

Programmaschets

Goed Gebruik Geneesmiddelen

Het optimaliseren van
effectieve, veilige en doelmatige
farmacotherapie



Inhoud

1. Inleiding	3
2. Context	5
2.1 Het belang van de patient	
2.2 Doelstellingen	
2.3 Resultaat	
2.4 Inbedding programma	
2.5 Afbakening en algemene randvoorwaarden	
2.6 Structuur van het programma	
3. Infrastructuur	11
4. Onderzoek	14
5. Implementatie	22

1. Inleiding

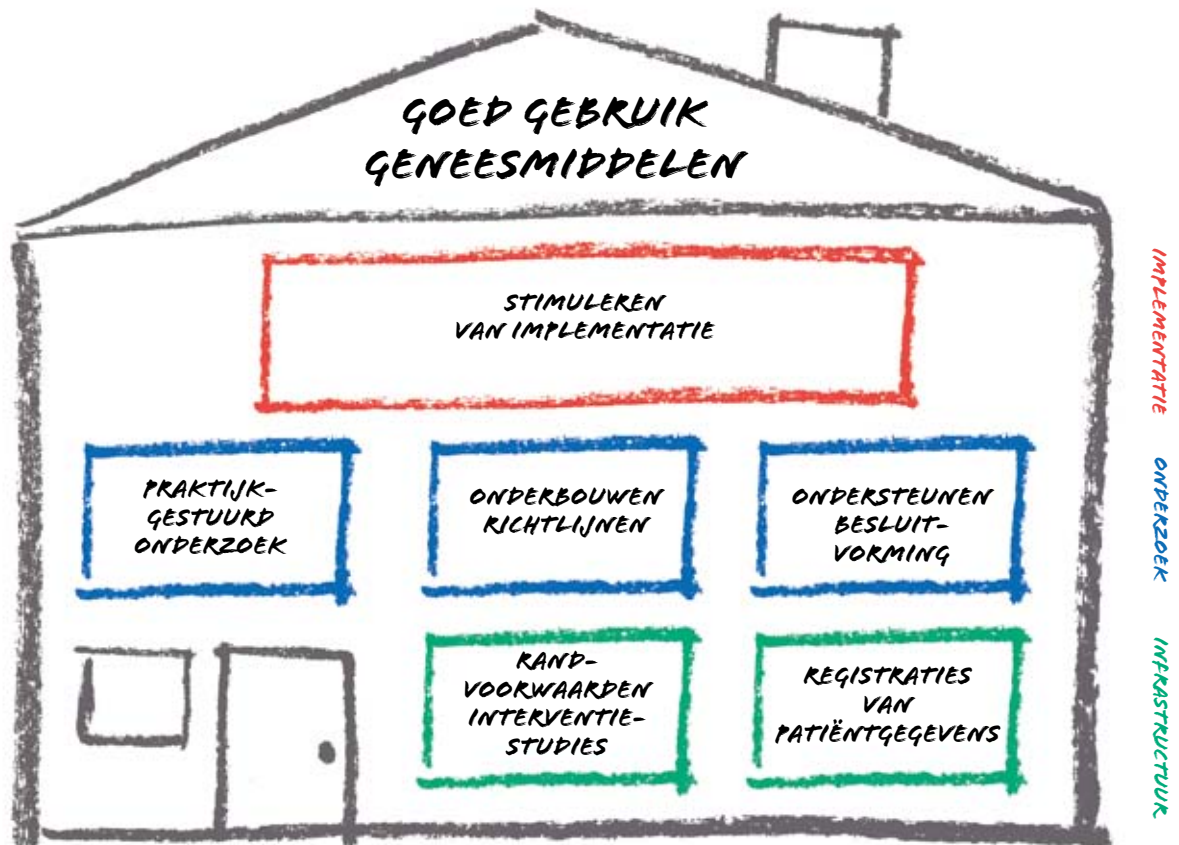
Bestaande geneesmiddelen kunnen veel beter worden benut. Onaanvaardbaar veel patiënten krijgen verkeerde geneesmiddelen of middelen in de verkeerde dosering, anderen worden ziek van de bijwerkingen. Dat betekent ook een extra belasting voor de gezondheidszorg, die al genoeg onder druk staat door andere ontwikkelingen zoals de veroudering van de bevolking. Om het huidige arsenaal van geneesmiddelen effectiever, veiliger en doelmatiger in te zetten, is meer onderzoek nodig en dient de bestaande kennis breder te worden verspreid en toegepast. Het bestaande onderzoek is echter vooral gericht op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Dat is de boodschap van het rapport Verdieping Goed Gebruik Geneesmiddelen, waarin onderzoekers en andere deskundigen hun zorgen uitspreken over het gebrek aan relevante kennis op het gebied van de toepassing van bestaande geneesmiddelen. In dit rapport wordt ook duidelijk dat inspanningen op het gebied van praktijkgericht onderzoek en implementatie een bijdrage kunnen leveren aan de patiëntveiligheid, de doelmatigheid van de gezondheidszorg en een vermindering van het aantal benodigde handen aan het bed. Uit het rapport wordt duidelijk dat deze doelstellingen realistisch en haalbaar zijn.

In deze programmaschets zijn de bevindingen uit de Verdieping Goed Gebruik Geneesmiddelen vertaald naar een ZonMw-programmaopzet en -beschrijving. Het is een schets, die nog nadere invulling behoeft. Wel is al een aantal duidelijke keuzes gemaakt. Het gaat hier niet om onderzoek waar in het huidige bestel expliciet private partijen verantwoordelijk voor zijn. Dat wil zeggen dat er in dit programma geen aandacht wordt besteed aan bijvoorbeeld onderzoek voor de registratie van nieuwe middelen of verplicht post-marketing surveillance onderzoek, want een wettelijke verplichting is een krachtige bedrijfsmatige prikkel. Datzelfde geldt voor onderzoek dat op basis van wetgeving verplicht wordt gesteld ten behoeve van de geneesmiddelbewaking. Wel is er aandacht voor het inrichten van een infrastructuur die mogelijk ook voor deze doeleinden kan worden gebruikt.

In deze schets laat ZonMw een integraal onderzoeksprogramma zien met als overkoepelend thema Goed Gebruik Geneesmiddelen. Het is de bedoeling om een programma te ontwikkelen dat structureel in staat is om de dagelijkse farmacotherapeutische praktijk te ondersteunen. Daarom wordt hier een heldere structuur geschetst, met voldoende mogelijkheden om flexibel in te spelen op specifieke behoeften en vragen vanuit die praktijk. Ook kunnen thema's worden toegevoegd die relevant zijn voor de overheid, of onderwerpen die mede met private financiering aangepakt kunnen worden.

Het programma gaat ervan uit dat door effectiever en doeltreffender gebruik van geneesmiddelen de kwaliteit van de zorg voor patiënten wordt verbeterd en dat die verbetering resulteert in een kostenbesparing in de zorg.



Het programma wordt hier geschetst als een huis met drie verdiepingen: infrastructuur, onderzoek en implementatie.

Infrastructuur is een essentiële randvoorwaarde voor onderzoek. Concreet gaat het hierbij om initiatieven die leiden tot:

- Systemen en instrumenten (zoals een kwaliteitscontrolesysteem) voor het uitvoeren van onafhankelijke interventiestudies met geneesmiddelen;
- Data die geschikt zijn voor observationeel geneesmiddelenonderzoek;
- Randvoorwaarden voor het effectiever gebruik maken van bestaande gegevens, zoals harmonisatie (eenheid van taal en structuur van databestanden, mogelijkheden voor koppeling) en aandacht voor juridische, ethische en sociale aspecten alsmede transparantie en toegankelijkheid.

Onderzoek binnen GGG zal leiden tot:

- Het beantwoorden van vragen en behoeften vanuit de praktijk en het in de praktijk doorvoeren van kennis;
- Het oplossen van lacunes in de onderbouwing van richtlijnen (evidence die kan worden doorgeleid naar het toekomstige Nationaal Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg);
- Ondersteuning van beleidsmakers bij de besluitvorming over geneesmiddelen (zoals vergoedings- en registratiezaken).

Implementatie is het uiteindelijke doel van alle inspanningen binnen GGG; het uiteindelijke doel is immers het verbeteren van de zorg, in het belang van de patiënt en de samenleving. Er wordt toepasbare kennis gegenereerd, die ook daadwerkelijk wordt toegepast.

Naast de implementatie die onlosmakelijk verbonden is met infrastructuur en onderzoek, gaat het binnen deze etage van het GGG-huis om initiatieven die leiden tot:

- Systematische toepassing van bestaande kennis over geneesmiddelen, bekendheid geven aan best practices en een scherp oog voor lacunes op dat gebied;
- Het bundelen en toepasbaar maken van bestaande en nieuwe kennis over het gebruik van geneesmiddelen.

2. Context

Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van (bestaande) geneesmiddelen. Goed gebruik van geneesmiddelen kan ook worden omschreven als het onderbouwen van zo rationeel mogelijke farmacotherapie. In het 'Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen', op 20 juli 2009 aangeboden aan de Tweede Kamer, signaleerden deskundigen belangrijke lacunes in de beschikbare evidence, met potentieel grote consequenties voor de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg. Onderzoek op het gebied van GGG kan voor de individuele patiënt een verbetering in de behandeling opleveren en op het niveau van de volksgezondheid leiden tot besparingen en een betere inzet van middelen. Zoals bekend leidt onderzoek echter niet vanzelf tot verandering; het is essentieel dat de resultaten van onderzoek ook systematisch worden geïmplementeerd in de praktijk van de gezondheidszorg.

Lacunes

De lacunes op het terrein van GGG-onderzoek zijn in het signalement ondergebracht in vier categorieën:

- A. Wordt een geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?
- B. Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?
- C. Wordt en kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?
- D. Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?

Uit het signalement blijkt dat er nog grote winst te boeken is op het gebied van kwaliteit en doelmatigheid van farmacotherapie, door gerichte stimulering van praktijkgericht onderzoek op het gebied van GGG. Deze conclusies zijn nog eens bevestigd in een Verdieping die ZonMw in opdracht van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft uitgevoerd. Dit rapport verscheen in de zomer van 2010. Er is onder de geraadpleegde experts een duidelijke consensus over de potentiële bijdrage van GGG-onderzoek aan de door VWS vastgestelde 'maatschappelijke opgaven' op het terrein van volksgezondheid en gezondheidszorg. Dit geldt met name voor patiëntveiligheid, doelmatigheid en het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'.

Conclusies

De conclusies uit de verdiepingsronde bevestigen de conclusies uit het oorspronkelijke signalement:

- Om de dagelijkse praktijk in de gezondheidszorg te verbeteren is er structureel behoefte aan onderzoek en implementatie van kennis rond GGG;
- Hoewel er op sommige terreinen al wel onderzoek plaatsvindt naar GGG, bestaan er nog grote lacunes, juist ook op terreinen die van belang zijn voor de veiligheid en (kosten)effectiviteit van de farmacotherapie in Nederland;
- Wetenschappelijk onderzoek op het gebied van GGG is belangrijk om betrouwbare kennis te genereren voor de praktijk;
- Wetenschappelijk onderzoek kan (deels) internationaal plaatsvinden, maar de vertaling naar de Nederlandse gezondheidszorg vereist vaak aanvullende studie. Dat geldt met name voor GGG. De basale farmacologie kan overal ter wereld worden bestudeerd, maar bij goed gebruik gaat het om de toepassing;
- Een nauwe relatie tussen onderzoek en de kennisbehoefte in de praktijk maakt implementatie van resultaten eenvoudiger en zorgt voor een optimale inzet van beschikbare middelen.

Structurele onafhankelijke financiering

Uit de verkenningen die de basis vormen voor het Signalement en de Verdieping GGG komt telkens weer naar voren dat de gesignaleerde problemen en lacunes een sterke samenhang vertonen. De diverse geraadpleegde deskundigen concluderen dat de gezondheidszorg gediend is met

een herkenbare, structurele financieringsbron voor GGG, waarmee in de loop der tijd verschillende 'achtergebleven gebieden' sturend en in samenhang worden gestimuleerd. Deze financiering dient onafhankelijk te zijn; relevantie voor de praktijk en inhoudelijke kwaliteit moeten doorslaggevend zijn bij de toekenning of weigering van gelden.

De huidige inspanningen op het terrein van onderzoek naar rationele farmacotherapie leveren zeker al bruikbare gegevens op. Dat geldt bijvoorbeeld voor de diverse ZonMw programma's op dit gebied. Deze tijdelijke programma's hebben aangetoond dat Nederlandse onderzoekers hoogwaardig praktijkgericht onderzoek kunnen doen rond het goed gebruik van geneesmiddelen. Inmiddels echter zijn de meeste onderzoeksgelden in deze programma's toegewezen aan concrete projecten. Bovendien vielen door de scherpe focus van elk programma ook onderzoeksvragen af, die voor de praktijk wel degelijk zeer relevant waren. Met deze ervaring in het achterhoofd wordt hier dan ook een breder programma voor praktijkgericht onderzoek bepleit.

Wie het Signalement en de Verdieping GGG doorleest, komt zeer regelmatig een pleidooi voor financiering tegen. De reden voor dit herhaalde pleidooi is eenvoudig: het betreffende onderzoek is noodzakelijk, kan kostenbesparing opleveren, maar is ook duur. Bovendien ontbreekt het tot op heden aan een structurele, onafhankelijke financieringsbron. Mede daardoor laat ook de infrastructuur voor onafhankelijk (klinisch) onderzoek te wensen over.

Vormen van onderzoek

Afhankelijk van de onderzoeksvraag en de reeds beschikbare kennis zijn verscheidene benaderingen zinvol:

- **Observationeel onderzoek** betekent in essentie dat (grote hoeveelheden) gegevens van patiënten verzameld worden (registraties van patiëntgegevens), al dan niet in combinatie met lichaamsmaterialen (biobanken) en dat deze vervolgens geanalyseerd worden. Deze vorm van onderzoek kan dicht bij de bestaande praktijk blijven. Het is een uitstekende manier om trends en problemen te signaleren. Dankzij geautomatiseerde verwerking van grote hoeveelheden gegevens kunnen patronen worden herkend, die anders wellicht buiten beeld gebleven waren. Voorwaarde is een goed geoutilleerde infrastructuur, zowel in termen van randvoorwaarden voor de te verzamelen gegevens en het gebruik ervan als in termen van apparatuur en deskundige organisatie.
- **Translatieel onderzoek** legt de verbinding tussen ontdekkingen die in een academische setting zijn gedaan en de dagelijkse praktijk. Steeds meer universitair medische centra leggen zich toe op deze vorm van onderzoek, of richten spin-off bedrijven op om dit te doen. Welke vorm ook gekozen wordt, steeds is een stevige investering nodig in faciliteiten, bijvoorbeeld voor Good Manufacturing Practice (GMP). Het meeste translationele onderzoek is gericht op de ontwikkeling van nieuwe behandelingsvormen en valt dus buiten het perspectief van GGG. Er zijn echter onderzoeksvragen denkbaar, bijvoorbeeld rond de formulering van geneesmiddelen voor bijzondere doelgroepen, waarbij wel translationeel onderzoek nodig zou zijn.
- **Randomised controlled trials (RCT's)** gelden als de gouden standaard in het klinisch onderzoek. Voorwaarde is echter wel dat opzet, uitvoering, dataverzameling en -analyse volgens de regelen der kunst plaatsvinden. De farmaceutische industrie heeft ruime ervaring in het opzetten en uitvoeren van dergelijke studies. Buiten het bedrijfsleven is deze expertise minder goed vertegenwoordigd. Om in het kader van een programma GGG onafhankelijke vergelijkende studies te kunnen uitvoeren, zou gewerkt moeten worden aan een infrastructuur voor klinische studies. Het gaat dan bijvoorbeeld om apparatuur, gekwalificeerd personeel en een goed gedefinieerde set procedures: een Good Clinical Practice (GCP)-toolbox.

2.1 Het belang van de patiënt

Een invalshoek die voor GGG van bijzonder belang is, is het perspectief van de consument van geneesmiddelen, de patiënt. De diverse doelstellingen van het programma zijn hiervan afgeleid. Dit betekent ook dat patiënten een herkenbare inbreng dienen te hebben in het vaststellen van de onderzoeksagenda en –prioriteiten zoals onlangs ook aangegeven in het RGO advies ‘Medische producten: nieuw en nodig’. Het uiteindelijke doel van het programma is immers het dienen van de belangen van de patiënt.

In de Verdieping GGG worden deze belangen als volgt omschreven:

- De patiënt wil een goede en effectieve behandeling. Dat vergt samenhangend GGG-onderzoek op (bijvoorbeeld) de lacunes bijzondere groepen (inclusief zeldzame aandoeningen), off-label gebruik, doelmatigheid en effectiviteit, nieuwe indicaties, therapietrouw en toedieningsvormen. Juist voor patiënten met een chronische aandoening is dit enorm belangrijk voor hun kwaliteit van leven;
- De patiënt wil een veilige behandeling. Dat vraagt om GGG-onderzoek naar polyfarmacie, vermijdbare fouten, bijwerkingen, bijzondere groepen (bijvoorbeeld kinderen en ouderen) en toedieningsvormen;
- De patiënt wil toegankelijke zorg. Hier gaat het om een verdelingsvraagstuk, waarbij doelmatigheidsvragen de kern vormen. Deze kunnen pas beantwoord worden als er meer helderheid is over de eerste twee clusters van onderzoeksvragen.

Het onderzoek dat hier bedoeld wordt, dient uiteraard onafhankelijk beoordeeld te worden. De partijen die bijdragen aan een programma GGG, bijvoorbeeld de overheid, de farmaceutische industrie, zorgverzekeraars en andere bedrijven, zullen deze onafhankelijkheid moeten waarborgen. Zowel voor onderzoek als voor de implementatie is verder een constructief samenspel vereist tussen verschillende partijen die elk hun eigen rol op het terrein van de gezondheidszorg spelen.

2.2 Doelstellingen

Het ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen heeft de volgende doelstellingen:

- 1 Het optimaliseren van effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen, door het systematisch verzamelen, verspreiden en implementeren van kennis;
- 2 Het opbouwen van een infrastructuur waarin relevante vragen op het gebied van rationele farmacotherapie adequaat en onafhankelijk beantwoord kunnen worden;
- 3 Het vergroten van de kennis bij voorschrijvers, apothekers en publiek over rationele farmacotherapie;
- 4 Het vergroten van de kennis rond specifieke groepen patiënten (zoals kinderen, ouderen, zwangeren, mensen met een zeldzame aandoening en mensen van niet-Nederlandse origine) en het verspreiden en toepassen van deze kennis;
- 5 Het versterken van de wetenschappelijke onderbouwing (evidence) van richtlijnen en beleidsbeslissingen;
- 6 Het vergroten van kennis in de praktijk die bijdraagt aan doelmatigheidswinst;
- 7 Het vergroten van kennis in de praktijk die bijdraagt aan patiëntveiligheid, het terugdringen van ziekenhuisopnames (en daarmee het verminderen van de benodigde handen aan het bed) en het vergroten van de kwaliteit van zorg.

2.3 Resultaat

De investering in het stimuleren van rationele farmacotherapie levert onder meer het volgende op:

Voor wie?	Wat levert het op?
Patiënt	verbetering van de kwaliteit van leven, sneller herstel en minder verlies aan mogelijkheden voor arbeid/maatschappelijke participatie
	verhogen van de veiligheid door aanpak van onder- en overbehandeling
	preventie van vermijdbare bijwerkingen en interacties
	in de hand houden (premie)kosten, eigen bijdragen, kosten zelfzorg
Zorgverlener	vergroten van de eigen professionele competentie
	effectiever handelen en daardoor patiënten betere zorg geven
	betere onderbouwing van de farmacotherapeutische zorg, zowel via richtlijnen als via geautomatiseerde systemen
Overheid	een (infra)structuur waarmee beleidsmatig relevante en actuele vragen geadresseerd kunnen worden
	doelmatiger inzet van de financiële middelen die beschikbaar zijn voor de gezondheidszorg als geheel en de geneesmiddelenzorg in het bijzonder
	betere onderbouwing van besluitvorming over de toelating van middelen, de vergoeding/ financiering, de handhaving (bijvoorbeeld rond off-label gebruik)
	vergroting van de veiligheid van patiënten, reductie van vermijdbare schade
	vermindering van de druk op zorgpersoneel (minder 'handen aan het bed')
	goede (farmacotherapeutische) zorg voor elke Nederlandse burger
Zorgverzekeraar	directe kostenreductie (minder overbodige middelen), indirecte kostenreductie (terugdringen van overbodige ziekenhuisopnamen en andere behandelingen als gevolg van onjuist gebruik van geneesmiddelen)
	betalen van voor de patiënten passende geneesmiddelen
	meer mogelijkheden voor sturing: beter onderbouwde normen/richtlijnen
	betere zorg voor de klant, met name ook voor bijzondere klanten (ouderen, kinderen, enzovoorts)
Farmaceutische industrie	geneesmiddelen beter tot hun recht laten komen door het vergroten van de doeltreffende toepassing
	voorkomen van bijwerkingen door niet passend gebruik
	kennis over het gebruik van geneesmiddelen in de praktijk die nodig is voor besluitvorming (toelating, financiering/vergoeding)
	begeleiden van marktintroductie
Maatschappij	een gezonde maatschappij met minder ziekteverzuim, meer arbeidspotentieel en een optimale inzet van arbeidskrachten in de zorg
	de aantrekkingskracht van Nederland als onderzoeksland op het gebied van farmacotherapie wordt vergroot

2.4 Inbedding programma

Nationaal

ZonMw wil met het programma GGG bijdragen aan het effectief, veilig en doelmatig gebruik van bestaande geneesmiddelen. Het programma sluit daarmee aan op diverse initiatieven van andere partijen, zoals het ministerie van VWS, cliëntenorganisaties, brancheorganisaties, beroepsorganisaties, het op te richten Nationaal Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg, CVZ, CBG en Regieraad Kwaliteit van Zorg. ZonMw zal waar mogelijk bijdragen aan de verspreiding van kennis, het doorgeleiden van onderzoeksvragen en het op andere manieren versterken van de synergie. Zo wordt verkregen kennis uit het programma optimaal ingezet in lopende ontwikkelingen binnen en buiten ZonMw.

De activiteiten in het programma sluiten aan bij besluitvormingsprocessen over geneesmiddelen zoals toelating en vergoeding, respectievelijk financiering bij toediening in het ziekenhuis. Dat vereist enerzijds onafhankelijkheid, anderzijds grote zorgvuldigheid. Bij deze aspecten spelen immers verscheidene, ten dele tegenstrijdige belangen een rol. Binnen het programma wordt het voor verschillende partijen mogelijk om onderzoeksvragen in te brengen die niet door andere belanghebbenden worden opgepakt.

Het allerbelangrijkste blijft het gebruik van de uitkomsten van het programma in de dagelijkse zorgpraktijk; dat betekent dat toepasbaarheid telkens het sleutelwoord zal zijn bij de beoordeling van projecten.

Internationaal

Ook buiten Nederland vinden initiatieven plaats op het gebied van het gebruik van geneesmiddelen. Het programma GGG sluit waar mogelijk aan bij deze initiatieven, om efficiency te bevorderen en doublures te voorkomen.

Via de WHO wordt aansluiting gezocht met vergelijkbare of aanpalende initiatieven in het buitenland om optimale coördinatie van initiatieven te waarborgen.

Door aan te sluiten bij initiatieven zoals EUnetHTA en ISPOR wordt gebruik gemaakt van een netwerk van organisaties die onderzoek uitzetten op het gebied van geneesmiddelengebruik ten behoeve van besluitvormingsprocessen rond registratie en vergoeding/financiering.

Een mooi voorbeeld is Priority Medicines for Children (PRIOMEDCHILD) een Europees samenwerkingsverband van nationale onderzoeksfinanciers die onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen financieren. ZonMw is coördinator van dit consortium. Het doel van PRIOMEDCHILD is het versterken en verbeteren van onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen. Er is inmiddels een goed overzicht van de nationale onderzoeksprogramma's en uitwisseling van expertise op dit terrein tussen de deelnemende landen.

2.5 Afbakening en algemene randvoorwaarden

Het programma GGG richt zich op het optimaliseren van effectief, veilig en doelmatig gebruik van bestaande geneesmiddelen, met andere woorden van farmacotherapeutische behandelingen die tot de markt zijn toegelaten. Vragen rond het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk staan centraal. Het kan daarbij gaan om het gebruik van een geneesmiddel:

- voor de indicatie waarvoor het geregistreerd is;
- voor nieuwe (nog) niet geregistreerde indicaties (bijvoorbeeld zeldzame aandoeningen);
- voor groepen die buiten het kader van de registratie vallen (bijvoorbeeld kinderen, ouderen en zwangeren).

Onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen valt dus buiten de mogelijkheden van het programma.

Daarbij zijn de volgende algemene randvoorwaarden van belang:

- 1 De patiënt en de kwaliteit van zorg staan centraal in het programma. Het programma en het te financieren onderzoek worden hierop afgestemd;

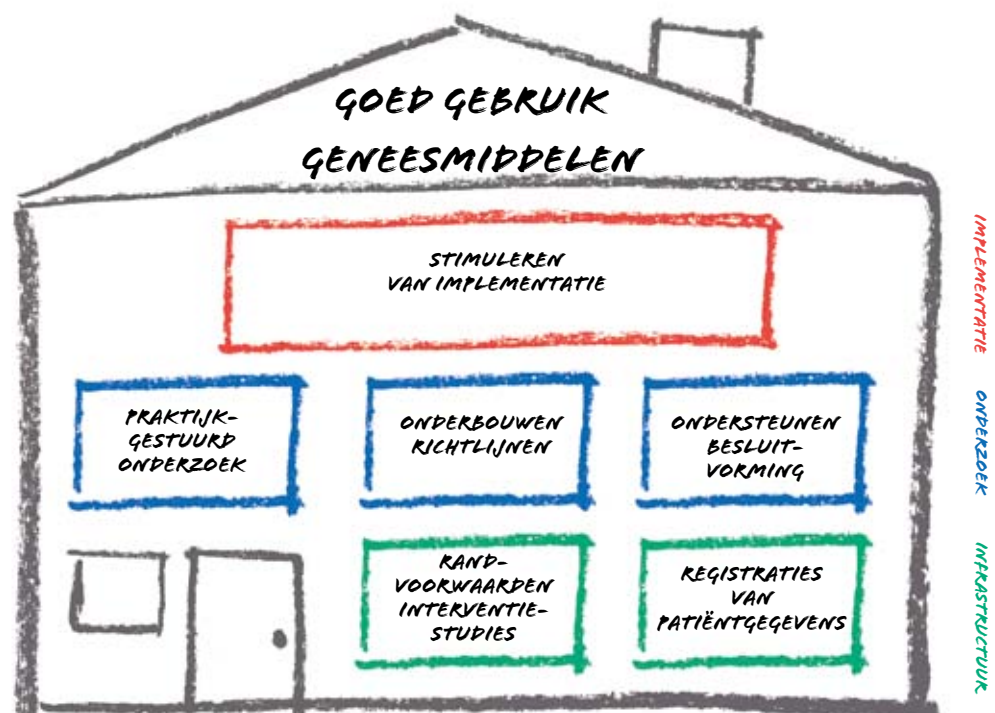
- 2 Het te financieren onderzoek moet leiden tot winst voor de klinische praktijk, dat wil zeggen dat het gebruik van beschikbare geneesmiddelen verbetert hetzij via optimalisatie van het effect of gebruik of via kosteneffectiviteitswinst;
- 3 Doorgeleiding van bestaande en nieuwe kennis naar de praktijk is een vereiste voor onderzoek binnen het programma (bijvoorbeeld via registratie en vergoeding of door richtlijnen en zorgstandaarden);
- 4 In alle gevallen wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van bestaande initiatieven en organisaties om aansluiting en efficiency te bewerkstelligen en overlap te voorkomen. Zo levert het programma de inhoudelijke kennis voor het op te richten Nationaal Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg of vergelijkbare initiatieven;
- 5 Financiering komt alleen beschikbaar voor projecten die redelijkerwijs niet door andere partijen worden betaald.

2.6 Structuur van het programma

Om de genoemde doelstellingen te realiseren is een structureel programma nodig, dat rationele farmacotherapie in Nederland kan ondersteunen en bevorderen. Het programma zoals hier geschetst bestaat uit drie etages: Infrastructuur, Onderzoek en Implementatie. Het onderzoeksdeel moet inhoudelijk worden gedreven door praktijkgeboren vraagstellingen; het is de bedoeling dat de uitkomsten ervan in de praktijk kunnen worden doorgevoerd. Door een integrale aanpak van het programma zijn er ook mogelijkheden tot verbetering van de onderzoeksinfrastructuur en implementatie.

Er is in dit stadium nog geen definitieve programmatekst, maar slechts een schets. Dat is een weerspiegeling van de stand van zaken op het gebied van de financieringsmogelijkheden. Zowel de overheid (VWS) als mogelijke private opdrachtgevers hebben laten blijken, zeer welwillend tegenover dit initiatief te staan. Zodra er concrete toezeggingen zijn, kan ook de inhoud van het programma worden vastgelegd.

Bestaande ZonMw-programma's die aspecten van goed gebruik geneesmiddelen bevatten, worden zoveel mogelijk geïntegreerd in dit nieuwe programma.



3. Infrastructuur

Om goed onderzoek te kunnen doen naar rationele farmacotherapie, is een sterkere infrastructuur nodig voor twee typen onderzoek: A. interventie-onderzoek en B. observationeel onderzoek.

A. Infrastructuur voor interventie-onderzoek

In Nederland wordt het grootste deel van het klinische geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd in opdracht van commerciële partijen zoals de farmaceutische industrie. Binnen de opzet van dergelijke studies worden data- en projectmanagement, Quality Control (QC) en Quality Assurance (QA) activiteiten vaak uitgevoerd door daarin gespecialiseerde bedrijven. De kosten van deze activiteiten zijn daardoor relatief hoog. Dat is een belemmering bij de uitvoering van klinische studies die niet met industriële sponsorgelden gefinancierd worden. Op dit moment bestaat er buiten deze gespecialiseerde bedrijven relatief weinig ervaring en knowhow op deze gebieden.

Resultaat

Deze programmapijler richt zich op het ontwikkelen en optimaliseren van de mogelijkheden in Nederland om onafhankelijk farmacologisch interventie-onderzoek uit te voeren, zoals vergelijkende klinische studies (RCT's). Dat betekent dat er een onafhankelijke en betaalbare pendant beschikbaar moet komen van de kwaliteitscontrolesystemen (monitoring/QA) die fabrikanten tot hun beschikking hebben.

Aanpak

De lacunes in de infrastructuur voor onafhankelijke farmacologische interventiestudies zijn ook al gesignaleerd door KNAW, NFU en individuele onderzoekers. De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft plannen voor het verbeteren van de kwaliteit van klinische studies door het ontwikkelen van een 'Toolbox Good Clinical Practice'. De inspanningen op het gebied van infrastructuur voor interventiestudies binnen het programma GGG zullen goed afgestemd worden met deze partijen en met andere deskundigen in het veld. Mogelijke projecten op dit gebied zijn bijvoorbeeld: het scheppen van centrale voorzieningen voor datamanagement, het ondersteunen en uitbreiden van al aanwezige trialbureaus en het opleiden van trial staff enzovoorts.

B. Infrastructuur voor observationeel onderzoek

Observationeel onderzoek geeft inzicht in het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk, de gewenste effecten en de bijwerkingen en complicaties. Het vormt daarmee een onmisbare aanvulling op de klinische studies die voorafgaand aan registratie worden uitgevoerd. Dit registratieonderzoek vindt immers plaats in geselecteerde studiepopulaties, die maar ten dele overeenkomen met de klinische praktijk.

De kwaliteit van observationeel onderzoek wordt bepaald door de zorgvuldigheid waarmee gegevens worden verzameld, opgeslagen en geanalyseerd. Juist wanneer men aansluiting zoekt bij de alledaagse praktijk, dienen gegevens met een minimum aan belasting voor patiënt of zorgverlener te worden verzameld. Het is onvermijdelijk dat er gegevens ontbreken; deze zullen zo mogelijk alsnog verzameld moeten worden – maar ook daarbij dient de belasting voor de patiënt minimaal te blijven. Observationeel onderzoek vereist daarbij een stevige infrastructuur, die aan strikte randvoorwaarden moet voldoen.

Resultaat

Dit gedeelte van het programma GGG richt zich op het scheppen van randvoorwaarden en het uitbreiden van de mogelijkheden om in Nederland observationeel geneesmiddelenonderzoek uit te voeren. Hiertoe zullen nieuwe gegevens verzameld worden en bestaande gegevensbronnen ontsloten. Samenwerking tussen betrokken beroepsgroepen, bedrijven en onderzoekers is essentieel om dubblures te voorkomen en de beschikbare systemen optimaal in te zetten. Vanuit het programma GGG kan een stevige impuls worden gegeven om deze synergie te organiseren. Door een aantal voorzieningen centraal op te zetten in overleg met betrokken partijen, kan de wetenschappelijke kwaliteit toenemen bij gelijkblijvende of lagere financiële investeringen.

Aanpak

De aanpak bestaat uit twee delen, namelijk het scheppen van randvoorwaarden en het verzamelen van nieuwe gegevens.

Scheppen van randvoorwaarden

De belangrijkste randvoorwaarde voor observationeel onderzoek is een structuur waarbinnen beschikbare data en materialen kunnen worden uitgewisseld. Het belang hiervan wordt onderstreept in de brief van de minister van VWS aan de Tweede Kamer naar aanleiding van het RGO advies 'Van gegevens verzekerd' (4 december 2009, KST 139210). Nederland is, mede dankzij initiatieven als Parelnoer en BBMRI-NL, koploper op het gebied van de organisatie van dergelijke netwerkstructuren. Ook is al veel kennis en technologie ontwikkeld om zorgvuldig om te gaan met privacy en veiligheid, en andere juridische, sociale en ethische aspecten.

Aanpak: Vanuit het programma wordt gewerkt aan een globale basisstructuur die kan worden gebruikt voor het opzetten van nieuwe registratie van patiëntgegevens. In deze structuur worden waarborgen vastgelegd voor transparantie, gecontroleerde publieke toegankelijkheid, privacy en andere patiëntenbelangen. Allereerst wordt met experts en uitvoerders in de dagelijkse praktijk uitgezocht hoe databestanden het beste kunnen worden opgezet, gekoppeld en geanalyseerd. Hierbij wordt waar mogelijk aansluiting gezocht bij bestaande (inter)nationale initiatieven (zoals het Mondriaanproject). Voor sommige aandoeningen bestaan reeds verscheidene registraties naast elkaar (vaak betreft het regionale initiatieven). Het programma kan een bijdrage leveren aan de harmonisatie en integratie van deze parallelle systemen.

Een netwerkstructuur voor observationeel onderzoek dient zowel private als publieke belangen. Om dit netwerk te realiseren, is publiek-private samenwerking gewenst.

Verzamelen van nieuwe gegevens

Zowel voor wetenschappelijke doeleinden als voor het bewaken van werking en bijwerkingen na marktintroductie van een nieuw geneesmiddel wordt steeds meer gebruik gemaakt van registraties van patiëntgegevens. Daarin worden gericht gegevens verzameld rond geneesmiddelengebruik, kenmerken van de patiënt, klinische uitkomsten en andere relevante aspecten bij een bepaalde aandoening. Bij dure geneesmiddelen en vooral ook bij ziektebeelden met een sterk wisselend beloop is zo'n registratie een uitstekende manier om de behandeling te evalueren. Het beleid van het ministerie van VWS is erop gericht om de registratie een randvoorwaarde te maken bij de financiering van dure behandelingen, bijvoorbeeld in de oncologie. Er zijn al verscheidene voorbeelden van goed opgezette registratie van patiëntgegevens, bijvoorbeeld rond reumatoïde artritis (DREAM), hematologische maligniteiten (Hemobase en PHAROS) en taaislijmziekte (cystic fibrosis).

Aanpak: Het is de bedoeling om in 2011 via consultatie van de veldpartijen te bepalen, voor welke indicaties registraties een meerwaarde hebben voor de klinische praktijk en de besluitvorming over geneesmiddelen. Daarnaast wordt vastgesteld, welke tijdsfasering gunstig is voor de opzet van deze databases. Bij de inhoudelijke invulling wordt bekeken, welke data tenminste moeten worden verzameld om onderlinge uitwisseling tussen databases mogelijk te maken, gebruik makend van bestaande minimale datasets zoals de dataset opgezet door het Parelnoer Initiatief. Om aanvullend onderzoek mogelijk te maken en voor de onderbouwing van beleidsbeslissingen is het van belang dat niet alleen gegevens over het optreden van ziekte worden geregistreerd maar ook bijvoorbeeld gegevens over (co-)medicatie inclusief doseringen, bijwerkingen, zorgkosten en kwaliteit van leven. De data dienen ook toegankelijk en bruikbaar te zijn als kwaliteitsindicatoren voor behandelaars. Zo kan een registratie ook op lokaal niveau en op de korte termijn gebruikt worden om de kwaliteit van de zorg te bewaken en te verbeteren. Bovendien levert deze infrastructuur een ideale basis voor praktijkonderzoekers.

Voorbeelden biobanken en registraties: kennis draagt bij aan zorgkwaliteit

In de geschiedenis van de geneeskunde zijn de meeste grote doorbraken tot stand gekomen dankzij zorgvuldige observatie. Anno 2011 is natuurlijk al veel bekend. De individuele oplettende dokter kan wellicht soms nog iets bijdragen, maar vaker zullen gegevens van grote aantallen patiënten nodig zijn om patronen op het spoor te komen. Gelukkig bestaat die mogelijkheid, dankzij geautomatiseerde registratie van gegevens, de systematische opslag van materialen en technieken voor groot-schalige data analyse en biologische analyse. Nederland loopt voorop op het gebied van biobanken en registraties van patiëntgegevens, dankzij investeringen in bijvoorbeeld het Parelsnoer Initiatief en BBMRI-NL en lokale inspanningen rond diverse aandoeningen.

- 1 Een goed voorbeeld is de Nederlandse CF Registratie, gefinancierd en beheerd door de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). In deze registratie zijn gegevens van vrijwel alle (97 procent) Nederlandse patiënten met taaislijmziekte opgenomen. Dit biedt enerzijds de mogelijkheid om landelijk de ontwikkelingen te volgen en wetenschappelijk onderzoek te doen naar verschillende aspecten van deze ernstige erfelijke aandoening. Voor de behandelaars bestaat tevens de mogelijkheid om kritisch naar de eigen prestaties te kijken in verhouding tot het landelijke gemiddelde. Zo biedt de registratie ook mogelijkheden voor kwaliteitsverbetering. Gezien de kleine aantallen patiënten, het sterk wisselende beloop van taaislijmziekte en het grote aantal factoren dat daarop van invloed is, worden deze gegevens per locatie overigens niet openbaar gemaakt. Taaislijmziekte is een relatief zeldzame aandoening. Het is daarom van groot belang dat de registraties in Nederland aansluiten bij die in Europa. De Europese organisaties van en voor patiënten hebben inmiddels de gegevens van maar liefst 25.000 patiënten verzameld, ongeveer hetzelfde aantal als de zusterorganisatie in de Verenigde Staten. Dergelijke aantallen maken het ook mogelijk om in subgroepen (bijvoorbeeld op grond van leeftijd, geslacht, specifieke genetische kenmerken) aanvullende studies te doen.
- 2 De komende jaren wordt een aantal nieuwe geneesmiddelen verwacht voor prostaatkanker. Het vroeg starten van een registratie van patiëntgegevens binnen deze indicatie zorgt ervoor dat het gebruik van de nieuwe middelen vanaf de start wordt bijgehouden. Bovendien kan de vergelijking met de oude situatie gecontroleerd plaatsvinden. Ook zijn gegevens binnen een beperkte tijd beschikbaar, om het gebruik van de nieuwe geneesmiddelen in de praktijk te monitoren voor de praktijk en besluitvormingsprocessen.
- 3 Van veel geneesmiddelen bestaat momenteel onvoldoende overzicht voor welke indicaties zij in de dagelijkse praktijk worden gebruikt. Door middel van een database waarin wordt geïnventariseerd voor welke indicatie bepaalde geneesmiddelen worden voorgeschreven, kan dit in kaart worden gebracht. Op deze manier is het ook mogelijk om te bepalen voor welke indicaties geneesmiddelen off-label worden ingezet en kunnen nieuwe indicaties voor geneesmiddelen in kaart worden gebracht. Deze inventarisatie vormt vervolgens de basis voor nader onderzoek waarin wordt gekeken hoe en of het geneesmiddel werkt bij deze indicatie. Dergelijke observationele studies zouden al een enorme vooruitgang betekenen bij sommige weesziekten, in de oncologie en in de kinder- en ouderengeneeskunde.

4. Onderzoek

Binnen dit gedeelte van het programma GGG wordt gewerkt aan het invullen van de gesignaleerde witte vlekken op de kaart (lacunes) zoals die onder meer zijn beschreven in de Verdieping Goed Gebruik Geneesmiddelen. Het onderzoek dient drie doelen, die ten dele overlappen. Ten eerste wordt evidence ontwikkeld voor richtlijnen. Ten tweede worden onderzoeksvragen beantwoord die relevant zijn voor het oordeel van diverse beleidsinstanties zoals CVZ, CBG, Regieraad Kwaliteit van Zorg en in de toekomst het Nationaal Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg. Ten derde worden onderzoeksvragen beantwoord die voortkomen uit de praktijk en zullen leiden tot verbetering van de kwaliteit van zorg in die praktijk.

Welke vorm van onderzoek het meest geschikt is om een bepaalde vraag te beantwoorden, is afhankelijk van de onderzoeksvraag, de reeds beschikbare kennis, de middelen en de mogelijkheden. Soms is een review van de beschikbare vakliteratuur voldoende om een vraag te beantwoorden, soms moeten eerst via observationeel onderzoek relevante vragen geformuleerd worden, in andere gevallen is een vergelijkende klinische studie aan de orde, enzovoorts.

Bij de beoordeling van projectaanvragen worden vertegenwoordigers van de betrokken beroepsgroepen en patiënten geraadpleegd om van begin af aan te bevorderen dat de uitkomsten toepassing vinden in de praktijk.

Resultaat

De uitkomsten uit het onderzoek binnen het programma GGG leiden tot het optimaliseren van effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen door praktijkgerichte oplossingen, zorgvuldige besluitvorming over geneesmiddelen en onderbouwing van kennis over gebruik van geneesmiddelen in richtlijnen en zorgstandaarden.

Er wordt kwaliteitswinst geboekt. De patiënt krijgt een farmacotherapeutische behandeling die goed onderbouwd is en aansluit bij zijn/haar levenssituatie. De zorgprofessional krijgt de beschikking over gegevens over het gebruik van geneesmiddelen die aansluiten bij de dagelijkse praktijk doordat ze gebaseerd zijn op het gebruik in de praktijk.

Financieel levert dit onderzoek uiteindelijk winst op doordat de resultaten bijdragen aan gefundeerd gebruik van geneesmiddelen en zo onnodige artsbezoeken, ziekenhuisopnames en andere interventies achterwege kunnen blijven, en geneesmiddelen optimaal worden ingezet daar waar ze bijdragen aan de kwaliteit van leven voor de patiënt.

Het onderzoek binnen het programma GGG is ingedeeld in drie gedeelten:

- A Evidence voor (ontwikkelen van) richtlijnen en zorgstandaarden
- B Onderzoek voor overheidsinstanties: input voor besluitvorming
- C Onderzoek ingegeven vanuit de patiënt en de zorgprofessional: praktijkgestuurd onderzoek

A. Evidence voor (ontwikkelen van) richtlijnen en zorgstandaarden

In dit gedeelte van het programma GGG wordt kennis verzameld die de kwaliteit van bestaande richtlijnen vergroot, of deze richtlijnen beter geschikt maakt voor de onderbouwing van beslissingen op verschillende niveaus. Ook kan onderzoek worden verricht dat dient ter onderbouwing van de ontwikkeling van nieuwe richtlijnen of dat informatie geeft over doelmatigheidsaspecten.

Richtlijnen spelen een belangrijke rol bij besluitvormingsprocessen over geneesmiddelen, zowel op microniveau (in de behandelkamer van de arts), op mesoniveau (in ziekenhuizen, in het farmacotherapeutisch overleg) en op macroniveau (toelating, vergoeding/financiering). De makers van richtlijnen gaan uit van het hoogste niveau van beschikbare evidence. Daar waar lacunes bestaan, zoals de lacunes die gesignaleerd zijn in de Verdieping GGG, moeten pragmatische keuzes worden gemaakt. In plaats van onderbouwing vanuit een overzicht (meta-analyse) van verscheidene hoogwaardige klinische studies, moet dan teruggevallen worden op incidentele observaties, klinische ervaring en andere minder goed gefundeerde bronnen van kennis. Zo'n pragmatische aanpak is natuurlijk beter dan niets, het geeft de behandelaar in de praktijk in elk geval een handvat, maar voor zwaarwegende beslissingen op mesoniveau en macroniveau is een richtlijn dan niet geschikt. Voor alle niveaus van besluitvorming is het van het grootste belang dat de ontbrekende evidence wordt gegenereerd.

Voor lang niet alle aandoeningen en categorieën patiënten bestaan evidence-based richtlijnen of zorgstandaarden. Voor het verkrijgen van gegevens om deze richtlijnen of zorgstandaarden te ontwikkelen, is vaak ook nog onderzoek nodig.

De overheid is van plan om richtlijnen een prominente plek te geven in de vergoeding en financiering van geneesmiddelen. Voorwaarde hierbij is dat gegevens over de doelmatigheid van de farmacotherapeutische behandeling in de richtlijn worden opgenomen. Ook hierover ontbreekt het vaak nog aan goed onderbouwde kennis.

Aanpak

Binnen dit gedeelte van het programma kunnen belanghebbenden vraagstellingen indienen die betrekking hebben op de gesignaleerde lacunes. Een commissie besluit of de onderzoeksvragen binnen het programma passen, haalbaar en relevant zijn. Wanneer dit het geval is, kunnen geïnteresseerde onderzoekers vervolgens voorstellen indienen om de vraagstelling te beantwoorden. In het onderzoeksvoorstel moet het pad naar de inbedding in richtlijnen en de betrokkenheid van de beroepsgroep en richtlijnmakers worden opgenomen. Zodra een Nationaal Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg is opgezet, wordt de aanpak op dit instituut afgestemd.

Voorbeeld: vergelijkend onderzoek naar de waarde van prednisolon bij erysipelas

Erysipelas (wondroos, van Grieks 'Rode huid') is een meestal acuut optredende, scherp omgrensde bacteriële huidinfectie die zich onderhuids kan uitbreiden, waarbij ook de lymfevaten aangedaan kunnen zijn. De aandoening wordt veroorzaakt door streptokokken. De patiënt lijdt aan plotseling optredende koorts (soms met koude rillingen), hoofdpijn, misselijkheid en braken. De ziekte wordt vaak voorafgegaan door algemene symptomen zoals algehele malaise, moeheid en een lusteloos gevoel. De incidentie van erysipelas ligt tussen de 5-6 per 1000 patiënten per jaar.^{1,2}

In een gemiddelde huisartspraktijk komt de ziekte dus herhaaldelijk voor. De incidentie is het hoogst bij kinderen tussen 0-14 jaar (incidentie 13,5), daalt sterk in de leeftijdsgroep 14-25 jaar (incidentie 2,7) en neemt dan geleidelijk toe met de leeftijd. Boven de 75 jaar is de incidentie 8,1 per 1000;¹ bij ouderen zijn vooral de onderbenen en enkels vaak aangedaan, als gevolg van een slechtere doorbloeding van de benen bij toenemende leeftijd.

Vanwege de veelal gezwollen ledematen lopen de patiënten moeilijk. Zij zijn geruime tijd (gedurende de antibiotica kuur van tien dagen en twee tot drie weken daarna) verminderd mobiel. Mede daardoor zijn zij in wisselende mate afhankelijk van de thuiszorg. Deze verzorgt regelmatig de huidwond en zwachtelt het been meerdere keren per week, om het been slanker te krijgen hetgeen het herstel bevordert.

In de dagelijkse praktijk blijkt dat het combineren van antibiotica met het goedkope middel prednisolon (7 dagen 30 mg 1 dd) de herstelperiode met de helft vermindert, waardoor patiënten veel sneller hun werkzaamheden kunnen voortzetten en geen thuishulp nodig hebben om het been te zwachtelen. Tot heden is slechts in één onderzoek in een ziekenhuissetting³ een significant sneller herstel aangetoond in de groep waarin naast antibiotica ook prednisolon werd gegeven.

Er bestaat op dit moment nog geen "evidence" dat toevoegen van een korte prednisolonkuur, naast het gebruikelijke antibioticum, een toegevoegde waarde heeft in de huisartsenpraktijk. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie bij patiënten met erysipelas gericht op het verschil in snelheid van herstel, tussen de groep met het gangbare antibioticum (flucloxacillin 500 mg 2 dd) en de groep waaraan ook prednisolon (30 mg 1 dd) wordt gegeven, kan hierop antwoord geven. Een kosteneffectiviteitsanalyse zou onderdeel van de studie moeten zijn. Op dit moment zijn er echter geen mogelijkheden voor de financiering van zo'n studie, die kan leiden tot betere zorg voor de meer dan 75.000 patiënten die jaarlijks in Nederland wondroos krijgen.

Op basis van input van:

Prof A.P.E. Sachs Julius Centrum Utrecht.

Referenties:

1. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
2. Ong RSG, De Waal MWM. RHUH-LEO basisrapport IX: databestand 2000/2001. Leiden: LUMC Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, 2002.
3. Bergkvist PI, Sjöbeck K. Antibiotic and prednisolone therapy of erysipelas: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Scand J Infect Dis. 1997;29(4):377-82.

Voorbeeld: dure biologicals in de reumatologie: lagere dosering ook vaak effectief

Bij de behandeling van ernstige reumatologische aandoeningen, zoals reumatoïde artritis (RA), de ziekte van Bechterew en artritis psoriatica, worden steeds vaker kostbare nieuwe middelen ingezet, de zogeheten biologicals. Het betreft antilichamen en andere biotechnologisch bereide middelen zoals etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab en abatacept. Deze therapieën kenmerken zich door snel effect en veilig profiel, maar ook door hoge kosten: rond de 15.000 euro per patiënt per jaar in de dosering die bij registratie van het middel is afgesproken. Bij het geven van doseringen hoger dan de registratiedosis, wat in de praktijk bij een substantieel deel van de patiënten gebeurt, zijn deze kosten nog hoger ¹. Data van de GIP database laten zien dat in 2008 de kosten voor adalimumab en etanercept alleen al bijna € 250 miljoen euro bedroegen. Het totale aantal in Nederland behandelde patiënten met alleen deze twee middelen is inmiddels de 20.000 ruim gepasseerd ². Tegenover een aanzienlijke winst in termen van kwaliteit van leven, maatschappelijke participatie en zelfredzaamheid staan dus uitzonderlijk hoge kosten. Het verdient aanbeveling om te onderzoeken in hoeverre deze kosten gereduceerd kunnen worden, met behoud van effectiviteit.

Het reumacentrum van de Sint Maartenskliniek heeft de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar dosisverlaging en stoppen van biologicals bij patiënten met stabiele RA. De resultaten hiervan zijn zeer bemoedigend. Zo liet onderzoek in 2002 zien dat hoge doseringen adalimumab met gemiddeld 67 procent konden worden verlaagd zonder verlies van effect, en dat hoge doseringen infliximab eveneens verlaagd kunnen worden met 40 procent of zelfs gestopt kunnen worden zonder effectiviteitsverlies ³⁻⁵. Momenteel vindt er in het reumacentrum een grotere studie plaats naar afbouw en staken van infliximab in patiënten met stabiele RA. De interim resultaten laten een aanzienlijke mogelijkheid voor medicatieafbouw zien die in de tientallen procenten medicatievolume/kosten loopt. Elders is aangetoond dat rituximab in een 50 procent lagere dosering dan de registratiedosis even effectief is als in de registratiedosis. Dit betekent dat het verantwoord is om deze lagere dosering voor te schrijven aan RA-patiënten.

Ziekteactiviteit gestuurde dosisaanpassing heeft potentie voor de toekomst om kosten en bijwerkingen in de hand te houden ⁶. Verdere investeringen in dergelijk werk om dosisaanpassing voor diverse reumatologische aandoeningen en verschillende middelen te onderzoeken en te implementeren, kan tot grote verbetering van zorg en vermindering van kosten leiden.

Op basis van input van:

Dr. F. van den Hoogen; Dr. A. den Broeder; Dr. B. van den Bemt; Dr. J van Eerd.

Referenties:

1. The frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept and infliximab in daily clinical practice: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. M Blom, W Kievit, H Kuper, T Jansen, et al. Arthritis Care Res 2010
2. www.gipdatabank.nl
3. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF. A den Broeder, M Creemers, A van Gestel, et al. Rheumatol 2002; 41:638-42
4. Sustained effect in the majority of RA patients after lowering high dose infliximab: a prospective dose titration study. B van den Bemt, A den Broeder, G Snijders et al. Ann Rheum Dis 2008;67:1697-701
5. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. Y Tanaka, T Takeuchi, T Mimori, et al. Ann Rheum Dis 2010
6. Dose de-escalation strategies and the role of therapeutic drug monitoring of biologicals in RA: evolving of new paradigms. A den Broeder, A van der Maas, B van den Bemt. Rheumatol 2010

B. Onderzoek voor overheidsinstanties: input voor besluitvorming

In verschillende fases wordt het gebruik van geneesmiddelen beoordeeld, zoals bij de registratie, vergoeding en financiering van geneesmiddelen. De evidence die nodig is voor deze besluitvorming, wordt in principe aangeleverd door de fabrikant van het geneesmiddel. Soms blijft er echter een lacune bestaan in de kennis die nodig is voor besluitvormingsprocessen. Wanneer er geen wettelijke verplichting bestaat voor het aanleveren van informatie, zal een commerciële partij een afweging maken of het interessant is om te investeren in onderzoek. Soms is dit niet het geval, bijvoorbeeld wanneer het octrooi verlopen is, het een kleine groep patiënten betreft of wanneer de concurrentie met andere bedrijven een rol speelt, zoals bij de rechtstreekse vergelijking van twee nieuwe middelen. Kortom, er zijn lacunes in de kennis die nodig is voor rationele besluitvorming, waarin niet voorzien wordt door de bestaande structuren (wettelijke verplichting tot informatieverstrekking). Er bestaat daarom behoefte aan onafhankelijk gefinancierd onderzoek ter onderbouwing van het geneesmiddelenbeleid in Nederland.

Overigens zijn er diverse vooraanstaande deskundigen, ook binnen het CBG, die bepleiten dat nieuwe informatie over een geneesmiddel wordt opgenomen in de SmPC-tekst, die in beginsel de hoeksteen vormt voor het voorschrijfbeleid. In de huidige situatie wordt deze tekst vastgesteld bij de registratie van het middel en alleen aangepast wanneer er in het verkeer tussen de fabrikant en de autoriteiten aanleiding toe is. Een SmPC-tekst nieuwe stijl wordt voortdurend aangepast met deskundig en gewogen evidence en zou zo als het ware de levenscyclus van een medicijn op de voet moeten volgen. Dat zou artsen en apothekers beter ondersteunen bij het verstandig en veilig voorschrijven en afleveren van medicijnen. Een dergelijke ontwikkeling zou goed kunnen aansluiten bij publiek gefinancierd onderzoek naar nieuwe toepassingsgebieden van medicijnen.

Aanpak

Organisaties verantwoordelijk voor besluitvormingsprocessen over geneesmiddelen zoals VWS, het op te richten Nationaal Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg, CBG, CVZ (CFH), NZa en DBC-Onderhoud kunnen in het programma onderzoeksvragen inbrengen die aansluiten bij besluitvorming van overheidsinstanties. Een commissie besluit of de onderzoeksvragen binnen het programma passen, haalbaar en relevant zijn. Onderzoekspartijen kunnen vervolgens voorstellen indienen om deze onderzoeksvragen aan te pakken.

Voorbeeld: dure geneesmiddelen: toegevoegde waarde onderzocht

Kostbare intramurale geneesmiddelen leggen een grote druk op ziekenhuisbudgetten, maar zijn soms noodzakelijk voor het leveren van optimale zorg. Om voor de patiënt de toegang tot noodzakelijke dure middelen te waarborgen, heeft het ministerie van VWS beleidsregels ingesteld die de financiering ervan regelen. Middelen kunnen voor enige tijd voorwaardelijk gefinancierd worden, waarbij de voorwaarde is dat er gedurende die periode aangetoond wordt dat het geneesmiddel een toegevoegde waarde heeft in de dagelijkse praktijk. Om dit aan te tonen moeten belanghebbenden, bijvoorbeeld de fabrikant, doelmatigheidsonderzoek uitvoeren. Wanneer de belanghebbende dit onderzoek redelijkerwijs niet kan uitvoeren (bijvoorbeeld wanneer de aanvrager een onderzoeksgroep betreft die het onderzoek naar een weesgeneesmiddel moet uitvoeren), is subsidie aangewezen vanuit het ZonMw programma Dure Geneesmiddelen. Er is ook subsidie beschikbaar voor onderzoek dat niet binnen het aandachtsgebied van de fabrikant valt, maar door de beroepsgroep essentieel wordt gevonden voor de besluitvorming. Op deze manier wordt toegewerkt naar een goede balans tussen de belangen van de patiënt (bereikbaarheid van werkzame, maar dure geneesmiddelen) en de belangen van de samenleving (een krachtige rem op financiering van dure middelen die geen toegevoegde waarde hebben).

Voorbeeld: registratiestudies van oude middelen voor nieuwe indicaties

Er zijn diverse middelen die al lang uit octrooi zijn, of zelfs niet meer regulier op de markt, en die bruikbaar zijn voor nieuwe indicaties. Een bekend voorbeeld is het stimulerende middel dexamfetamine, dat in Nederland niet meer regulier in de handel is, maar dat als middel van tweede keus geldt bij de behandeling van kinderen en volwassenen met een aandachtstekortstoornis (ADHD). Zo schrijft het Farmacotherapeutisch Kompas: “In de multidisciplinaire richtlijn ADHD is bij onvoldoende effect van methylfenidaat, dexamfetamine (‘off-label’) het tweedekeusmiddel.” en “De amfetaminen zijn als preparaat niet meer in Nederland op de markt. Wel wordt dexamfetamine als apotheekbereiding ‘off-label’ voorgeschreven.”

Een dergelijk middel zal commercieel niet aantrekkelijk zijn voor een fabrikant; het is immers niet meer beschermd door een octrooi. Het is dus zeer onwaarschijnlijk dat farmaceutische bedrijven zullen investeren in registratiestudies voor dergelijke middelen. Vanuit oogpunt van evidence based farmacotherapie zou het wel zeer wenselijk zijn als dergelijke studies plaats zouden vinden. Nu vindt het voorschrijven immers plaats op grond van klinische ervaringen, zonder dat het effect volgens het hoogste niveau van evidence is aangetoond.

Wanneer dit wel gebeurt, zou het middel vervolgens, bijvoorbeeld door een fabrikant van generieke preparaten of zelfs een beroepsgroep, voor registratie aangeboden kunnen worden. Dit sluit aan bij de letter en de geest van artikel 68 van de Geneesmiddelenwet, dat erop gericht is om het off-label gebruik van geneesmiddelen waar mogelijk terug te dringen en in elk geval met evidence te onderbouwen.

C. Onderzoek vanuit de patiënt en de professional: praktijkgestuurd programma

Om de dagelijkse praktijk in de gezondheidszorg te verbeteren, is er structureel behoefte aan onafhankelijk onderzoek rond goed gebruik van geneesmiddelen. De kennis die uit dit onderzoek voortkomt, kan uiteindelijk zijn weg vinden in richtlijnen en zorgstandaarden, maar dient primair om het dagelijks handelen van professionals in de farmacotherapie te ondersteunen. Het ontbreekt bijvoorbeeld aan noodzakelijke kennis rond kleine of nieuwe indicaties, uitzonderlijke (leeftijds)groepen van patiënten, compliance, farmacotherapie op maat, toedieningsvormen en polyfarmacie. Een overzicht van deze lacunes is te vinden in de Verdieping GGG. Overigens gaat het ten dele om achterstanden die weggewerkt moeten worden (bijvoorbeeld voor de toepassing van geneesmiddelen bij kinderen die geregistreerd zijn voordat klinisch onderzoek in deze groep verplicht gesteld werd), maar zal er ook in de toekomst behoefte blijven aan nieuwe kennis op het gebied van rationele farmacotherapie. Patiënten en professionals kunnen zelf het beste aangeven welke vragen de hoogste urgentie hebben. Vandaar dat in dit gedeelte van het programma voorstellen bottom-up worden ingediend.

Aanpak

In een open ronde kunnen onderzoekers projecten indienen. Ook patiënten(organisaties) kunnen voorstellen indienen, al dan niet samen met onderzoekers. Een belangrijk criterium voor toekenning is dat de gebruiker van de uitkomsten betrokken is bij het design en de haalbaarheid van het project en de toepasbaarheid van mogelijke resultaten.

Het heeft de voorkeur om indiening open te laten plaatsvinden om praktijkgerichte innovatieve voorstellen de ruimte te geven. Wanneer een zekere mate van sturing door aandachtspunten of thema's gewenst is, moeten zorgverleners en patiënten worden geconsulteerd om de onderwerpen te selecteren waarnaar de grootste vraag bestaat in de klinische praktijk. ZonMw heeft ruime ervaring met deze werkwijze, bijvoorbeeld rond het programma DoelmatigheidsOnderzoek. Bij de prioritering en honorering van projecten wordt naast relevantie en kwaliteit gekeken naar de urgentie bij de gebruiker en de kansen op implementatie.

Voorbeeld: therapietrouw: oud probleem op zoek naar nieuwe oplossingen

Eén van de grootste problemen in de farmacotherapie is het gegeven dat slechts een deel van de patiënten de medicatie geheel volgens afspraak inneemt. Soms gaat het om complexe afwegingen, waarbij de patiënt bewust afwijkt van de voorschriften om bijvoorbeeld bijwerkingen te omzeilen. Er zijn onderzoekers die nagaan hoe veranderende omgangsvormen tussen artsen en patiënten kunnen bijdragen aan grotere therapietrouw. Er begint in sommige praktijken een model te ontstaan waarin patiënt, arts, praktijkverpleegkundige en eventuele andere hulpverleners gezamenlijk een team vormen. Met name bij de behandeling van chronische aandoeningen en risicofactoren (bloeddruk, cholesterol, enzovoorts) kan zo'n benadering interessante verbeteringen opleveren.

Maar heel vaak worden doseringen van een geneesmiddel gewoon vergeten. Eenvoudige technische voorzieningen kunnen hier al voor een aanmerkelijke vergroting van de therapietrouw zorgen. Zo is aangetoond dat patiënten die behandeld moeten worden met antipsychotische medicatie de middelen beter innemen en vaker op tijd arriveren bij andere therapieën wanneer zij met een SMS-bericht herinnerd worden aan hun afspraken. Juist bij deze categorie patiënten is therapietrouw vaak een groot probleem, mede als gevolg van cognitieve uitvalsverschijnselen. Een vergelijkbare aanpak zou ook bij andere (chronische) aandoeningen vruchtbaar kunnen zijn, met name waar patiënten de neiging hebben hun medicatie en andere afspraken te vergeten.

Voorbeeld: erfelijke verschillen bepalen effect en optimale dosering geneesmiddel

Met enige regelmaat verschijnen er berichten dat bepaalde groepen patiënten onvoldoende behandeling krijgen vanwege hun genetische achtergrond. Zo bleek vorig najaar dat behandeling en preventie van maagklachten met zogeheten protonpompremmers tekort kan schieten wanneer patiënten door een erfelijke variant deze middelen te snel afbreken in de lever. Ook het middel clopidogrel, onder meer in gebruik voor de preventie van beroertes, blijkt soms veel sneller afgebroken te worden, waardoor een hogere dosering vereist is voor het effect. Aangezien bij dit middel het ontbreken van voldoende werking pas blijkt wanneer het te laat is, zou uitgezocht moet worden of het doelmatig is om bij elke patiënt die met clopidogrel behandeld wordt, te bepalen of deze het middel versneld afbreekt. Zo zijn er legio andere voorbeelden van genetische varianten die van grote invloed zijn op de farmacokinetiek of de werking (farmacodynamie) van een geneesmiddel. Telkens zal daarbij de vraag gesteld dienen te worden of het vanuit het oogpunt van kwaliteit van zorg en doelmatigheid zinvol is om deze genetische varianten bij een individuele patiënt te onderzoeken.

Voorbeeld: inventarisatie en onderzoek farmaceutische hulpstoffen

Onderzoek naar geneesmiddelen blijft meestal beperkt tot de werkzame stof. De hulpstoffen die worden toegevoegd, dienen uiteraard ook toegestaan te zijn, maar krijgen verder weinig aandacht. Dat wrekt zich soms wanneer geneesmiddelen off-label worden gebruikt. Een voorbeeld dat genoemd wordt door prof. dr. Bert Leufkens van het CBG is het bijnierschorschormoonanaloog Prednisolon Natriumsuccinaat. Voor de meeste toepassingen van dit middel maakt het niet uit of het generieke preparaat wordt gebruikt of de specialité (Di-Adreson-F Aquosum®). In de oncologie echter wordt het middel rechtstreeks in de schedel (intrathecaal) toegediend. De specialité is vrij van hulpstoffen, zodat dit veilig gedaan kan worden. Generieke preparaten bevatten ook Na-edetaat, dat bij intrathecale toediening voor zeer ernstige bijwerkingen zorgt. Ook voor kwetsbare groepen, zoals patiënten van een neonatologie intensive care, kunnen de toegevoegde hulpstoffen voor ernstige problemen zorgen. In het kader van het Europese programma PRIOMEDCHILD gaat een groep neonatologen nu met behulp van innovatieve technieken (analyse van blood spots) de blootstelling aan hulpstoffen inventariseren. Ook kijken zij hoe snel deze stoffen in het lichaam van pasgeborenen worden afgebroken. Dit maakt een risicoanalyse mogelijk, zodra meer bekend is over de effecten van hulpstoffen op pasgeborenen. Dankzij de Europese samenwerking kan ook duidelijker worden of in andere landen veiliger preparaten met minder hulpstoffen beschikbaar zijn.

5. Implementatie

Bewezen succesvolle interventies en bruikbare kennis worden in de praktijk helaas vaak onvoldoende toegepast. Zowel professionals als beleidsinstanties hebben soms een spreekwoordelijk duwtje in de rug nodig. Implementatie kost daarom bijna altijd meer inspanning dan menigeeen verwacht. ZonMw hecht groot belang aan de implementatie van de resultaten uit haar programma's en projecten. Het bevorderen van toepasbaarheid en toepassing loopt als een rode draad door de gehele organisatie. Maar implementatie is ook een vak apart, waarvoor vaak al goed geoutilleerde instituten bestaan. Dat geldt ook op het gebied van goed gebruik van geneesmiddelen, waar instanties als het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), het Lareb, Ephor en anderen uitstekend werk doen bij het implementeren van bestaande kennis. Waar nodig kunnen zij een rol spelen bij de implementatie van kennis uit onderzoeksprojecten binnen het programma GGG. Deze projectgerelateerde inspanningen vormen essentiële voorwaarden voor de toekenning van projecten binnen het gedeelte van het programma dat over onderzoek gaat.

In dit op implementatie gerichte gedeelte van het programma GGG gaat het om het identificeren van eventuele knelpunten bij de implementatie van (bestaande) kennis, om de overdracht van kennis (scholing en nascholing) en om het creëren van voorzieningen die bijdragen aan de kennisoverdracht naar patiënten en professionals in de praktijk.

Resultaat

Een programma GGG betekent een krachtenbundeling, waarin expertise, kennis en ervaring bij elkaar gebracht worden. Dat betekent ook dat eventuele knelpunten op het gebied van implementatie gesignaleerd kunnen worden. Vervolgens kan vanuit het programma of via de verantwoordelijke partijen gezorgd worden dat deze knelpunten opgeheven worden.

Om te zorgen dat de kennis over het juiste gebruik van geneesmiddelen zijn weg vindt, wordt bijvoorbeeld via een netwerk of portal samenwerking gezocht met relevante organisaties in het veld. Een dergelijk netwerk kan ertoe bijdragen dat kennis en initiatieven samenkomen en elkaar versterken en dat resultaten beter onder beroepsbeoefenaars verspreid worden. Een andere vorm van uitdragen van kennis over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen is via projecten op het vlak van scholing en nascholing voor artsen, andere zorgverleners en gebruikers.

Aanpak

De invulling van de GGG-inspanningen op het gebied van implementatie zal in nauw overleg met betrokken partijen plaatsvinden. Waar mogelijk wordt gebruikgemaakt van bestaande structuren en inspanningen.

ZonMw is de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie. Als intermediair tussen maatschappij en wetenschap werkt ZonMw aan de verbetering van preventie, zorg en gezondheid door het stimuleren en financieren van onderzoek, ontwikkeling en implementatie. ZonMw staat voor kennisvermeerdering, kwaliteit en vernieuwing in het gezondheidsonderzoek en de zorg. De organisatie bestrijkt het hele spectrum van fundamenteel gezondheidsonderzoek tot en met de praktijk van de zorg – van preventieve en curatieve gezondheidszorg tot en met de jeugdzorg. ZonMw heeft als hoofdpdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over deze programmaschets kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail geneesmiddelen@zonmw.nl of telefoon 070 349 52 82.

Tekst: Pieter van Megchelen

Redactie: Benien Vingerhoed-van Aken, Saco de Visser, Hannah Dijkhuis, Louri 't Hart, Marja Westra

Fotografie: Dreamstime

Vormgeving: Boulogne Jonkers, Zoetermeer

Maart 2011

Nederlandse organisatie
voor gezondheidsonderzoek
en zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
Fax 070 349 51 00
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl