

Conclusies RSNN Expert Meeting - Grensvlak tussen registratie en vergoeding (HTA), 28 November 2019

In de RSNN expertmeeting op 28 november 2019 zijn mogelijke onderzoeksvragen rondom het thema 'Grensvlak tussen registratie en vergoeding (HTA)' besproken en verdiept. Een 16-tal inhoudsdeskundigen en stakeholders werd op persoonlijke titel uitgenodigd om over dit thema in een informele setting te discussiëren. In het dagelijks leven zijn zij werkzaam, of werkzaam geweest, binnen de overheid, het bedrijfsleven, de klinische praktijk, universiteiten of brancheorganisaties. Vanuit deze ervaring hebben zij kennis over en ervaring met de behandelde thematiek. De bijeenkomst vond plaats onder Chatham House Rule. De resultaten van de gedachtewisseling, hier kort samengevat, zijn relevant voor de *regulatory science* kennisagenda van het RSNN.

1. KLOOF TUSSEN REGISTRATIE EN HTA

Uit de discussie werd duidelijk dat er vaak een kloof bestaat tussen registratie en HTA, zowel formeel-juridisch (verschillende mandaten, baten-risico balans bij regulering, relatieve effectiviteit en prijs- en budgetimpact bij HTA), als inhoudelijk (methodes en eisen van bewijsvoering). Deze verschillen zijn soms erg context- en land-specifiek met consequenties voor voorspelbaarheid van besluiten. Dit lijkt extra belangrijk voor kleine bedrijven die maar één product hebben. De kloof lijkt groter te worden mede doordat er initiatieven worden ontwikkeld om geneesmiddelen vervroegd toe te laten met minder of andersoortige bewijsvoering. Een factor die ook bijdraagt aan genoemde kloof is de variatie in beoordelingscapaciteit en -expertise, bij zowel registratie als HTA autoriteiten.

Onderzoeksvragen:

- Is de kloof een reële bedreiging voor het effectief naar de patiënt brengen van nieuwe geneesmiddelen, of is er eerder sprake van perceptie/framing?
- De kloof lijkt samen te hangen met verschillende wetenschappelijke perspectieven, culturen, baten-risico vs. budget impact, etc. Is het verkrijgen van meer duiding en inzicht hier effectief tegen het slechten van bovengenoemde kloof?

- Hoe effectief zijn de verschillende mogelijkheden en procedures van (gecombineerd) scientific advice om registratie en HTA dichterbij elkaar te brengen?

2. DIALOOG EN TRANSPARANTIE

De samenleving moet erop kunnen vertrouwen dat binnen de domeinen en het grensvlak van registratie en HTA onafhankelijke, door wetenschappelijke data en argumenten gedreven, afwegingen worden gemaakt, uiteraard binnen geldende wettelijke rollen en verantwoordelijkheden. De toenemende complexiteit van geneesmiddelenontwikkeling vraagt om dialoog, kennisdeling en publiek-private samenwerking. Tegelijkertijd roept de verschuiving van registratieautoriteiten naar meedenken over de ontwikkeling van geneesmiddelen vragen op over onafhankelijkheid, oneigenlijke beïnvloeding en transparantie.

Onderzoeksvragen:

- Welke vormen van dialoog/advies dragen bij aan betrouwbare en productieve interacties tussen geneesmiddelenontwikkeling, registratie en HTA? Wat zijn hier relevante succesfactoren (wetenschappelijke kwaliteit, timing, delen dossiers/data)?
- In welke mate worden registratie en HTA beoordelingen beïnvloed door (te) nauwe interacties met stakeholders (industrie, overheid, patiënten, verzekeraars)? Hoe kunnen overwegingen van registratie en HTA autoriteiten nog transparanter gemaakt worden?
- Zijn de eindgebruikers (patiënten, voorschrijvers, apothekers, klinische richtlijnen) voldoende aangesloten op de processen rondom registratie en HTA? En andersom?

3. BEWIJSVOERING EN HANTEREN VAN ONZEKERHEID

Wetenschappelijke data en afwegingen vormen de basis voor elk registratie of HTA besluit. Over wat voor bewijsvoering nodig en mogelijk is, wordt flink gedebatteerd, binnen en buiten het formele geneesmiddelenstelsel. Welke klinische eindpunten, welke studieopzet, hoeveel patiënten, welke vergelijking, allemaal vragen waar veel ontwikkeling is en waar verschillend over wordt gedacht. Nemen ze (een deel van de) onzekerheid weg, of voegen ze die net toe? Daarnaast bieden zich ook nieuwe mogelijkheden aan, zoals *real world data* (RWD) of kunstmatige intelligentie (AI), om nieuwe bewijsvoering te genereren. Dit alles tegen een achtergrond van dat trials steeds complexer (ook wat betreft regelgeving) en duurder worden.

Onderzoeksvragen:

- Welke afwegingen maakt de industrie in het klinische ontwikkelingsprogramma (studieopzet, eindpunten, vergelijkingen)? Zijn deze afwegingen primair gericht op registratie, in hoeverre worden ook HTA voorkeuren meegenomen?
- Op welke wijze kan het genereren en afstemmen van bewijsvoering over (relatieve) werkzaamheid, klinische meerwaarde en veiligheid beter gestroomlijnd worden?
- Hoe kan verklaard worden dat dezelfde wetenschappelijke data tot verschillende conclusies kunnen leiden tussen registratie en HTA autoriteiten? In hoeverre heeft dit te maken met andere context (formeel mandaat, relatieve kosteneffectiviteit, baten-risico balans, omgaan met onzekerheden, politieke voorkeuren, ethische dilemma's)?
- Tot op welke hoogte is het mogelijk en productief om al vroeg in het ontwikkelingsproces data (mock dossier) te delen tussen registratie en HTA autoriteiten?
- Er spelen omtrent RWD veel verschillende vragen. Welke vragen kunnen ze beantwoorden, welke niet, wie is de eigenaar, wie publiceert mee, wie heeft toegang?

4. LEVENSCYCLUS VAN EEN GENEESMIDDEL ALS ORDENING

De levenscyclus van een geneesmiddel beslaat in de regel vele jaren, eerder decennia. Hoewel het grensvlak registratie en HTA de meeste relevantie heeft bij de primaire markttoelating en besluitvorming over vergoeding, blijven er ook later in de levenscyclus vragen spelen rondom klinische waarde, vergelijking met nieuwere producten, economische basis om (bekende, oude) producten op de markt te houden, prikkels om te blijven investeren in post-innovatie innovatie (*repurposing*) en medische behoeftes waar geen adequate behandeling (meer) voor bestaat. In die levenscyclus speelt de factor tijd, tijd die verloopt, tijd die perspectieven doet veranderen (nieuwe inzichten, afloop octrooi), tijd die nodig is voor onderzoek, een grote rol.

Onderzoeksvragen:

- In hoeverre worden nieuwe data en klinische praktijk gedurende de levenscyclus doeltreffend geïmplementeerd in registratie en HTA? Hoe kan het lerend vermogen van het periodiek opnieuw beoordelen van geneesmiddelen versterkt worden?
- Hoe kan op het grensvlak registratie-HTA een betere voedingsbodem worden gecreëerd voor blijvend investeren in en behoud van oude (generieke) producten, repurposing of de ontwikkeling van nodige antibiotica?
- Het grensvlak registratie-HTA is niet statisch. Er gebeurt veel vóór een registratie-HTA traject, ook veel erna. Hoe kunnen de interacties tussen registratie en HTA beter worden ingebed in horizon scanning, disease monitoring en innovatiedynamiek?

5. TOEKOMST

De deelnemers aan de discussie markeerden vele onzekerheden en uitdagingen over het grensvlak registratie en HTA voor de toekomst. Een drietal sprong eruit, niet uitputtend, niet compleet, maar wel *bovenaan*.

Onderzoeksvragen:

- Zijn registratie en HTA autoriteiten wel voldoende voorbereid en aangesloten (klinisch, patiëntperspectief, strategisch) op ontwikkelingen in de wetenschap en gerelateerde medische technologie (imaging, biomarkers) van de toekomst?
- Is het label zoals we dat nu kennen nog wel houdbaar voor de toekomst? Inhoudelijk, juridisch, economisch, technische uitvoering, eigenaarschap, maatwerk?
- Registratie en HTA zijn per definitie internationaal. Verschillen en overeenkomsten (zullen) worden bepaald door internationale verdragen, mondiale ontwikkelingen, industriepolitiek. Hoe ziet dit plaatje er over 10-15 jaar uit?

De uitkomsten van deze bijeenkomst zullen door het RSNN worden verwerkt in toekomstige onderzoeksagenda's die een bijdrage moeten leveren aan het informeren van beleidsdiscussies.