



> Opbrengsten huidige R&D- ecosysteem

Analyse aantal marktintroducties
geneesmiddelen vanaf 1995

Januari 2023

SiRM. Strategies
in Regulated
Markets

Inhoudsopgave

1	Aanleiding en conclusies	2
1.1	Aanleiding	2
1.2	Vragen aan SiRM en methode	2
1.3	Conclusies	3
2	Ontwikkelde geneesmiddelen met EMA-registratie	5
2.1	Verschillende patronen van geneesmiddelontwikkeling	5
2.2	Verschillende mate van innovativiteit	7
3	Toegankelijkheid ontwikkelde geneesmiddelen in Nederland	11
	Bijlage 1 - Methodologie	13
	Bijlage 2 – Registraties per geïnccludeerde aandoening	18

I Aanleiding en conclusies

1.1 Aanleiding

In juni 2022 stuurde minister Kuipers van het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) het rapport *The Financial Ecosystem of Pharmaceutical R&D*¹ aan de Tweede Kamer. Dit rapport beschrijft hoe het huidige financiële ecosysteem van geneesmiddelontwikkeling werkt en concludeert dat het financiële rendement leidend is voor geneesmiddelontwikkeling, en niet het maatschappelijk rendement. Binnen VWS wordt nu nagedacht of betere prioritering van maatschappelijk relevante geneesmiddelen gegeven het huidige financiële ecosysteem mogelijk is.

Als eerste vervolgstap op het rapport wil VWS daarom weten voor welke aandoeningen het huidige ecosysteem veel of juist weinig nieuwe geneesmiddelen oplevert. Dit moet het startpunt vormen voor vervolgonderzoek naar de grootste 'pharmaceutical gaps' in Nederland.

1.2 Vragen aan SiRM en methode

De directie Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT) van VWS heeft SiRM in dit kader gevraagd om een overzicht op te stellen van geneesmiddelen die het huidige ecosysteem van geneesmiddelenontwikkeling oplevert, met focus op aandoeningen met grote maatschappelijke impact in termen van totale ziektelast. GMT stelde daarbij de volgende specifieke vragen:

- Welke geneesmiddelen voor welke aandoeningen met hoge ziektelast zijn nieuw geregistreerd in Nederland in de periode 1995-2021? Maak daarbij onderscheid naar goedkeuring door de EMA en aan- of afwezigheid op de Nederlandse markt.²
- Welke geneesmiddelen voor welke aandoeningen met hoge ziektelast staan op de huidige Horizonscan?

Uitsplitsing van innovatie naar specifieke patiëntgroepen, zoals kinderen, viel buiten de scope van dit onderzoek. GMT heeft SiRM gevraagd het overzicht in Excel op te leveren met een kort begeleidend rapport. Deze producten dienen als startpunt voor het vervolgonderzoek naar de grootste 'pharmaceutical gaps'.

Om deze vragen te beantwoorden, gebruikten we de volgende methode:

- **Identificeren van relevante aandoeningen met hoogste jaarlijkse totale ziektelast.** Hiervoor startten we met het identificeren van de veertig aandoeningen met de hoogste jaarlijkse totale ziektelast in Nederland gemeten in termen van disability-adjusted life years (DALY's) per jaar. De totale ziektelast betreft de ziektelast per patiënt vermenigvuldigd met het aantal patiënten in Nederland. Vervolgens includeerden we daarbinnen de aandoeningen waarvoor geneesmiddelen een belangrijk onderdeel van de behandeling (zouden kunnen) zijn. Ook

¹ <https://www.sirm.nl/en/publications/the-financial-ecosystem-of-pharmaceutical-r-d>

² Voordat geneesmiddelen toegankelijk zijn voor patiënten vindt eerst registratie plaats en het verkrijgen van marktautorisatie, vervolgens wordt het geneesmiddel al dan niet op een landelijke markt gebracht en wordt het al dan niet opgenomen in het verzekerde pakket.

includeerden we aandoeningen die genoemd worden als 'key pharmaceutical gap' door de WHO.³ In totaal resulteerde dit in 33 aandoeningen voor ons onderzoek (Tabel 1).

- **In kaart brengen ontwikkelde geneesmiddelen voor geïncorporeerde aandoeningen.** Per aandoening gingen we op basis van European Public Health Assessment Reports (EPAR's)⁴ van de European Medicines Agency (EMA) na welke geneesmiddelen er vanaf 1995 op de Europese markt toegelaten zijn. We koppelden de geïncorporeerde aandoeningen hiervoor aan de informatie over therapeutisch gebied van de EPAR's. Ook koppelden we deze informatie aan data van de GIPdatabank en SFK om te bekijken welke van deze geneesmiddelen tussen 2019-2021 in Nederland voorgeschreven werden.
- **Nagaan welke geneesmiddelen de komende jaren mogelijk op de markt komen.** Op basis van de Horizonscan⁵ van het Zorginstituut Nederland gingen we per geïncorporeerde aandoening na welke geneesmiddelen de komende jaren mogelijk op de markt komen. Hiervoor keken we naar geneesmiddelen die zich nu in fase 3 van ontwikkeling bevinden.

Bij het doorlopen van deze stappen werden we ondersteund door een groep van drie Nederlandse apothekers, waarvan twee ziekenhuisapothekers en één openbare apotheker, die ons op persoonlijke titel van feedback voorzagen. In Bijlage 1 staat een uitgebreidere beschrijving van de methodologie.

Tabel 1. We includeerden 33 aandoeningen in dit onderzoek.

Aandoeningen op alfabetische volgorde		
Angststoornissen	Gehoorstoornissen	Longkanker
Artrose	Gezichtsstoornissen	Multipel myeloom
Astma	Hartfalen	Multiple sclerose
Beroerte	Hartritmestoornissen	Non-Hodgkinlymfomen
Borstkanker	Hersenkanker	Pancreaskanker
Contacteczeem	Hiv-infecties	Prostaatkanker
COPD	Huidkanker	Reumatoïde artritis
Coronaire hartziekten	Hypertensie	Schizofrenie
Dementie	Infecties van de onderste luchtwegen	Slokdarmkanker
Diabetes mellitus	Infecties van de bovenste luchtwegen	Stemmingsstoornissen
Dikkedarmkanker	Leukemie	Ziekte van Parkinson

1.3 Conclusies

In de EMA-registraties van geneesmiddelen voor de 33 geïncorporeerde aandoeningen zien we verschillende patronen van geneesmiddelontwikkeling:

³ World Health Organization (2004), Priority medicines for Europe and the world.

⁴Zie <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>

⁵ <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/>

- Voor een kwart van de aandoeningen zien we dat er vanaf 1995 voortdurend geneesmiddelen ontwikkeld worden.
- Dertig procent van de aandoeningen laat een grilliger patroon zien: een duidelijke stijging in het afgelopen decennium en daarvoor slechts beperkte ontwikkeling.
- Vijftien procent kent juist niet of nauwelijks ontwikkeling in het afgelopen decennium na een periode van grotere ontwikkeling daarvoor.
- Voor 30% van de aandoeningen zijn niet of nauwelijks geneesmiddelen ontwikkeld. Dit kan verschillende redenen hebben, zoals het ontbreken van duidelijke farmacologische targets of het reeds bestaan van andere (niet-farmacologische) behandelopties.

Binnen alle geregistreerde merknamen zien we daarnaast verschillende gradaties van innovativiteit. Voor circa 20% van de stofnamen zijn er binnen dezelfde aandoening en behandelsetting meerdere merknamen geregistreerd. Zo zijn de 75 nieuw geregistreerde merknamen voor diabetes mellitus gebaseerd op 45 unieke werkzame stoffen.⁶

Van alle ontwikkelde geneesmiddelen voor de geïnccludeerde aandoeningen is bijna 95% toegankelijk voor Nederlandse verzekerden, meestal onder dezelfde merknaam en ook regelmatig onder een andere merknaam. Circa vijf procent van de geneesmiddelen wordt niet aangeboden in Nederland.

⁶ Geneesmiddelen bestaan regelmatig uit combinaties van meerdere werkzame stoffen. Voor leesbaarheid schrijven we werkzame stof in dit rapport alsnog steeds in enkelvoud.

2 Ontwikkelde geneesmiddelen met EMA-registratie

Voor de 33 geïncludeerde aandoeningen zijn bij de EMA sinds 1995 in totaal 464 merknamen geregistreerd. De Horizonscan bevat voor deze aandoeningen nog eens 126 merknamen die tussen 2022 en 2024 mogelijk op de markt komen. Overigens zullen niet alle 126 merknamen daadwerkelijk geïntroduceerd worden, omdat de klinische studieresultaten nog tegen kunnen vallen.

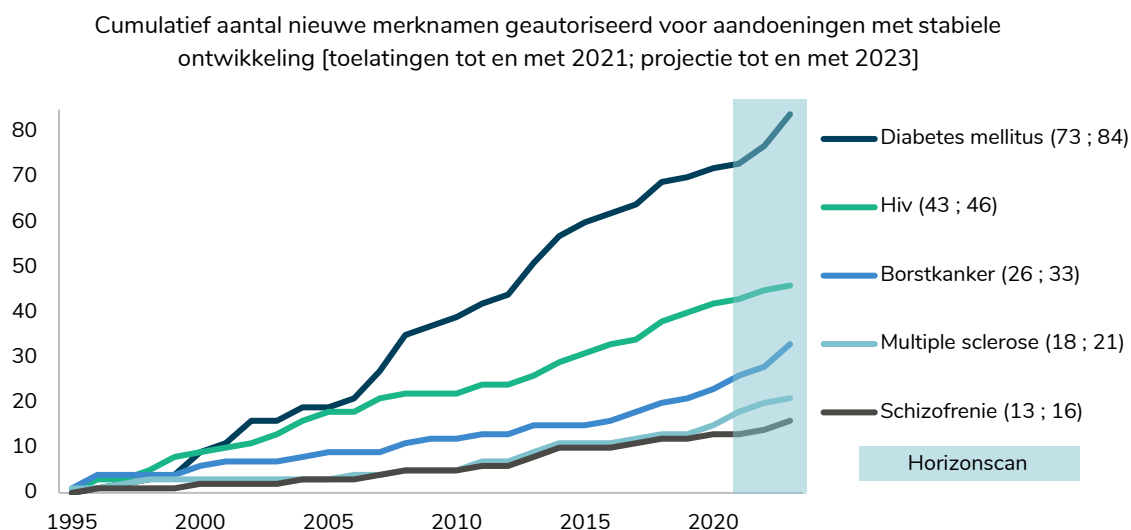
In dit hoofdstuk bespreken we op basis van EMA-registraties en de Horizonscan eerst de verschillende patronen van geneesmiddelontwikkeling voor de geïncludeerde aandoeningen (§2.1). Vervolgens bespreken we verschillende gradaties van innovativiteit van de ontwikkelde geneesmiddelen (§2.2). In Bijlage 2 staat een volledig overzicht van de (verwachte) registraties per geïncludeerde aandoening.

2.1 Verschillende patronen van geneesmiddelontwikkeling

De 33 geïncludeerde aandoeningen kennen verschillen in dynamiek van geneesmiddelenontwikkeling over de afgelopen 25 jaar. Op hoofdlijnen zien we daarin vier patronen, welke we in deze paragraaf toelichten.

2.1.1 Stabiele ontwikkeling

Bijna een kwart van de aandoeningen kent een patroon van stabiele ontwikkeling sinds 1995. Dit patroon zien we in Figuur 1 voor vijf aandoeningen met meer dan 10 nieuwe merknamen vanaf 1995.



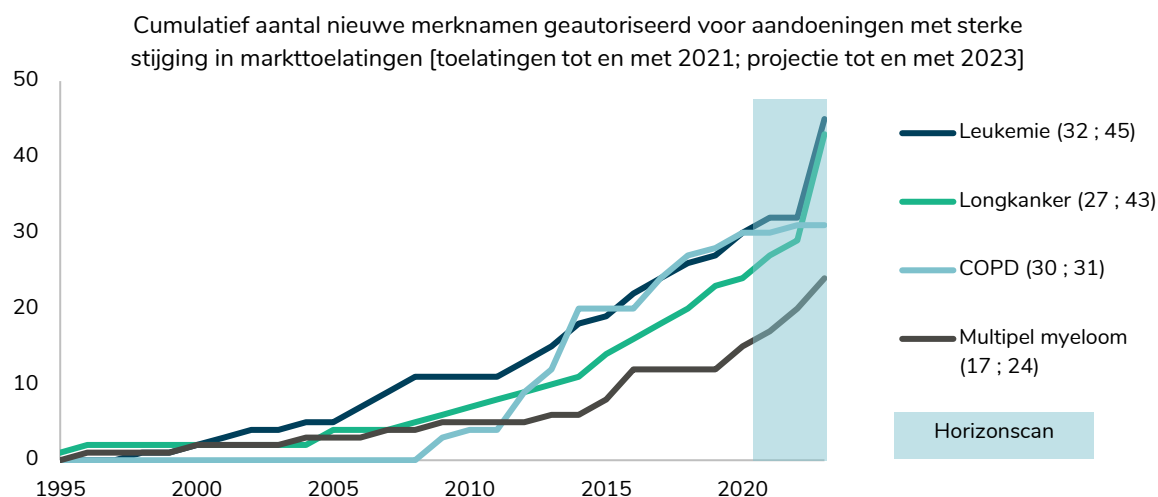
Figuur 1. Voor diabetes mellitus, hiv, borstkanker, multiple sclerose en schizofrenie worden sinds 1995 met stabiel tempo nieuwe merknamen geregistreerd bij de EMA.

Voor in ieder geval diabetes mellitus en borstkanker geldt dat ook in de Horizonscan veel nieuwe merkenamen voor deze aandoeningen zijn opgenomen. Een belangrijke kanttekening daarbij is dat niet alle op de Horizonscan opgenomen items de markt zullen bereiken. Het daadwerkelijk aantal nieuwe merkenamen valt daardoor waarschijnlijk lager uit.

Niet alle nieuwe merkenamen zijn uitingen van de ontwikkeling van nieuwe stoffen. In §2.2 splitsen we deze registraties van merkenamen verder uit.

2.1.2 Stijging na beperkte ontwikkeling

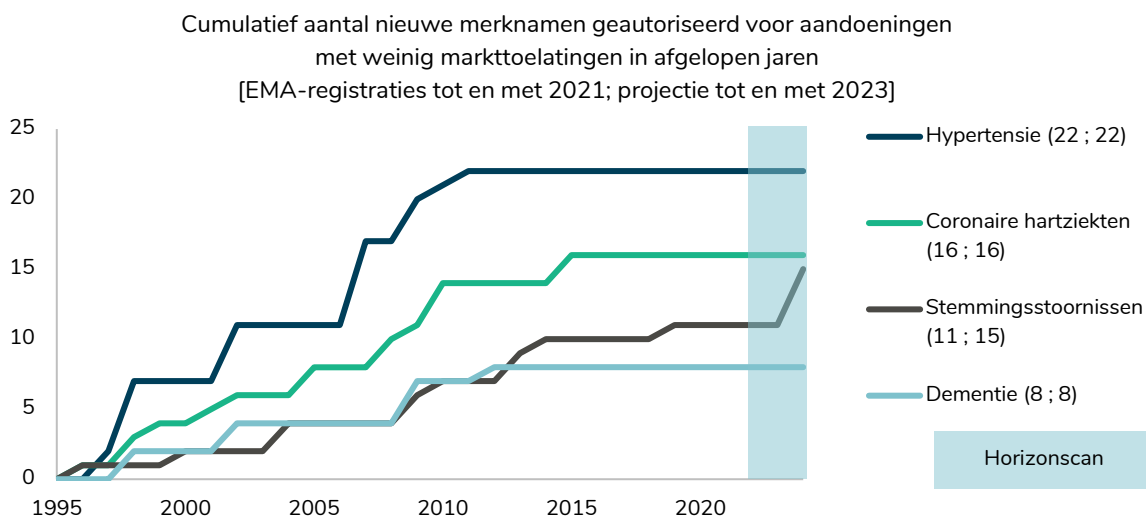
Circa dertig procent van de aandoeningen kent een stijging in het aantal ontwikkelde geneesmiddelen na een periode met weinig innovatie. Voorbeelden hiervan zijn longkanker, leukemie, COPD en multipel myeloom, die vanaf respectievelijk 2011 en 2014 een stijging na beperkte ontwikkeling laten zien (Figuur 2). De groei in nieuwe geneesmiddelen voor longkanker, leukemie en multipel myeloom zet naar verwachting de komende twee jaar door, bij COPD niet.



Figuur 2. Na een periode met weinig innovatie kennen longkanker, leukemie, COPD en multipel myeloom een sterkere stijging van EMA-registraties.

2.1.3 Stagnerende ontwikkeling

Voor circa 15% van de geselecteerde aandoeningen zien we een stagnatie na een periode van grotere ontwikkeling. Zo zijn voor hypertensie en coronaire hartziekten sinds 2011 niet tot nauwelijks nieuwe merkenamen geregistreerd (Figuur 3). Hetzelfde patroon bestaat voor dementie en stemmingsstoornissen sinds 2015. Voor hypertensie, coronaire hartziekten en dementie worden ook in de nabije toekomst geen nieuwe merkenamen verwacht, voor stemmingsstoornissen wel. Daarbij is het waarschijnlijk dat niet alle verwachte merkenamen daadwerkelijk de markt bereiken.



Figuur 3. Voor hypertensie, coronaire hartziekten, dementie en stemmingsstoornissen zijn sinds respectievelijk 2011/2012 en 2015 weinig nieuwe geneesmiddelen geregistreerd bij de EMA.

2.1.4 Beperkte ontwikkeling

Circa dertig procent van de aandoeningen kent beperkte ontwikkeling sinds 1995. Voor die aandoeningen zijn er vanaf 1995 zes of minder nieuwe merkennamen verschenen:

- Hartfalen (6)
- Beroerte (5)
- Hartritmestoornissen (5)
- Angststoornissen (2)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (2)
- Artrose (1)
- Hersenkanker (1)
- Slokdarmkanker (1)
- Contacteczeem (0)
- Gehoorstoornissen (0)

De beperkte ontwikkeling kan verschillende redenen hebben, zoals het ontbreken van duidelijke farmacologische targets of het reeds bestaan van andere (niet-farmacologische) behandelopties.

Voor slokdarmkanker en voor hersenkanker bevat de Horizonscan respectievelijk drie en twee items. Voor deze twee aandoeningen komen in de periode tot en met 2023 dus mogelijk nieuwe merkennamen op de markt.

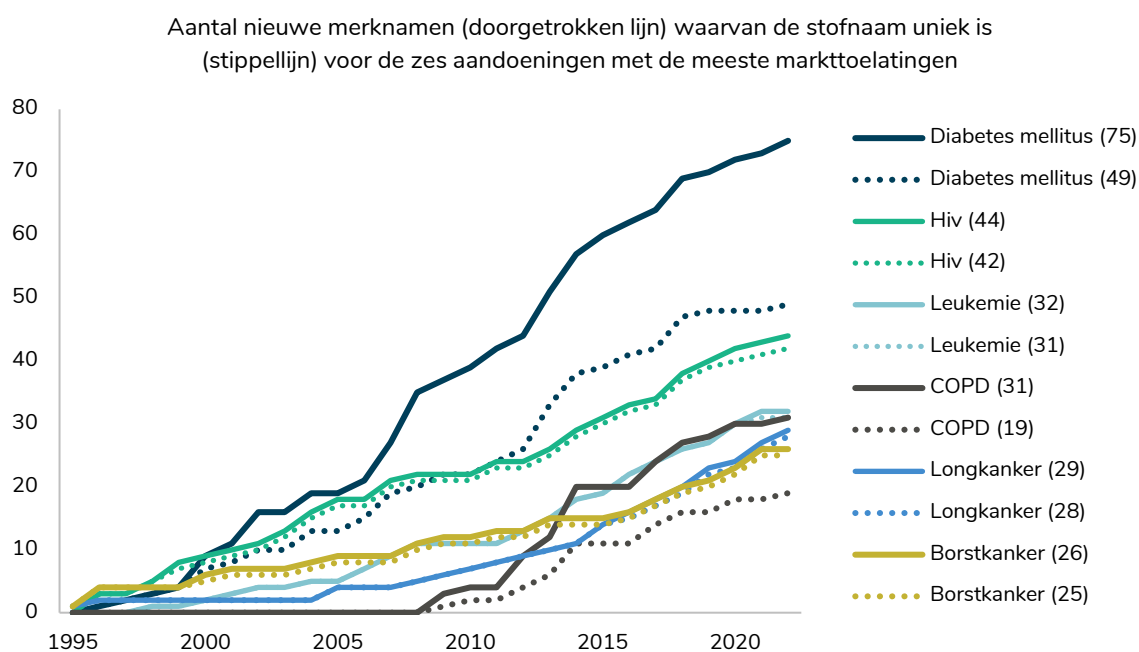
2.2 Verschillende mate van innovativiteit

De bij de EMA geregistreerde merkennamen verschillen in mate van innovativiteit. Een nieuwe merknaam die ook een nieuwe werkzame stof bevat, is innovatiever dan een nieuwe merknaam die gebaseerd is op een al bestaande werkzame stof. Een nieuwe werkzame stof voor een indicatie waarvoor nog geen geneesmiddelen bestaan, is weer innovatiever dan een nieuwe

werkzame stof voor een indicatiegebied waarvoor al geneesmiddelen beschikbaar zijn. Innovatie kan ook de manier van toediening betreffen.

De bij EMA geregistreerde merknamen overlappen regelmatig in de werkzame stof waar ze op gebaseerd zijn. Zo zijn voor de klassieke TNF- α -remmer infliximab vijf merknamen opgenomen. Deze merknamen hebben alle dezelfde stofnaam en ATC-code. Infliximab werd voor het eerst in 1999 geregistreerd bij de EMA. De andere vier items zijn zogeheten 'branded generics' (generieke varianten met eigen merknaam) en zijn tussen 2013 en 2018 geregistreerd, nadat het oorspronkelijke patent op infliximab verlopen was.

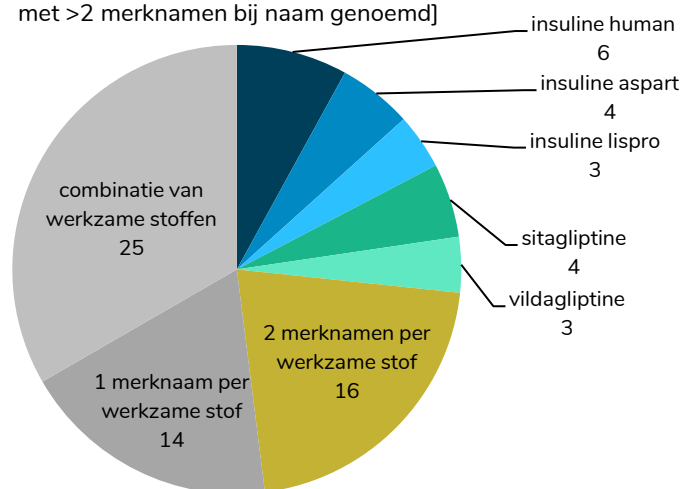
Binnen de geselecteerde aandoeningen verschilt het aantal merknamen per (combinatie van) werkzame stof(fen). Figuur 4 illustreert dit voor de zes aandoeningen met de meeste markttoelatingen sinds 1995. Voor diabetes mellitus zijn 75 merknamen geregistreerd, waarvan 'maar' 49 unieke werkzame stoffen. Voor COPD zijn dit 31 merknamen, waarvan 19 unieke werkzame stoffen. Voor hiv, leukemie en longkanker betreffen de geïntroduceerde merknamen bijna allemaal unieke werkzame stoffen.



Figuur 4. Voor diabetes mellitus zijn 75 merknamen geregistreerd, waarvan 'maar' 49 unieke werkzame stoffen. Voor COPD zijn dit 31 merknamen waarvan 19 unieke werkzame stoffen. Voor de andere vier aandoeningen met >25 registraties sinds 1995 komt het aantal merknamen bijna overeen met het aantal werkzame stoffen dat is geïntroduceerd.

Ruim 40% van de 75 geautoriseerde merknamen voor diabetes mellitus betreft verschillende merknamen voor dezelfde werkzame stof (Figuur 5). Hierbinnen vertegenwoordigen de verschillende registraties voor vormen van insuline 28% van het totaal.

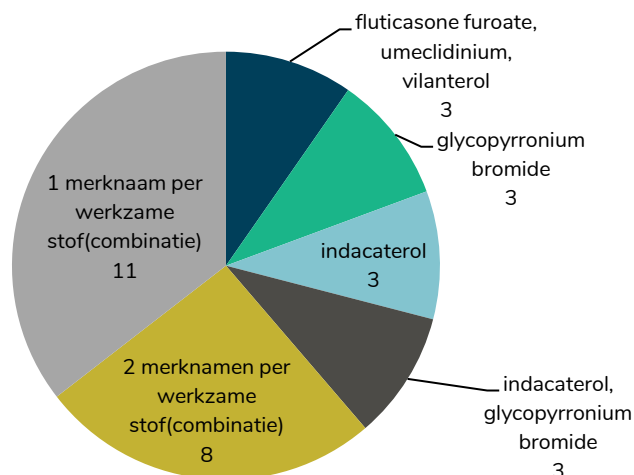
Aantal merknamen per werkzame stof(combinatie) voor diabetes mellitus
[van alle EMA-registraties sinds 1995, n=75. Stofnamen met >2 merknamen bij naam genoemd]



Figuur 5. Ruim 40% van de 75 geautoriseerde merknamen voor diabetes mellitus betreft verschillende merknamen voor dezelfde werkzame stof.

Ook bij COPD bestaat het beeld van veel verschillende merknamen voor dezelfde werkzame stoffen. Voor deze aandoening betreffen 65% van alle EMA-registraties verschillende merknamen voor dezelfde werkzame stoffen, zie Figuur 6. Voor vier (combinaties van) werkzame stoffen zijn er daarbij steeds 3 merknamen geregistreerd.

Aantal merknamen per werkzame stof(combinatie) voor COPD [van alle EMA-registraties sinds 1995, n=31. Stofnamen met >2 merknamen bij naam genoemd]

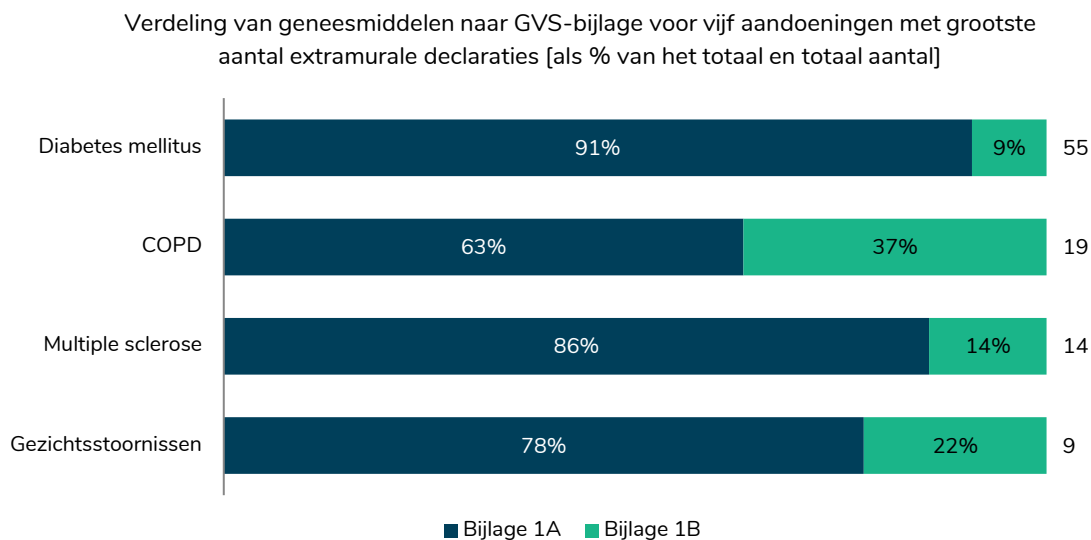


Figuur 6. Voor COPD betreffen de EMA-registraties voor 65% verschillende merknamen voor dezelfde werkzame stoffen.

Of een nieuwe merknaam ook een nieuwe werkzame stof betreft, zegt iets over de mate van innovatie. Daarnaast wordt de innovativiteit van een nieuwe merknaam onder andere bepaald door of deze onderling vervangbaar is met een geneesmiddel dat al eerder geïntroduceerd is. Deze mate van innovativiteit vormt de basis van het Nederlandse Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het al dan niet bestaan van onderlinge vervangbaarheid bepaalt op welke bijlage van het GVS het geneesmiddel terecht komt. Op bijlage 1A staan geneesmiddelen in groepen van onderlinge vervangbaarheid. Dit geldt voor middelen die bij een gelijksoortig indicatiegebied, op

vergelijkbare manier en bij vergelijkbare patiënten kunnen worden ingezet.⁷ Op bijlage 1B staan de zogenaamde unieke geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen zijn niet onderling vervangbaar.

Van de vier aandoeningen met het grootste aantal extramurale declaraties uit onze selectie, staat voor diabetes mellitus het grootste aandeel – meer dan 90% – op bijlage 1A (Figuur 7). Voor COPD is dit aandeel maar 63%.



Figuur 7. Voor COPD is bijna 40% van de geneesmiddelen niet onderling vervangbaar, bij diabetes mellitus is dit maar iets minder dan 10%.

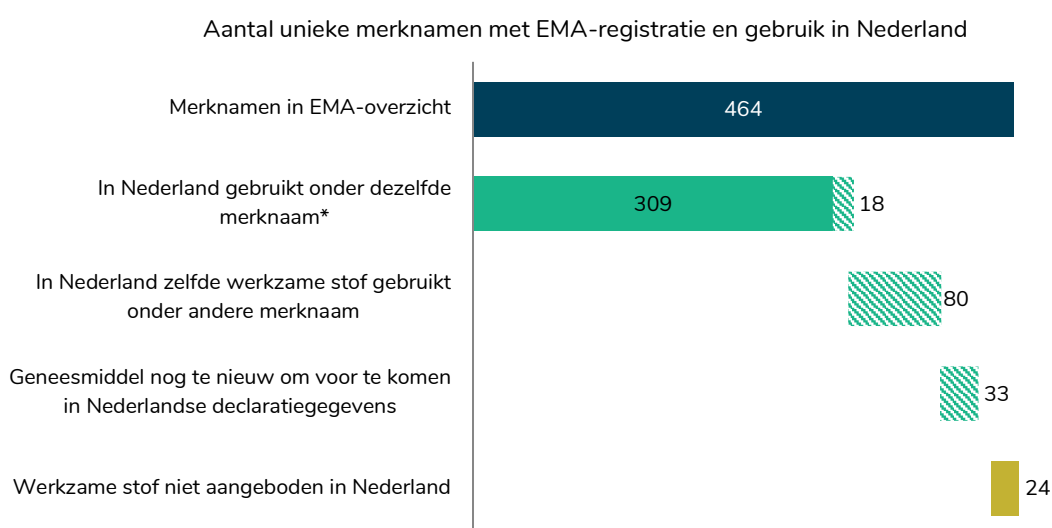
Overigens kunnen ook onderling vervangbare geneesmiddelen bij uitzondering op Bijlage 1B geplaatst worden. Zo heeft hiv sinds 2000 bij ministeriële regeling een uitzonderingspositie in het GVS waarbij alle hiv-remmers automatisch op bijlage 1B geplaatst worden. Hiermee is bijbetaling door patiënten voor deze middelen uitgesloten. Dit om therapietrouw te bevorderen en resistentievorming te voorkomen.⁸

⁷ <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/vergoeding-van-extramurale-geneesmiddelen-gvs>

⁸ Staatscourant 2000, 69 pagina 10.

3 Toegankelijkheid ontwikkelde geneesmiddelen in Nederland

Bijna 95% van de 464 merknamen die voor de 33 aandoeningen door de EMA zijn geregistreerd vanaf 1995, is toegankelijk voor Nederlandse verzekerden of wordt dat vermoedelijk op korte termijn (Figuur 8).



Figuur 8. Bijna 95% van de ontwikkelde geneesmiddelen is toegankelijk in Nederland. *Het gearceerde gedeelte betreft geneesmiddelen die wel voorkomen in het Farmacotherapeutisch Kompas, maar niet in Nederlandse declaratiegegevens.

Bijna 95% van de geneesmiddelen wordt in Nederland – nu, of vermoedelijk op korte termijn – onder dezelfde of een andere merknaam gebruikt:

- 327 geneesmiddelen (70%) worden in Nederland onder dezelfde merknaam gebruikt. Hieronder vallen ook geneesmiddelen die voorkomen in het Farmacotherapeutisch Kompas en vergoed worden, maar niet voorkomen in de data van de GIPdatabank (18). Mogelijk zijn dit geneesmiddelen zonder add-on-status die alleen intramuraal gebruikt worden, of worden ze simpelweg niet gebruikt. Samen vormen deze groepen circa 70% van alle merknamen.
- Voor 80 merknamen (17%) wordt dezelfde werkzame stof onder een andere merknaam gebruikt in Nederland. Geneesmiddelenfabrikanten passen in sommige gevallen hun merknamen aan per afzetmarkt, bijvoorbeeld per Europese deelmarkt. Daarnaast kan het zijn dat fabrikanten sommige merken niet in Nederland op de markt brengen, omdat dit een kleine commerciële kans van slagen heeft als een ander merk al een sterke marktpositie heeft.
- 33 merknamen (7%) komen nog niet voor in de declaratiegegevens uit de GIPdatabank, vermoedelijk omdat ze daar nog te nieuw voor zijn. We beschikken over declaratiegegevens van 2019 tot en met 2021, waardoor nieuwe merknamen uit 2022 nog niet voorkomen. Daarnaast is het mogelijk dat de gegevens over add-on-gebruik in 2021 nog incompleet zijn.

Er zijn 24 merknamen, 5% van het totaal, die voor zover bekend in Nederland niet toegankelijk zijn doordat de werkzame stof niet aangeboden wordt. We maken hierbij in dit onderzoek geen onderscheid naar geneesmiddelen die teruggetrokken zijn van de Nederlandse markt of die nooit aangeboden zijn. De belangrijkste redenen waardoor een farmaceutisch bedrijf een werkzame stof helemaal niet (meer) aanbiedt op de Nederlandse markt zijn:

- Er zijn andere geneesmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme op de markt voor behandeling van de aandoening. De (verwachte) afzet kan hierdoor te laag zijn. Een voorbeeld hiervan is de DPP-4-remmer alogliptine. Dit geneesmiddel bij diabetes mellitus is in Nederland niet op de markt, maar vier andere DPP-4-remmers wél.
- De geneesmiddelen zijn in Nederland door ZiN beoordeeld als van onvoldoende therapeutische meerwaarde. Gebruik van deze geneesmiddelen wordt daardoor niet vergoed, wat de verwachte afzet weer te laag kan maken.⁹
- De geneesmiddelen zijn om andere economische redenen niet (meer) beschikbaar in Nederland. Mogelijke overwegingen hierbij zijn dat de Nederlandse markt als te klein en/of dat geneesmiddelvergoedingen in Nederland als te laag worden gezien.

Het is overigens mogelijk dat een deel van de niet aangeboden geneesmiddelen alsnog ingezet wordt in uitzonderingsgevallen. In dat geval moeten ze – na goedkeuring van de IGJ – geïmporteerd worden uit het buitenland. Dit gebeurt bij het ontbreken van specifieke middelen voor in Nederland zeldzame aandoeningen.

⁹ De drie geneesmiddelen waar dit voor geldt, zijn het anti-aritmicum Multaq (werkzame stof dronedaron, inferieur ten opzichte van amiodaron en met ernstige bijwerkingen), Ceplene (werkzame stof histamine dihydrochloride) bij leukemie en Ranexa (ranolazine) bij stabiele angina pectoris.

Bijlage 1 - Methodologie

Deze bijlage bevat de gevolgde methodologie achter de overzichten in de hoofdstukken van dit rapport en van Bijlage 2. Het beschrijft de gebruikte datasets, bewerkingsstappen en de selectie van geïncludeerde aandoeningen.

Omschrijving van gebruikte datasets

We gebruikten vier datasets voor de analyse van de opbrengsten van het huidige ecosysteem van geneesmiddelenontwikkeling. Dit waren:

- **European public assessment reports (EPAR's)**¹⁰ van de European Medicine Agency (EMA). Het overzicht van EPAR's is een openbaar beschikbare dataset, te vinden op [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section). Deze dataset bevat registraties sinds de oprichting van de EMA in 1995. De datumstempel op de gebruikte dataset is 5 september 2022.
- **GIPdata** verkregen van het Zorginstituut Nederland (ZiN) via het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP). In aanvulling op de publiek beschikbare informatie vroegen we extra data uit bij ZiN om uitsplitsingen naar merknaam mogelijk te maken. De data was hierbij gescheiden in een intra- en een extramurale dataset.
- **Een overzicht van merknamen naar bijlage in het GVS** verkregen uit een opgevraagde dataset van Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK).
- **De Horizonscan Geneesmiddelen** van het ZiN van zowel december 2021 als juni 2022.¹¹ Deze datasets bevatten overzichten van geneesmiddelen die de komende jaren mogelijk op de markt gaan komen en bijbehorende informatie. Ze zijn openbaar beschikbaar op <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl>.

Selectie van aandoeningen

In dit onderzoek focusten we op aandoeningen met een grote maatschappelijke impact in Nederland. Om deze aandoeningen te selecteren, gebruikten we een overzicht van ziektelast (uitgedrukt in DALY's – *disability-adjusted life years – per jaar*) van VZinfo.¹² VZinfo baseert deze lijst op de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV)¹³ van het RIVM. We selecteerden uit deze lijst aandoeningen met een ziektelast van meer dan 20.000 DALY's per jaar. Dit leverde veertig aandoeningen op die samen 91% van de totale berekende jaarlijkse ziektelast bevatten. Hieruit includeerden we aandoeningen die voldeden aan één van de volgende criteria:

¹⁰ Een EPAR bevat gedetailleerde informatie over een geneesmiddel wat geregistreerd is voor marktautorisatie in Europa

¹¹ Tijdens de looptijd van dit onderzoek verscheen de versie van de Horizonscan van december 2022. Deze publicatie verscheen te laat om nog te kunnen includeren.

¹² <https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/aandoeningen-op-basis-van-ziektelast>

¹³ <https://www.rivm.nl/volksgezondheid-toekomst-verkenning-vtv>

- Bij de behandeling van de aandoening hebben geneesmiddelen minstens een redelijk grote rol. Deze selectie baseerden we op eigen kennis en deskresearch en bespraken we met betrokken apothekers.
- De aandoening heeft een positie als 'key pharmaceutical gap' in het WHO-rapport Priority Medicines 2013.¹⁴

Zie Tabel 2 voor een overzicht van geselecteerde aandoeningen uit het overzicht van VZinfo.

Tabel 2. Uit het VZinfo-overzicht van aandoeningen met hoge jaarlijkse ziektelast includeerden we aandoeningen op basis van de rol van geneesmiddelen in de behandeling en opname in het WHO-rapport 'Priority Medicines 2013'. Aandoeningen gesorteerd op aflopende ziektelast per jaar. Legenda: wit = geïnccludeerd, geel = geëxcludeerd.

Aandoeningen #1-10	#11-20	#21-30	#31-40
Coronaire hartziekten	Gehoorstoornissen	Infecties van de onderste luchtwegen	Non-Hodgkinlymfomen
Beroerte	Zelf toegebracht letsel	Astma	Hartstilstand
Diabetes mellitus	Stemmingsstoornissen	Prostaatkanker	Overspannenheid en burn-out
COPD	Dikkedarmkanker	Pancreaskanker	Leukemie
Longkanker	Borstkanker	Persoonlijkeitsstoornissen	Huidkanker
Artrose	Hartfalen	Ziekte van Parkinson	Multiple sclerose
Letsel door privé-, arbeids- en sportongevallen	Gezichtsstoornissen	Slokdarmkanker	Contacteczeem
Dementie	Letsel door vervoersongeval	Aandoeningen van het endocard/klepafwijkingen	Infecties van de bovenste luchtwegen
Nek- en rugklachten	Hartritme stoornissen	Schizofrenie	Hersenkanker
Angststoornissen	Reumatoïde artritis	Aandoeningen gerelateerd aan alcohol	Autisme

Deze benadering zorgt voor ommissie van aandoeningen waarbij de jaarlijkse ziektelast door introductie van nieuwe geneesmiddelen sterk gedaald is. Om te voorkomen dat voor dit onderzoek relevante aandoeningen hierdoor buiten dit onderzoek vielen, zochten we hiernaar in het EPAR-overzicht. Hierin vonden we tien aandoeningen¹⁵ waarvoor minstens tien nieuwe merknamen¹⁶ geregistreerd zijn sinds 1995 en die niet in het overzicht van VZinfo staan. Voor deze tien aandoeningen besloten we in samenspraak met de betrokken apothekers op basis van kwalitatieve criteria om deze wel of niet te includeren. Zie Tabel 3 voor een overzicht van de uitkomsten.

¹⁴https://www.researchgate.net/publication/249995018_Priority_Medicines_for_Europe_and_the_World_2013_Update_Report

¹⁵ In het EPAR-overzicht: 'therapeutic areas'.

¹⁶ We negeerden hierbij merknamen voor generieke geneesmiddelen en biosimilars om volledig nieuwe geneesmiddelen te vinden.

Tabel 3 We includeerden in aanvulling op het overzicht van VZinfo nog drie aandoeningen met een grote rol van geneesmiddelen in de behandeling en minstens tien nieuwe merknamen sinds 1995. Legenda: wit = geïnccludeerd, geel = geëxcludeerd.

Therapeutic Area #1-10	Motivatie
Hiv-infecties	Veel nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld en interessant door sterk gedaalde ziektelast
Immunisatie	Vaccins vallen buiten scope.
Hypertensie	Belangrijke risicofactor voor aandoeningen met hoge ziektelast.
Multipel myeloom	Interessant vanwege groot aantal nieuwe geneesmiddelen en verwachte groei hierin.
Hemofilie A	Relatief lage ziektelast in Nederland
Influenza	Groot aandeel ontwikkelingen zijn vaccins
COVID-19	Groot aandeel ontwikkelingen zijn vaccins
Hepatitis B	Relatief lage ziektelast in Nederland
Hepatitis C	Relatief lage ziektelast in Nederland
Pulmonale hypertensie	Relatief lage ziektelast in Nederland

Vorbewerking inputdata

As eerste analysestap bewerkten we de vier beschreven datasets. In onderstaande paragrafen beschrijven we de bewerkingen die we uitvoerden per dataset.

EPAR-overzicht

We bewerkten de EPAR's zowel in Excel als R voor analyse. Hierin zetten we de volgende stappen:

- **Aanvullen ATC-codes in Excel.** Het EPAR-overzicht was niet voor elke registratie volledig. De gebruikte bron voor de ontbrekende ATC-codes was ofwel een geüpdatete registratie op de website van EMA zelf, ofwel een registratie in het Estlandse register van medicatie.¹⁷
- **Verwijderen registraties buiten scope.** Dit waren onder meer diergeneeskundige medicijnen, diagnostica, vaccins, generieken, biosimilars en items zonder registratiestatus als actief. Generieken en biosimilars verwijderden we uit onze selectie omdat we onderzoeken welke innovatieve geneesmiddelen op de markt zijn gekomen sinds 1995.

¹⁷ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx>

Horizonscan Geneesmiddelen

Voor de Horizonscan gebruikten we de versies van juni 2022 en december 2021. Daarbij verwijderden we dubbelingen op basis van hun registratienummer. Vervolgens vulden we de kolom met merknamen aan met de stofnaam wanneer deze leeg was.¹⁸ In die gevallen beschouwden we voor de analyse de stofnaam als voorlopige merknaam.

Data GIPdatabank

We ontvingen separate datasets vanuit GIP voor intra- en extramuraal geneesmiddelengebruik. Deze koppelden we met behoud van informatie over herkomst, om in verdere analyses het onderscheid naar intra-/extramuraal nog te kunnen maken. Verder transformeerden we de tabel naar een ander format met een rij unieke combinatie van merknaam en jaar.

Het EPAR-overzicht en de GIP-data verschilden soms op het gebied van spelling en mate van detail van stofnamen (Engels versus Nederlands taalgebruik). Dit corrigeerden we handmatig om de datasets te kunnen koppelen.

Overzicht van merknamen naar bijlage in het GVS

Uit deze dataset gebruikten we alleen informatie om de plaatsing van geneesmiddelen in de GVS-bijlagen te vinden. Niet elk geanalyseerd geneesmiddel was aanwezig in deze dataset. Met deskresearch in het GVS op <https://overheid.nl> maakten we een additionele lijst met geneesmiddelen die niet in de SFK-data stonden.

Koppeltabellen

Om de EPAR's en Horizonscan met elkaar te kunnen vergelijken aan de hand van de geselecteerde aandoeningen, maakten we koppeltabellen in Excel. In deze koppeltabellen deelden we op basis van deskresearch het indicatiegebied voor geneesmiddelen in de EPAR's en de Horizonscan¹⁹ in naar een van de geïnccludeerde aandoeningen of naar de categorie 'geen'.

Koppeling van data

Voor het koppelen van alle inputdata doorliepen we de volgende stappen:

- **Creëren van een dataset van EPAR's gekoppeld aan geïnccludeerde aandoeningen.**
Hiervoor transformeerden we in R eerst de EPAR-data naar een format met een unieke rij van merknaam en indicatiegebied, omdat de EPAR's meerdere aandoeningen in dezelfde rij opnemen. Vervolgens koppelden we deze data aan de tabel met geïnccludeerde aandoeningen. Het resultaat hiervan was een rij per unieke combinatie van aandoening en merknaam.
- **Creëren van een dataset van de Horizonscan gekoppeld aan geïnccludeerde aandoeningen.**
De Horizonscan bevat ook informatie over verwachte indicatie-uitbreidingen voor bestaande geneesmiddelen. Deze indicatie-uitbreidingen excludeerden we wanneer het om een

¹⁸ Geneesmiddelen in ontwikkeling hebben regelmatig nog geen merknaam.

¹⁹ EPAR's: therapeutic area. Horizonscan Geneesmiddelen: hoofdindicaties.

uitbreiding binnen dezelfde aandoening ging (bijvoorbeeld een andere subgroep van patiënten bij een geneesmiddel voor longkanker) en includeerden we wanneer het om uitbreiding naar een andere aandoening ging (bijvoorbeeld een geneesmiddel bij borstkanker wat mogelijk ook bij dikkedarmkanker ingezet kan worden). Het resultaat was weer een dataset met een rij per unieke combinatie van aandoening en merknaam.

- **Onderscheid maken van geregistreerde geneesmiddelen naar unieke werkzame stoffen en ATC-codes.** Om onderscheid te kunnen maken naar gradaties van innovativiteit, maakten we onderscheid naar of geregistreerde geneesmiddelen een unieke werkzame stof en/of ATC-code hadden. Met R analyseerden we vervolgens per combinatie van stofnaam en aandoening of er al een eerdere registratie van die combinatie in de EPAR's voorkwam. Tot slot voerden we dezelfde bewerking uit voor ATC-codes.
- **Analyse gebruik van geneesmiddelen in Nederland.** Hiervoor koppelden we de resulterende EPAR-dataset aan de data uit de GIPdatabank op merknaam.
- **Analyse vergoedingsstatus geneesmiddelen in Nederland.** Hiervoor koppelden we EPAR-dataset aan de GVS-bijlagen zoals aangeleverd door SFK op basis van merknaam en ATC-code.

Het resultaat van bovenstaande koppelingen was een gecombineerd Excel-bestand dat we gebruikten voor verdere analyses, overzichten en visualisaties.

Aanvullende deskresearch over uitkomsten

Naast grafieken van de ontwikkelingen binnen het geneesmiddelenveld, zochten we naar verklaringen van het niet voorkomen van geneesmiddelen in declaratiedata. Hierbij zetten we de volgende stappen voor merknamen die niet voorkwamen in de data van de GIPdatabank:

- Opzoeken van de merknaam op de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG.
- Opzoeken datum van de handelsvergunning voor het geneesmiddel. Wanneer dit in of na 2021 is, is het geneesmiddel mogelijk nog te nieuw om voor te komen in declaratiedata.
- Nazoeken geneesmiddel of stofnaam in het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) voor geneesmiddelen met een handelsvergunning van voor 2021. Het FK bevat informatie over de vergoedingsstatus van stofnamen, bijvoorbeeld onder de naam van een ander spécialité, of als generiek. Ook bevat het FK informatie over of het middel voorkomt in het GVS.
- Voor geneesmiddelen die niet in GVS voorkwamen, zochten we op het overzicht van medicijnkosten van het ZiN of het een intramuraal geneesmiddel betrof en of het geneesmiddel in geen enkel geval vergoed wordt in Nederland. De status als intramuraal geneesmiddel is relevant omdat gebruik van deze geneesmiddelen niet te vinden is in data van de GIPdatabank, tenzij het add-on geneesmiddelen betreffen. Dit vormt een beperking in de volledigheid van de beschikbare informatie voor dit onderzoek.

Bijlage 2 – Registraties per geïnccludeerde aandoening

Deze bijlage bevat per geïnccludeerde aandoening een overzicht van aantallen merknamen en unieke werkzame stoffen van geneesmiddelen. De aantallen van bestaande registraties zijn op basis van EMA-registraties van 1995 tot en met 2022. Aantallen voor mogelijke toekomstige registraties zijn op basis van items op de Horizonscan van 2022 tot en met 2024. Voor een indicatie van het ontwikkelpatroon over tijd splitsen we EMA-registraties uit in de periodes voor en vanaf 2010.

Aandoening	DALY-verlies per jaar	Geregistreerde merknamen		Unieke stofnamen		Mogelijke merknamen 2022-2024	Ontwikkelpatroon
		Voor 2010	Vanaf 2010	Voor 2010	Vanaf 2010		
Coronaire hartziekten	271.300	11	5	8	3	0	Stagnerende ontwikkeling
Beroerte	248.000	3	2	1	1	0	Beperkte ontwikkeling
Diabetes mellitus	201.000	37	38	20	28	9	Stabiele ontwikkeling
COPD	188.500	3	28	1	18	0	Stijging na beperkte ontwikkeling
Artrose	165.800	0	1	0	1	0	Beperkte ontwikkeling
Longkanker	165.800	6	23	6	21	14	Stijging na beperkte ontwikkeling
Dementie	163.600	7	1	2	1	0	Stagnerende ontwikkeling
Angststoornissen	127.800	1	1	1	1	0	Beperkte ontwikkeling
Gehoorstoorissen	113.600	0	0	0	0	0	Beperkte ontwikkeling
Stemmingsstoornissen	98.200	6	5	4	4	4	Stagnerende ontwikkeling
Dikkedarmkanker	90.400	4	7	4	7	1	Stabiele ontwikkeling

Aandoening	DALY-verlies per jaar	Geregistreerde merknamen		Unieke stofnamen		Mogelijke merknamen 2022-2024	Ontwikkelpatroon
		Voor 2010	Vanaf 2010	Voor 2010	Vanaf 2010		
Borstkanker	81.300	12	14	11	14	7	Stabiele ontwikkeling
Hartfalen	72.600	2	4	1	2	0	Beperkte ontwikkeling
Gezichtsstoornissen	55.400	8	11	8	10	10	Stabiele ontwikkeling
Hartritimestoornissen	51.200	4	1	2	1	0	Beperkte ontwikkeling
Reumatoïde artritis	47.500	10	8	10	6	3	Stijging na beperkte ontwikkeling
Infecties van de onderste luchtwegen	46.700	4	11	4	11	17	Stijging na beperkte ontwikkeling
Astma	44.800	1	13	1	10	3	Stijging na beperkte ontwikkeling
Prostaatkanker	44.200	2	9	2	9	7	Stijging na beperkte ontwikkeling
Pancreaskanker	42.700	4	5	4	5	1	Stijging na beperkte ontwikkeling
Ziekte van Parkinson	31.700	13	8	7	3	2	Stagnerende ontwikkeling
Slokdarmkanker	30.900	0	1	0	1	0	Beperkte ontwikkeling
Schizofrenie	26.700	5	9	3	5	2	Stabiele ontwikkeling
Non-Hodgkinlymfomen	22.500	8	13	8	13	9	Stabiele ontwikkeling
Leukemie	21.800	11	21	11	20	13	Stijging na beperkte ontwikkeling
Huidkanker	21.600	1	13	1	13	6	Stijging na beperkte ontwikkeling
Contacteczeem	21.400	0	0	0	0	0	Beperkte ontwikkeling

Aandoening	DALY-verlies per jaar	Geregistreerde merknamen		Unieke stofnamen		Mogelijke merknamen 2022-2024	Ontwikkelpatroon
		Voor 2010	Vanaf 2010	Voor 2010	Vanaf 2010		
Multiple sclerose	21.400	5	13	3	13	3	Stabiele ontwikkeling
Infecties van bovenste luchtwegen	20.200	0	2	0	2	8	Beperkte ontwikkeling
Hersenkanker	20.100	1	0	1	0	0	Beperkte ontwikkeling
Hiv-infecties	1.810	22	22	21	21	2	Stabiele ontwikkeling
Hypertensie	Niet beschikbaar ²⁰	20	2	10	2	0	Stagnerende ontwikkeling
Multipel myeloom	Niet beschikbaar ²⁰	5	15	5	14	5	Stijging na beperkte ontwikkeling

²⁰ De data over DALY-verlies is gebaseerd op informatie van VZinfo. Voor hypertensie en multipel myeloom is deze informatie niet beschikbaar in die bron. Zie de methodologische bijlage.