 oktober 2022)
191. Thielen FW et al. (2022). Towards sustainability and affordability of expensive cell and gene therapies? Applying a cost-based pricing model to estimate prices for Libmeldy and Zolgensma. *Cytotherapy* 24: 1245-1258, doi: 10.1016/j.jcyt.2022.09.002
192. AIM. European fair price calculator for medicines. <https://fairpricingcalculator.eu/>
193. AIM offers a tool to calculate fair and transparent European prices for accessible pharmaceutical innovations. https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2021/06/AIMs-fair-pricing-model-Accompanying-paper-to-the-fair-pricing-calculator_June2021.pdf
194. Nuijten MJC & Vis J (2016). Evaluation and valuation of innovative medicinal products. *J. Rare Dis. Res. Treat.* 2: 1-1
195. Nuijten M (2022). Pricing Zolgensma – the world's most expensive drug. *J. Mark. Access Health Policy* 10: 2022353, doi: 10.1080/20016689.2021.2022353
196. Oxfam België, persbericht 6 juli 2023. Overwinsten van de big business schieten omhoog tot een "obscene" 1 biljoen dollar per jaar terwijl er wereldwijd een armoede-crisis heerst <https://oxfambelgie.be/overwinsten-van-de-big-business-schieten-omhoog-tot-een-obscene-1-biljoen-dollar-jaar-terwijl-er> (bezoekt: 20 juni 2024)
197. SOMO, 27 februari 2023. Big Pharma harkte 90 miljard dollar winst binnen met COVID-19 vaccins
198. Autoriteit Consument & Markt. 19 juli 2021. ACM beboet fabrikant Leadiant voor excessieve prijs geneesmiddel CDCA. <https://www.acm.nl/nl/publicaties/acm-beboet-fabrikant-leadiant-voor-excessieve-prijs-geneesmiddel-cdca>
199. CBC, 14 januari 2022. U.S. judge orders 'Pharma Bro' Martin Shkreli to pay back \$64M, bars him from drug industry. <https://www.cbc.ca/news/business/martin-shkreli-drug-industry-pharma-bro-daraprim-1.6315620>
200. Pomp M (2019). Maken farmaceutische bedrijven excessieve winsten? *TPEdigitaal* 13(3): 1-19
201. Sood N et al. (2021) Do companies in the pharmaceutical supply chain earn excess returns? *Int. J. Health Econ. Manag.* 21: 99-114, doi: 10.1007/s10754-020-09291-1
202. Deloitte (2023). Seize the digital momentum. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2022. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-uk-seize-digital-momentum-rd-roi-2022.pdf>
203. Capra E et al. (2021). Gene-therapy innovation: Unlocking the promise of viral vectors. McKinsey & Company. <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/gene-therapy-innovation-unlocking-the-promise-of-viral-vectors#>
204. European Commission (2021). EC study on new genomic techniques. https://ec.europa.eu/food/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques_en
205. Gottlieb S & Marks P (2019). Food and Drug Administration: New policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-peter-marks-md-phd-director-center-biologics> (bezoekt: 15 januari 2021)

206. Vereniging voor innovatieve geneesmiddelen (2019). Cel- en gentherapie. <https://publicaties.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/magazine/gentherapie/patient-als-leverancier/#toegelaten> (bezocht: 10 april 2024)
207. Mirasol F (2020). Industry pushes forward with cell and gene therapies. Pharmtech. pharmtech.com/industry-pushes-forward-cell-and-gene-therapies (bezocht: 4 december 2023)
208. Dunbar CE et al. (2018). Gene therapy comes of age. Science 359: eaan4672, DOI: 10.1126/science.aan4672
209. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Onze taken. <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/over-cbg-onze-taken> (bezocht: 25 april 2024).
210. Thomas D et al. (2021). Clinical development success rates and contributing factors 2011-2020. BIO, QLS Advisors, Informa UK Ltd. https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011_2020.pdf
211. Coyle D et al. (2020). HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. Eur. J. Health. Econ. 21: 1421-1437, doi: 10.1007/s10198-020-01212-w
212. Hampson G et al. (2018). Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. J. Comp. Eff. Res. 7: 15-28, doi: 10.2217/ce-2017-0068
213. O'Hara J et al. (2022). Health technology assessment for gene therapies in haemophilia. Haemophilia 28: 19-26, doi: 10.1111/hae.14413
214. ing to the assessment challenges posed by cell and gene therapy? BMC Health Serv. Res. 23: 484, doi: 10.1186/s12913-023-09494-5.
215. Hanna E et al. (2016). Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J. Mark. Access Health Policy 4: 31036, doi: 10.3402/jmahp.v4.31036
216. U.S. National Library of Medicine, NIH. Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov/search?aggFilters=phase:2> (bezocht: 4 december 2023)
217. Young CM et al. (2022). Durable cell and gene therapy potential patient and financial impact: US projections of product approvals, patients treated, and product revenues. Drug Discov. Today 27: 17-30, doi: 10.1016/j.drudis.2021.09.001
218. BioSpace (2024). Gene Therapy Approvals Expected to Ramp Up in 2024 Amid Manufacturing, Cost Challenges. <https://www.biospace.com/article/gene-therapy-approvals-to-ramp-up-in-2024-amid-manufacturing-cost-challenges>
219. Aftab BT et al. (2020). Toward "off-the-shelf" allogeneic cells. Adv. Cell Gene Ther. 3: e86, <https://doi.org/10.1002/acg2.86>
220. Parmar A, 29 januari 2020. Makers of novel cell/gene therapy say off-the-shelf approach only way to solve pricing woes. MedCity News. <https://medcitynews.com/2020/01/makers-of-novel-cell-gene-therapy-say-off-the-shelf-approach-only-way-to-solve-pricing-woes/> (bezocht: 12 december 2023)
221. Cho JH et al. (2018). Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses. Cell 173: 1426-1438, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.038
222. Perez C et al. (2020). Off-the-shelf allogeneic T Cell therapies for cancer: Opportunities and challenges using naturally occurring "universal" donor T Cells. Front. Immunol. 11: 583716, doi: 10.3389/fimmu.2020.583716
223. Biosimilars Nederland <https://www.biosimilars-nederland.nl/> (bezocht: 8 mei 2024)
224. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Originele biologische medicijnen en biosimilars. <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars> (bezocht: 8 mei 2024)
225. Utrecht Centre for Affordable Biotherapeutics for Public Health (UCAB) <https://www.uu.nl/en/organisation/utrecht-centre-for-affordable-biotherapeutics/about-ucab> (bezocht: 27 oktober 2022)
226. Wolff-Holz E & Weise M (2020). Biosimilars in the European Union: current situation and challenges. Bundesgesundheitsbl. 63: 1365-1372, doi: 10.1007/s00103-020-03225-5
227. Seoane Vazquez E et al. (2019). Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. EMBO Mol. Med. 11: e9992, doi: 10.15252/emmm.201809992
228. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2020). Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk 2020. Zorginstituut Nederland: Diemen
229. Bruinsma I (2021). The management of orphan drug price after loss of exclusivity. RJW&partners. <https://www.rjwpartners.com/post/the-management-of-orphan-drug-prices-after-losing-exclusivity> (bezocht: 9 augustus 2023)
230. Erasmus School of Health Policy & Management (2024). Farmaceuten blijven ondanks indicatie uitbreiding vaak hoge prijzen berekenen voor kankergeneesmiddelen
231. Heine RJSD et al. (2024). Applying a cost-based pricing model for innovative cancer treatments subject to indication expansion: A case study for pembrolizumab and daratumumab. PLoS ONE 19(2): e0293264 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293264>
232. Fang T et al. (2022). Gene therapy in amyotrophic lateral sclerosis. Cells 11: 2066, doi: 10.3390/cells11132066
233. Amada DA & Davidson BL (2021). Gene therapy for ALS: a review. Mol. Ther. 29: 3345-3358, doi: 10.1016/j.ymthe.2021.04.008

234. Lennon MJ et al. (2021) Genetic therapies for Alzheimer's disease: A scoping review. *J. Alzheimers Dis.* 84: 491-504, doi: 10.3233/JAD-215145
235. UC San Diego Health, 18 februari 2021. First-in-human clinical trial to assess gene therapy for Alzheimer's disease [Persbericht]. <https://health.ucsd.edu/news/press-releases/2021-02-18-first-in-human-clinical-trial-to-assess-gene-therapy-for-alzheimers-disease/> (bezocht: 9 augustus 2023)
236. Puranik N et al. (2021). Exploring the role of gene therapy for neurological disorders. *Curr. Gene Ther.* 21: 11-22, doi: 10.2174/1566523220999200917114101
237. FDA, 19 mei 2023. FDA approves first topical gene therapy for treatment of wounds in patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa [Persbericht]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-topical-gene-therapy-treatment-wounds-patients-dystrophic-epidermolysis-bullosa>
238. <https://www.gipdatabase.nl/>
239. Nederlandse Zorgautoriteit (ZiN) (2022). Monitor Medisch Specialistische Zorg 2022. https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_715091_22/
240. Eskes, EC B. et al. (2022). Patients' view on gene therapy development for lysosomal storage disorders: a qualitative study. *Orphanet J. Rare Dis.* 17:383, <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02543-y>
241. Reuters 24 februari, 2024. Prices for new US drugs rose 35% in 2023, more than the previous year. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/prices-new-us-drugs-rose-35-2023-more-than-previous-year-2024-02-23/>
242. The New York Times, 18 november 2014. \$2.6 billion to develop a drug? New estimates makes questionable assumptions <https://www.nytimes.com/2014/11/19/upshot/calculating-the-real-costs-of-developing-a-new-drug.html> (bezocht: 20 juni 2024)
243. The Economist, 27 november 2014. The price of failure <https://www.economist.com/business/2014/11/27/the-price-of-failure> (bezocht: 2- juni 2024)
244. Mazzucato M et al. (2020). Is it time to nationalise the pharmaceutical industry? *BMJ* 368:m769, <https://doi.org/10.1136/bmj.m769>
245. Sillup GP & Porth SJ (2008). Ethical issues in the pharmaceutical industry: an analysis of US newspapers. *Int. J. Pharm. Healthc.* 2: 163-180, <https://doi.org/10.1108/17506120810903953>
246. Mazzucato M (2016). High cost of new drugs. *BMJ*; 354 :i4136, doi:10.1136/bmj.i4136
247. Kesselheim AS et al. (2017). Determinants of Market Exclusivity for Prescription Drugs in the United States. *JAMA Intern. Med.* 177: 1658-1664, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4329
248. The Standing Committee of European Doctors (CPME), 20 april 2022. How the pharmaceutical industry misuses the concept of value to justify high medicine prices. <https://www.cpme.eu/news/how-the-pharmaceutical-industry-misuses-the-concept-of-value-to-justify-high-medicine-prices> (bezocht: 23 mei 2024)
249. Novartis. Novartis Second Quarter and Half Year 2023. Condensed interim financial report – supplementary data <https://www.novartis.com/investors/financial-data/quarterly-results#tabq2-2023-17036> (bezocht: 20 juni 2024)
250. Transkript.de, 19 oktober 2022. Nach AMNOG-Verfahren Preis für Gentherapie deutlich reduziert. <https://transkript.de/artikel/2022/nach-amnog-verfahren-preis-fuer-gentherapie-deutlich-reduziert/> (bezocht: 23 mei 2024)
251. Ledford H (2023). Gene therapies for rare diseases are under threat. Scientists hope to save them. *Nature*, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03109-z>
252. Algemene Rekenkamer, 23 april 2020. Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen. <https://www.rekenkamer.nl/publicaties/rapporten/2020/04/23/paarden-middel-of-noodverband-resultaten-prijsonderhandelingen-geneesmiddelen>
253. Hanna E et al. (2017). Gene therapies development: slow progress and promising prospect. *JMAHP* 5: 1265293, doi: 10.1080/20016689.2017.1265293
254. Zorginstituut Nederland (ZiN) (2021). Horizonscan geneesmiddelen. Elivaldogene autotemcel <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/elivaldogene-autotemcel-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie5?lang=nl> (bezocht: 17 augustus 2022)
255. Pagliorulo N (2021). Bluebird, winding down in Europe, withdraws another rare disease gene therapy. *Biopharmadrive*. <https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-withdraw-gene-therapy-europe-skysona/608666/> (bezocht: 25 juli 2022)
256. Bloomberg Intelligence, 11 mei 2023. EU payment fight could cut 40% from gene therapy sales. <https://www.bloomberg.com/professional/blog/eu-payment-fight-could-cut-40-from-gene-therapy-sales>
257. Volkskrant, 12 augustus 2012. Europa moet zelf dure medicijnen gaan maken. <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/europa-moet-zelf-dure-medicijnen-gaan-maken~b5fcaf62/>
258. Reuters, 30 september 2023. US judge refuses to block Medicare from negotiating drug prices <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-judge-refuses-block-medicare-negotiating-drug-prices-2023-09-29/> (bezocht: 20 juni 2024)
259. Calcoen P et al. (2017). Should new health technology be available only for patients able and willing to pay? *J. Mark. Access Health Policy* 5(1): 1315294, doi: 10.1080/20016689.2017.1315294

260. Norheim OF (2016). Ethical priority setting for universal health coverage: challenges in deciding upon fair distribution of health services. BMC medicine 14: 75. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0624-4>
261. Norheim OF et. al. (2014) Guidance on priority setting in health care (GPS-Health): the inclusion of equity criteria not captured by cost-effectiveness analysis. Cost Eff. Resour. Alloc. 12:1 8, doi: 10.1186/1478-7547-12-18
262. Pinxten W (2021). Crowd funding for orphan drugs: the case of baby Pia. Front. Pharmacol. 12: 1-5, doi: 10.3389/fphar.2021.787342
263. Centrum voor Ethiek en Gezondheid (2022). Medische crowdfunding: een ethische verkenning van online inzamelacties. Centrum voor Ethiek en Gezondheid: Den Haag
264. De Jong A (2020). Persoonlijke beschouwing over de inzet van dwanglicenties bij hoge prijzen van medicijnen. ABDTOPConsult. Onderzoeksrapport Rijksoverheid
265. Kamerstukken II, 2021-2022, 29477, nr. 757.
266. Jørgensen J & Kefalas P (2021). The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA. Regen. Med. 16: 405-422, doi: 10.2217/rme-2020-0169
267. Editorial: Gene therapy's next installment (2019). Nat. Biotechnol. 37: 697 <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0194-z>
268. Vereniging Innovatieve geneesmiddelen (2024) Medicijnmythes en de consequenties daarvan voor de Nederlandse patiënt, <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/actueel/publicaties/medicijnmythes-en-de-consequenties-daarvan-voor-de-nederlandse-patiënt>
269. PwC (2023). Six drugs pricing models have emerged to improve product access and affordability. <https://www.pwc.com/us/en/industries/health-industries/library/6-drug-pricing-models.html> (bezoekt: 18 augustus 2023)
270. Jørgensen J & Kefalas P (2017). Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. J. Mark. Access. Health Policy 5: 1355203, doi: 10.1080/20016689.2017.1355203
271. Amsterdam Universitair Medische Centra. Nieuwbericht 15 juli 2021. Positieve effecten van nieuwe behandelingen op de gezondheid als uitgangspunt. <https://medicijnvoordemaatschappij.nl/positieve-effecten-van-nieuwe-behandelingen-op-de-gezondheid-als-uitgangspunt/> (bezoekt: 8 mei 2024)
272. Amsterdam Universitair Medische Centra. MLD-register gekozen als casestudie door Zorginstituut Nederland. <https://medicijnvoordemaatschappij.nl/ml-d-register-gekozen-als-casestudie-door-zorg-instituut-nederland/> (bezoekt: 8 mei 2024)
273. The MLD initiative <https://www.mldinitiative.com/> (bezoekt: 8 mei 2024)
274. Ridley RG et al. (2001). A role for public-private partnerships in controlling neglected diseases? Bull. WHO 79: 771-777
275. Goldman M (2012). The Innovative Medicines Initiative: A European response to the innovation challenge. Clin. Pharmacol. Therap. 91: 418-425, doi: 10.1038/clpt.2011.321.
276. Radder H & Smiers J (2024). Medical research without patents: It's preferable, it's profitable, and it's practicable. Account. Res, doi: 10.1080/08989621.2024.2324913
277. KNAW (2021). Efficiency gains through innovation in medicines development: how can science contribute? Amsterdam
278. Nederlandse Federatie Universitaire Medische centra (2020). Toolkit Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren. <https://www.nfu.nl/actueel/toolkit-maatschappelijk-verantwoord-licentiëren>
279. Rosenberg N et al. (2023). Development of medicines for rare diseases and inborn errors of metabolism: Toward novel public-private partnerships. J. Inherit. Metab. Dis. 46: 806-816, doi: 10.1002/jimd.12605
280. Hemphill TA (2010). Extraordinary pricing of orphan drugs: is it a socially responsible strategy for the US Pharmaceutical Industry? J. Buss. Ethics 94: 225-242, <https://doi.org/10.1007/s10551-009-0259-x>
281. Maitland I (2002). Priceless Goods: how should life-saving drugs be priced? Buss. Ethics Q 12: 451-480
282. Rijksoctrooiwet 1995, artikel 43c
283. Nota van toelichting bij Besluit van 5 december 2018, houdende vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van artikel 53, derde lid, tweede volzin, van de Rijksoctrooiwet 1995, Stb. 2018, 469.
284. Besluit 94/358/EG van de Raad van 16 juni 1994 houdende aanvaarding namens de Europese Gemeenschap van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee (PbEG 1994, L 158)
285. Rijksoctrooiwet 1995, artikel 57
286. Mulder DM (2020). Octrooirecht in noodsituaties. Intellectuele eigendom en reclamerecht, 2020/16
287. Qunaj L et al. (2022). Compulsory licensing of pharmaceuticals in high-income countries: A Comparative Analysis. Milbank Q 100: 284-313, doi: 10.1111/1468-0009.12557
288. Kamerstukken II, 2017-2018, 29477, nr. 489.
289. Cappuyns P & Vanherpe J (2018). A Licence! And Quick! Recent developments concerning compulsory licences for patented pharmaceuticals in the European Union. Les Nouvelles LIII(2): 184-189
290. Beall RF et al. (2015) Compulsory licensing often did not produce lower prices for antiretrovirals compared to international procurement. Health Aff. 34: 493p501, doi: 10.1377/hlthaff.2014.0658.
291. LUMC (2024). LUMC ontwikkelt versnelde kankertherapie met lichaamseigen afweercellen. <https://www.lumc.nl/actueel/2024/kankertherapie-met-eigen-afweercellen-drastisch-verkort/>

292. ZonMW. Future Affordable and Sustainable Therapies (FAST). <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2020/12/18/samen-werken-aan-future-affordable-and-sustainable-therapies> (bezoekt: 15 april 2024)
293. Raad voor Volksgezondheid en Samenleving (2017). Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen: beter, sneller, goedkoper. https://www.raadvn.nl/binaries/raadvn/documenten/publicaties/2017/11/09/ontwikkeling-nieuwe-geneesmiddelen/RVS_Advies_Ontwikkeling_nieuwe_geneesmiddelen_WEB_DEF.pdf
294. KWF (2023). KWF lanceert uniek Nederlands platform voor cel- en gentherapie <https://www.kwf.nl/toegang-tot-geneesmiddelen/dare-nl-platform-voor-cel-en-gentherapie>
295. The Netherlands Center for the Clinical Advancement of Stem Cell & Gene Therapies (NecstGen). <https://necstgen.com/> (bezoekt: 15 juni 2023)
296. Medicijn voor de Maatschappij. <https://medicinvoordemaatschappij.nl/> (bezoekt: 1 augustus 2023)
297. Innovative Medicines Initiative (2023). IMI mission and objectives. <https://www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives> (bezoekt: 12 september 2023)
298. Innovative Health Initiative. <https://www.ihl.europa.eu/> (bezoekt 24 april 2024)
299. Ardat (2023). Expanding the knowledge on advanced therapies. <https://ardat.org/>
300. UCL 23 september, 2022. New consortium to ensure access to gene therapies for children with rare diseases. <https://www.ucl.ac.uk/news/2022/sep/new-consortium-ensure-access-gene-therapies-children-rare-diseases>
301. Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) (2022, 24 oktober). Op de bres voor gentherapieën zeldzame ziekten. <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/actueel/2022/oktober/op-de-bres-voor-gentherapieen-zeldzame-ziekten/>
302. Fox T et al. (2023). Access to gene therapy for rare diseases when commercialization is not fit for purpose. *Nat. Med.* 29: 518–519, doi: 10.1038/s41591-023-02208-8
303. National Institutes of Health (NIH). Bespoke gene therapy consortium. <https://www.nih.gov/research-training/accelerating-medicines-partnership-amp/bespoke-gene-therapy-consortium> (bezoekt: 16 mei 2023)
304. Kamerstukken II, 2023-2024, 34 951, nr. 8
305. The next frontier for the public health medicines market: Advancing local pharmaceutical production to improve access to essential medicines. (2019) U.S. Pharmacopeial Convention Rockville, Maryland <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/global-public-health/local-pharmaceutical-production-compressed.pdf>
306. Sammon A (2022). It's time for public pharma. *The American Prospect*. <https://prospect.org/health/its-time-for-public-pharma> (bezoekt 29 mei 2024)
307. Figueiredo TA et al. (2021). The public production of medicines in Brazil. *Ciencia & saude coletiva*, 26(suppl 2), 3423–3434, <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.2.31962019>
308. Brown D (2029). Medicine for all the case for a public option in the pharmaceutical industry. *Democracy Collaborative*. https://thenextsystem.org/sites/default/files/2019-09/MedicineforAll_WEB.pdf
309. Nederlandse zorgautoriteit. Kerncijfers msz. Kerncijfers msz | Medisch-specialistische zorg | Nederlandse Zorgautoriteit (nza.nl) <https://www.nza.nl/zorgsectoren/medisch-specialistische-zorg/kerncijfers-msz> (bezoekt 29 mei 2024)
310. SER (2020). Zorg voor de toekomst. Over de toekomstbestendigheid van de zorg, verkenning 2020/2, <https://www.ser.nl/-/media/ser/downloads/adviezen/2020/zorg-voor-de-toekomst.pdf>
311. <https://www.ad.nl/gezond/zorginstituut-waarschuwt-onnodige-zorg-schrappen-anders-basispakket-op-de-schop-aef0fb0aa/>
312. <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/zinnige-zorg---doorlichting-van-het-basispakket>
313. Daniels N & Sabin J (1997). Limits to health care: fair procedures, democratic deliberation, and the legitimacy problem for insurers. *Philos. Public Aff* 26(4): 303–350, <https://doi.org/10.1111/j.1088-4963.1997.tb00082.x>
314. Daniels N (2001). Justice, health, and healthcare. *AJOB* 1(2): 2–16, <https://doi.org/10.1162/152651601300168834>
315. Scheunemann L P. & White DB (2011). The ethics and reality of rationing in medicine. *Chest* 140(6): 1625–1632. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0622>
316. Calabresi G & Bobbit P (1978). *Tragic Choices*. New York: W.W. Norton & Company
317. <https://www.radboudumc.nl/projecten/burgerforum>
318. Draagvlak voor lastige keuzes. Manifest van het Burgerforum “Keuzes in de Zorg (2018) Radboudumc, Erasmus Universiteit Rotterdam. <https://repub.eur.nl/pub/114121>
319. Maassen H (2022). Echt transparante prijsvorming maakt dure medicijnen goedkoper. *Medisch Contact*. <https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/nieuwsartikel/echt-transparante-prijsvorming-maakt-dure-medicijnen-goedkoper->
320. Lapteva L et al. (2020). Clinical development of gene therapies: the first three decades and counting. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 19: 387–397, doi: 10.1016/j.omtm.2020.10.004
321. Kotler P (1988). *Marketing management: Analysis, planning, implementation and control*. 6th Ed. Englewood Cliffs, New Jersey. Prentice-Hall Inc.



Colofon

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht

Afbeelding kaft: Fallen Serenity Productions

Infographics: Irene van Grinsven



© COGEM, juni 2024

Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Commissie Genetische Modificatie (COGEM), 2024. De waarde van gentherapie. Een verkenning van de toestroom, kosten en toegankelijkheid van gentherapieproducten, COGEM signalering CGM/240624-01.