

Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen

Den Haag, juli 2009



Colofon

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 dit signalement kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail zanoni@zonmw.nl of telefoon 070 349 5276.

ZonMw
Laan van Nieuw Oost Indië 334
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Tel. 070 349 51 11
Fax 070 349 53 58
www.zonmw.nl

Oplagenr. 350/07/2009/1

Tekst Pieter van Megchelen

Omslag Boulogne&Jonkers

Redactie Hannah Dijkhuis, Benien Vingerhoed-van Aken,
Sonja van Weely en Magreet Brandsma

Voorwoord

Geneesmiddelen spelen binnen de zorg een belangrijke rol. Ook binnen ZonMw is een duidelijke toename te zien van activiteiten op het terrein van geneesmiddelen.

Op 24 september 2008 vond de invitationale conference '*Publiek Gefinancierd Geneesmiddelen Onderzoek*' plaats. De deelnemers maakten de balans op van geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Daaruit bleek dat een aantal belangrijke onderwerpen op dit moment nog onvoldoende aandacht krijgt. Vertegenwoordigers van relevante organisaties, onderzoeksinstellingen, bedrijven en ministeries voerden een vruchtbare discussie over deze lacunes. Er blijkt dringend behoefte te zijn aan onafhankelijk onderzoek naar het voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen.

De uitkomsten van deze bespreking zijn verwerkt in dit signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen. Ik hoop dat dit signalement een eerste stap is om te komen tot een initiatief om gezamenlijk en in goed overleg de beschreven knelpunten aan te pakken. Langs deze weg wil ik graag alle geraadpleegde experts bedanken voor hun bijdrage aan dit signalement.

Henk J. Smid

Directeur

Inhoud

| | |
|--|-----------|
| Voorwoord | 3 |
| Leeswijzer | 7 |
| Samenvatting, conclusies en aanbevelingen | 9 |
| | |
| 1. Inleiding | 13 |
| 2. Werkwijze | 15 |
| 3. Actuele ontwikkelingen en initiatieven | 17 |
| 4. Achtergronden: kansen voor verbetering farmacotherapie | 21 |
| 5. Afbakening van het onderwerp en randvoorwaarden | 23 |
| 6. Aandachtsgebieden | 25 |
| 7. Op weg naar 2010 | 33 |
| | |
| Bijlagen | |
| 1. Aanwezigen invitational conference | 35 |
| 2. Geraadpleegde experts | 36 |

Leeswijzer

Dit signalement is als volgt opgebouwd. De samenvatting geeft een overzicht van het document met daarin de belangrijkste conclusies en aanbevelingen. Hoofdstuk 1 bestaat uit een korte inleiding, gevolgd door een beschrijving van de werkwijze bij het tot stand komen van dit signalement (hoofdstuk 2) en een beknopt overzicht van actuele ontwikkelingen (hoofdstuk 3). Achtergronden worden besproken in hoofdstuk 4. Vervolgens wordt het onderwerp, Goed Gebruik van Geneesmiddelen, verhelderd en afgebakend in hoofdstuk 5.

Het grootste deel van het document is gewijd aan de gesignaleerde lacunes in de huidige kennis op het gebied van de farmacotherapie en de daaruit voortvloeiende kansen op verbetering. Op grond daarvan is een aantal aandachtsgebieden geformuleerd, ingedeeld in de volgende categorieën, die nader worden toegelicht in hoofdstuk 6:

- 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?**

Hiermee is gekozen voor een indeling op basis van het geneesmiddel. Wij zijn ons ervan bewust dat andere indelingen ook mogelijk zijn, bijvoorbeeld op ziekte of op basis van actoren (patiënt of arts), en systeemkenmerken (context, omgeving). Echter, hoe men de gesignaleerde lacunes ook indeelt, duidelijk is dat er nog veel te winnen is op het gebied van goed gebruik van geneesmiddelen. Als afsluiting blijkt hoofdstuk 7 alvast vooruit naar 2010.

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG) betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik. Deskundigen signaleren in de dagelijkse zorgpraktijk belangrijke lacunes in de beschikbare *evidence*, met potentieel grote consequenties voor de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg.

De meeste onderzoeksinspanningen zijn nu gericht op de fase voorafgaand aan de registratie van een middel. Zoals uit dit signalement blijkt, is nog grote winst te boeken op het gebied van kwaliteit en doelmatigheid van farmacotherapie door gerichte stimulering van praktijkgericht onderzoek op het gebied van GGG.

Private financiering vanuit de farmaceutische bedrijven is slechts ten dele gericht op GGG. Wanneer bijvoorbeeld de beschermingsperiode (bijvoorbeeld door octrooien) verlopen is bestaan er nog maar weinig prikkels voor bedrijven om nader onderzoek te verrichten. Toch zijn er dan vaak nog veel noodzakelijke vragen te beantwoorden. Meer onderzoek naar GGG kan leiden tot winst in termen van morbiditeit, mortaliteit en kwaliteit van leven. Een ander aspect betreft oudere geneesmiddelen die door hun lage prijs vaak een goed en kosteneffectief alternatief bieden voor nieuwere middelen. Doordat voor bepaalde indicaties minder onderzoek beschikbaar is bij deze oudere middelen, wordt toch vaak gekozen voor duurdere alternatieven. Deze voorbeelden geven aan dat aanvullend onafhankelijk geneesmiddelenonderzoek gewenst is. Dit gegeven loopt als een rode draad door dit signalement.

Kansen voor verbetering

In dit signalement komen verscheidene lacunes in de beschikbare *evidence* aan de orde. Hier liggen dus kansen voor verbetering van de farmacotherapie in Nederland. Het gaat met name om de volgende gebieden:

A. Wordt een geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?

A1.

Onder- en overbehandeling: patiënten ondervinden nadelige gevolgen wanneer hun ziekte niet farmacotherapeutisch adequaat wordt behandeld. Dit betreft zowel onder- als overbehandeling.

A2.

Andere interventies versus geneesmiddel: in situaties waar naast (of in plaats van) farmacotherapie andere interventies mogelijk zijn, ontbreekt het vaak aan gedegen onderbouwing bij de keuze voor een behandeling. Niet-farmacologische interventies hebben niet altijd industrie achter zich, waardoor zij minder kansen krijgen om zich te bewijzen.

B. Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?

B1.

Doelmatigheid en effectiviteit: er is winst te boeken door gerichte stimulering van onderzoek op deze terreinen, in aanvulling op de (verplichte en strategische) studies vanuit farmaceutische bedrijven en het (aflopende) onderdeel rond geneesmiddelen in het ZonMw programma Doelmatigheidsonderzoek.

B2.

Farmacotherapie op maat: de respons op geneesmiddelen varieert van patiënt tot patiënt; meer kennis hierover kan de kwaliteit van de farmacotherapie verbeteren.

B3.

Bijzondere groepen

Kinderen: zowel de optimale dosering als het (positieve en negatieve) effect van geneesmiddelen op kinderen varieert met hun leeftijd. De enorme achterstand op het gebied van wetenschappelijke onderbouwing hiervan vergt nog veel onderzoek.

Ouderen: multimorbiditeit (meerdere ziekten tegelijk), polyfarmacie (meerdere geneesmiddelen tegelijk), afwijkende reacties op geneesmiddelen en therapietrouw zijn hier belangrijke thema's. Voor sommige vragen moeten nieuwe onderzoeksmethoden worden ontwikkeld.

Zwangeren: soms is farmacotherapie tijdens de zwangerschap onvermijdelijk. Meer *evidence* is nodig om mogelijke schadelijke effecten tot een minimum te beperken.

Patiënten: met zeldzame aandoeningen: er zijn meer gegevens nodig over optimale toepassing en klinische werkzaamheid van geneesmiddelen voor deze groepen patiënten.

Allochtonen: mensen van niet-Nederlandse origine reageren soms anders op geneesmiddelen en hebben andere (erfelijke) ziekten; vaak ontbreekt het aan wetenschappelijke kennis over de optimale inzet van geneesmiddelen bij allochtone patiënten.

C. Wordt en kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?

C1.

Off-label gebruik: geneesmiddelen worden in de dagelijkse zorgpraktijk soms voorgeschreven buiten het in de registratie vermelde indicatiegebied. Dit onderwerp krijgt extra aandacht in de huidige Geneesmiddelenwet. Mede daardoor groeit de vraag naar wetenschappelijke onderbouwing van het gebruik van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties. Ook voor kinderen of sommige zeldzame aandoeningen kan wetenschappelijke onderbouwing van *off-label* gebruik bijzonder zinvol zijn.

C2.

Nieuwe indicaties: vanuit het farmaceutische innovatieproces onderzoeken of een bestaand geneesmiddel voor nieuwe aandoeningen kan worden ingezet, waarvoor het nog niet geregistreerd is. Dit biedt bijvoorbeeld perspectieven voor patiënten met zeldzame aandoeningen.

D. Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?

D1.

Therapietrouw: in dit kader wordt met name aandacht gevraagd voor het ontwikkelen van methoden om te meten in hoeverre patiënten geneesmiddelen volgens de gemaakte afspraken gebruiken.

D2.

Polyfarmacie: het gebruik van een combinatie van verschillende geneesmiddelen kan leiden tot vermindering van effectiviteit en/of een toename van bijwerkingen, het ontstaan van nieuwe bijwerkingen of toxiciteit.

D3.

Toedieningsvormen: er is nog veel winst te boeken door de ontwikkeling van nieuwe toedieningsvormen, zoals combinatiepreparaten met daarin alle middelen die een patiënt nodig heeft (*fixed dose combinations*) en toedieningsvormen voor specifieke doelgroepen, zoals ouderen en kinderen.

D4.

Effect van lifestyle: leefstijl kan een duidelijk effect hebben op de ziekte en op de effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen

De aandachtsgebieden zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1: overzicht aandachtsgebieden

| A. Geneesmiddel voorgeschreven waar nodig? | B. Juiste geneesmiddel en dosis voorgeschreven? | C. Andere indicaties | D. Geneesmiddel juist gebruikt |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1. Onder- en overbehandeling | 1. Doelmatigheid en effectiviteit | 1. Off-label gebruik | 1. Therapietrouw |
| 2. Andere interventies versus geneesmiddelen | 2. Farmacotherapie op maat | 2. Nieuwe indicaties | 2. Polyfarmacie |
| | 3. Bijzondere groepen: a. kinderen b. ouderen c. zwangeren d. patiënten met zeldzame aandoeningen e. allochtonen | | 3. Toedieningsvormen |
| | | | 4. Effect van lifestyle |

Conclusies en aanbevelingen

Er valt veel winst te behalen op het terrein van goed gebruik van geneesmiddelen. Onderzoek op het gebied van GGG kan voor elke individuele patiënt een optimale behandeling opleveren. Die winst kan echter alleen verzilverd worden als de resultaten van onderzoek worden geïmplementeerd in de praktijk van de gezondheidszorg.

Uit dit signalement is een aantal conclusies te trekken, waarvan de belangrijkste hieronder worden weergegeven.

Conclusies:

- Om de dagelijkse praktijk in de gezondheidszorg te verbeteren is er 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, met belangrijke consequenties voor de veiligheid en (kosten)effectiviteit van de farmacotherapie in Nederland. De gesignaleerde lacunes worden in tabel 1 benoemd.
- 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 in een aantal situaties aanvullende studies.

- 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.

Vervolgens rijst de vraag: en hoe nu verder? De onderstaande aanbevelingen geven een eerste aanzet voor het beantwoorden ervan.

Aanbevelingen:

- Aangezien een breed scala aan partijen zich in bovenstaande conclusies kan vinden, is het realistisch om ernaar te streven dat in 2010 initiatieven tot stand komen die de lacunes aanpakken op het gebied van onderzoek en de implementatie van kennis rond GGG.
- In de aanloop naar zulke initiatieven moet meer in detail gekeken worden naar de inhoudelijke thema's. Hier gesignaleerde lacunes dienen te worden vertaald in concrete onderzoeksvragen, waarbij ook prioriteiten moeten worden aangegeven.
- Gegevens uit gerandomiseerd onderzoek en uit observationeel onderzoek kunnen elkaar goed aanvullen.
- Naast deze inhoudelijke slag dient uiteraard financiering gevonden te worden, uit publieke en/of private middelen. Het is goed denkbaar dat verschillende financiers worden gevonden voor (deel)aspecten van de hier benoemde problematiek. Dat kan zelfs gewenst zijn, mits de onafhankelijkheid niet in het geding komt.
- Bij initiatieven op het gebied van GGG is het in het belang van de patiënt (de geneesmiddelenconsument) dat de onafhankelijkheid wordt gewaarborgd. Dat betekent onafhankelijkheid van zowel commerciële- als van beleidsmatige belangen (bijvoorbeeld het al dan niet vergoeden van een geneesmiddel).
- Verder is het gewenst dat initiatieven op het gebied van GGG een heldere onderlinge samenhang vertonen en telkens weer de brug slaan tussen onderzoek en praktijk. Dat laatste houdt bijvoorbeeld ook in dat de resultaten van onderzoek betrokken worden bij de ontwikkeling van richtlijnen.
- Om dit alles te verwezenlijken is het belangrijk dat de betrokken partijen ook na de presentatie van dit signalement met elkaar in gesprek blijven. Ondanks verschillen in invalshoek en soms uiteenlopende belangen is daarvoor in de afgelopen periode een stevige basis gelegd.

1. Inleiding

Behandeling met geneesmiddelen is een van de belangrijkste pijlers van de hedendaagse geneeskunde. Effectieve farmacotherapie kan leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven, verkorten van ziekenhuisopnames (beperkte ligduur), verlaging van het arbeidsverzuim en een hogere arbeidsproductiviteit van chronisch zieken. Er wordt dan ook veel wetenschappelijk onderzoek verricht rond de ontwikkeling en toetsing van nieuwe geneesmiddelen, waarbij een vruchtbare wisselwerking bestaat tussen onderzoekers, overheid en industrie.

Een belangrijk deel van het onderzoek rond geneesmiddelen wordt gefinancierd met private middelen. De regelgeving rond octrooien, registratie, en vergoeding noopt bedrijven tot aanzienlijke investeringen in onderzoek.

Zodra een potentieel werkzame stof ontdekt is, zal deze door een octrooi worden beschermd. Gezien de relatief lange periode die vervolgens verloopt totdat een middel geregistreerd is, moeten bedrijven in een beperkte periode hun investeringen terugverdienen. Nadat het octrooi en de eventuele beschermingsperiode na registratie verlopen is, ontbreekt meestal de prikkel om nog nader onderzoek te verrichten. Het bedrijf dat het middel oorspronkelijk ontwikkelde zal zich vooral richten op onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Voor fabrikanten van generieke producten is onderzoek evenmin interessant omdat er geen octrooibeschermt meer mogelijk is.

Tijdens de levenscyclus van een geregistreerd geneesmiddel wordt de balans tussen klinische baten en risico's bewaakt door de registratieautoriteit. Wanneer deze balans lijkt te veranderen, bijvoorbeeld vanwege aanpassing van productspecificaties of gegevens over mogelijke risico's, kan ook nader onderzoek nodig zijn.

Daarnaast zijn er vaak actuele onderzoeksvragen over de effectiviteit bij geregistreerde en/of potentieel nieuwe indicaties, en bij specifieke doelgroepen. Ook over de veiligheid van het middel op de lange termijn, bij nieuwe indicaties en specifieke doelgroepen, is vaak nog onvoldoende bekend. Tenslotte is weinig bekend over het gebruik van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en hiermee samenhangend de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Dit vraagt om aandacht vanuit de overheid, waar mogelijk in samenwerking met andere partijen.

In dit signalement worden die lacunes besproken op het gebied van goed gebruik van geneesmiddelen. GGG betreft het effectief en veilig, meer 'op maat' en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik en de vergoeding, respectievelijk financiering, ervan is beoordeeld door het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Het betreft thema's die niet, of slechts gedeeltelijk geadresseerd (kunnen/zullen) worden met private middelen, maar die wel zeer relevant zijn voor de zorgpraktijk. Het gaat om vragen als: "wordt er wel een geneesmiddel voorgeschreven waar het nodig is", "wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven" en "wordt het geneesmiddel juist gebruikt". Dit signalement is een pleidooi voor verdere investeringen in onderzoek. Dat is een zinvolle investering volgens vooraanstaande vertegenwoordigers uit onderzoek, beleid en markt die hierover spraken tijdens een invitationale conference '*Publiek gefinancierd geneesmiddelenonderzoek*' in het najaar van 2008. Ook uit verdere gesprekken met diverse veldpartijen blijkt dat er grote behoefte is aan resultaatgericht onderzoek rond GGG, zoals op gebied van bijwerkingen, *off-label* gebruik en fase 4 geneesmiddelenonderzoek.

Een grotere doelmatigheid en kwaliteit van de farmacotherapie in Nederland leidt tot een betere levenskwaliteit voor patiënten en mogelijk tot een kostenreductie. Goed gebruik van geneesmiddelen betekent immers een optimale balans tussen een effectieve behandeling en zo weinig mogelijk kans op bijwerkingen, ongewenste interacties en complicaties. Dat betekent ook dat het hier bepleite onderzoek relevant is voor de praktijk en dat de resultaten toepassing moeten vinden in de gezondheidszorg.

2. Werkwijze

Op 24 september 2008 vond de invitational conference “*Publiek Gefinancierd Geneesmiddelen Onderzoek*” plaats, georganiseerd door ZonMw. Doel was de balans op te maken van publiek gefinancierd geneesmiddelenonderzoek in Nederland en aan te geven welke onderwerpen op dit moment nog onvoldoende aandacht krijgen. Vertegenwoordigers van relevante organisaties, onderzoeksinstituten, bedrijven en ministeries (zie bijlage 1) voerden hierover een vruchtbare discussie aan de hand van een gedachtevormend document dat door een ZonMw werkgroep was opgesteld.

In het document werden drie mogelijke lacunes benoemd: drug discovery, translationeel onderzoek en goed gebruik geneesmiddelen. *Drug discovery* werd om diverse redenen, zoals expertise en financiële middelen, primair als het terrein van de farmaceutische industrie beschouwd. Op het gebied van translationeel onderzoek zijn reeds diverse waardevolle initiatieven gelanceerd zoals TI Pharma. Lange termijn stimulering van deze initiatieven wordt wel noodzakelijk geacht.

De meningen van de experts die op deze conferentie naar voren kwamen, versterkten de indruk dat er inderdaad sprake is van aanzienlijke klinisch relevante lacunes in de beschikbare kennis op het gebied van geneesmiddelengebruik. Benadrukt werd dat marktpartijen een belangrijke verantwoordelijkheid dragen voor het aanvullen van deze kennis. Toch is het van belang dat duurzame investeringen in geneesmiddelenonderzoek ook vanuit de publieke sector worden gefaciliteerd. De conclusies van de conferentie en de input van de betrokken experts vormden het uitgangspunt voor dit signalement. Een eerste concepttekst is aangevuld met commentaar van de aanwezigen bij de invitational conference en andere experts (zie bijlage 2).

3. Actuele ontwikkelingen en initiatieven

Dit signalement sluit aan bij actuele ontwikkelingen. Diverse veldpartijen hebben in de afgelopen tijd initiatieven ontplooid, onder meer op het gebied van bijwerkingen, therapietrouw en *off-label* gebruik. Deze ontwikkeling is mede gestimuleerd door de bepalingen in de nieuwe Geneesmiddelenwet. Bij veel van deze initiatieven is de conclusie dat er behoefte is aan een sterkere wetenschappelijke basis voor verbetering van het gebruik van geneesmiddelen in de praktijk. Op verscheidene plaatsen, onder meer in het recent verschenen rapport 'Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik: evenwicht tussen publiek en bedrijfsbelang' van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RvZ¹) wordt gepleit voor meer onafhankelijk fase 4 geneesmiddelonderzoek (onderzoek na registratie van een nieuw middel). Hieronder worden enkele voorbeelden genoemd.

Therapietrouw²

In de afgelopen jaren hebben verschillende organisaties, waaronder het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de Nederlands Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF), het Nivel en ZonMw initiatieven ontplooid om aandacht te vragen voor het onderwerp therapietrouw. Het Nivel heeft in 2008 een overzicht van bestaande kennis en nog openstaande kennisvragen opgesteld.

Een landelijke taakgroep goed medicijngebruik is in 2009 op initiatief van de NPCF en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP) opgezet om met verschillende organisaties kennis uit te wisselen over bestaande initiatieven en knelpunten op het vlak van therapietrouw, met als doel om het medicijngebruik gezamenlijk te verbeteren. De aanbevelingen uit het rapport 'Tijd voor een beter gebruik van medicijnen' (NPCF, 2008) worden hierbij als uitgangspunt gebruikt³.

Off-label gebruik

Off-label voorschrijven houdt in dat een geneesmiddel wordt voorgeschreven voor behandeling van een ziekte of klacht, waarvoor dit middel niet is geregistreerd. Een andere *off-label* toepassing bestaat uit het voorschrijven van een afwijkende dosering. Hieraan kunnen risico's voor de patiënt zitten, bijvoorbeeld onvoorziene bijwerkingen die gevaarlijk zijn voor de gezondheid. Er kunnen ook voordelen aan verbonden zijn, doordat een *off-label* middel de patiënt een nieuwe of extra kans op genezing geeft. Op wetenschappelijke wijze dient deze balans van voordelen versus risico's te worden opgemaakt.

Op 1 juli 2007 is de nieuwe Geneesmiddelenwet in werking getreden. Hierin staat dat *off-label* voorschrijven alleen is toegestaan als dit is beschreven in richtlijnen van de beroepsgroep. Wanneer er geen richtlijnen zijn, moet de voorschrijver de apotheker op de hoogte brengen van de indicatie voor het *off-label* gebruik.

Naar aanleiding van de nieuwe Geneesmiddelenwet heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) het RIVM opdracht gegeven onderzoek uit te voeren naar *off-label* voorschrijven. Uit het rapport komt naar voren dat *off-label* voorschrijven op grote schaal voorkomt⁴. Artsen zijn zich er vaak niet van bewust dat zij een middel voorschrijven voor een niet geregistreerde indicatie en informeren

¹ Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik, Evenwicht tussen publiek en bedrijfsbelang, RvZ advies uitgave 09/02, 2008

² Hiervoor worden verschillende begrippen gebruikt (o.a. therapietrouw, compliance en adherence). In dit document wordt het begrip "therapietrouw" gebruikt zonder daar een specifieke voorkeur te willen geven.

³ Tijd voor een beter gebruik van medicijnen, aanbevelingen voor een samenhangende en gecoördineerde aanpak van therapietrouw, eindrapportage project kwartiermaker therapietrouw M. Westein, NPCF juni 2008, Utrecht

⁴ RIVM rapport 370050001/2007, Off-label gebruik van geneesmiddelen, transparantie gewenst, P.W.J. Caspers, R. Gijsen, A. Blokstra

patiënten en apothekers hierover onvoldoende. De Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) en de KNMP hebben het initiatief genomen om vertegenwoordigers van de wetenschappelijke verenigingen van specialisten die het meest *off-label* voorschrijven, vertegenwoordigers van de apothekers, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), IGZ en Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb samen te brengen, om nadere richtlijnen voor en voorlichting over *off-label* voorschrijven te ontwikkelen. Het doel van deze expertgroep is om deze richtlijnen in hoofdlijnen vast te stellen en een voorstel uit te werken om deze daarna te implementeren.

Priority Medicines

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) hecht groot belang aan een doelmatige en kwalitatief hoogwaardige farmacotherapie. Dat blijkt bijvoorbeeld uit het initiëren van het rapport "Priority Medicines for Europe and the World" van de World Health Organization (WHO), dat in 2004 verscheen in het kader van het Nederlandse voorzitterschap van de Europese Unie⁵. Dit rapport vestigt de aandacht op aandoeningen die vanuit een maatschappelijk oogpunt veel aandacht verdienen, maar waarvoor nog geen of onvoldoende geneesmiddelen beschikbaar zijn. Naast prioritaire aandoeningen zijn hierin ook groepen benoemd die om extra aandacht vragen: ouderen, kinderen, mensen met zeldzame aandoeningen en infectieziekten. Naar aanleiding van dit rapport zijn verschillende publiek-private en publieke initiatieven van de grond gekomen, zowel in Nederland als op Europees niveau. Zo zijn in 2009 bij ZonMw de programma's Priority Medicines voor Kinderen, Ouderen en Antimicrobiële Resistentie van start gegaan, in opdracht van VWS. Vanuit het veld zijn initiatieven ondernomen om de situatie op het gebied van geneesmiddelen voor kinderen te verbeteren, zoals het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). Het NKFK heeft een landelijk *consensus based* (in plaats van *evidence based*) kinderformularium opgesteld met doseeradviezen voor geneesmiddelen bij kinderen. Dit centrum beschikt echter niet over de financiële middelen om zelf studies te initiëren. Het Medicines for Children Research Network (MCRN), opgericht om de coördinatie, snelheid en kwaliteit van geneesmiddelonderzoek bij kinderen te verbeteren, biedt een goede infrastructuur voor onderzoek naar geneesmiddelen bij kinderen.

Zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen

In het verlengde van de Priority Medicines programma's voor kinderen, ouderen en antimicrobiële resistentie heeft ZonMw het programmavoorstel rond zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen aangeboden aan VWS. In dit programmavoorstel staan translationele studies centraal. Deze zijn gericht op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen met aandacht voor kleine en middelgrote bedrijven, die in het bijzonder betrokken zijn bij de ontwikkeling van dergelijke middelen.

Doelmatigheid

Vanuit VWS is reeds jaren veel aandacht voor het doelmatig gebruik van geneesmiddelen. Hierbij ligt de nadruk vooral op de keuze van het meest doelmatige geneesmiddel en daarmee de directe impact van de kosten van geneesmiddelen op het totale zorgbudget. Problemen die veroorzaakt worden door een onjuist gebruik van geneesmiddelen, zoals geneesmiddeleninteracties, vergiftigingen, niet-adequate toedieningsvormen en gebrek aan therapietrouw kunnen eveneens leiden tot een ondoelmatige inzet van geneesmiddelen en vragen in toenemende mate om aandacht. Voor het oplossen van deze problemen is vaak aanvullend wetenschappelijk onderzoek nodig. De huidige subsidiemogelijkheden bij ZonMw worden als moeilijk verenigbaar ervaren met onderzoek naar geneesmiddelengebruik⁶.

⁵ Priority Medicines for Europe and the World, A Public Health Approach to Innovation, W. Kaplan, R. Laing 2004

⁶ Het ZonMw programma DoelmatigheidsOnderzoek (DO) biedt mogelijkheden om de effectiviteit, kosteneffectiviteit en implementatie van geneesmiddelen te onderzoeken. Er is zelfs een extra budget van € 3 miljoen per jaar door VWS beschikbaar gesteld. In 2009 vindt de laatste aanvraagronde plaats voor aanvragen die met dit extra budget kunnen worden bekostigd.

Het Programma Dure- en Weesgeneesmiddelen is uitsluitend bedoeld voor onderzoek naar specifiek omschreven dure geneesmiddelen, opgenomen in de beleidsregels van de Nederlandse Zorgautoriteit.

4. Achtergronden: kansen voor verbetering farmacotherapie

Nederlandse kennisinstellingen verrichten hoogstaand wetenschappelijk onderzoek op vrijwel alle terreinen van de geneeskunde. De uitstekende infrastructuur van de gezondheidszorg in ons land leent zich bijzonder goed voor praktijkgericht onderzoek. Binnen deze context doen zich kansen voor om belangrijke vragen te beantwoorden op het gebied van de farmacotherapie.

Hoogwaardig strategisch precompetitief onderzoek dat nodig is voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen vindt onder meer plaats vanuit het TI Pharma. Voor reeds langer bestaande middelen en voor onderzoek naar andere aspecten van het goed gebruik van geneesmiddelen bestaan echter vrijwel geen financieringsmogelijkheden.

Kansen

In het algemeen is farmaceutisch onderzoek nog steeds sterk gericht op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Deze moeten voldoen aan wettelijke verplichtingen voor en na registratie van een nieuw middel, eventueel aangevuld met onderzoek dat bij registratie verplicht is gesteld en onderzoek in het kader van de vergoeding. "Goed gebruik" is echter in toenemende mate een voorwaarde waaronder een nieuw geneesmiddel wordt geregistreerd. Dit betekent dat een handelsvergunning voorwaardelijk wordt afgegeven met aanvullende eisen voor goed gebruik in de praktijk. Een voorbeeld hiervan kan zijn een zwangerschapspreventieprogramma bij behandeling met thalidomide.

Er blijven toch lacunes bestaan in de *evidence*, waardoor potentieel de veiligheid, effectiviteit en doelmatigheid van het gebruik van geneesmiddelen in Nederland niet optimaal zijn. In dit signalement komen deze lacunes aan de orde. Een lacune in *evidence* is ook een kans op vernieuwing en verbetering. De farmacotherapie, hoeksteen van zo veel behandelingen, kan in de praktijk beter, veiliger en doelmatiger worden.

Overigens gaan er steeds meer geluiden op om ook bij de ontwikkeling en toetsing van nieuwe geneesmiddelen het accent enigszins te verschuiven van de periode die voorafgaat aan marktintroductie (*pre-marketing*) naar de fase waarin het middel op de markt is (*post-marketing*, fase 4). Er bestaat immers voor veel aandoeningen behoefte aan een spoedige introductie van nieuwe middelen, vooral als er nog geen adequate behandelingsmogelijkheden bestaan. Snellere introductie, op grond van (iets) minder omvangrijk pre-marketing onderzoek (de effectiviteit moet aannemelijk zijn gemaakt), is echter alleen veilig wanneer na marktintroductie in de dagelijkse praktijk gegarandeerd extra aandacht bestaat voor, en onderzoek naar, de effectiviteit en ongewenste bijwerkingen en/of interacties wordt uitgevoerd⁷. Daarnaast blijft echter onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek nodig, gericht op diverse (andere) aspecten van goed geneesmiddelengebruik en het ontwikkelen van observationele onderzoeksmethoden in fase 4⁸.

Wellicht is er nog winst te behalen door kritisch te kijken naar de eisen die nu gesteld worden door de diverse registratieautoriteiten. Door striktere eisen te stellen aan de registratiestudies, zoals nu bijvoorbeeld de verplichting om bij nieuwe geneesmiddelen ook onderzoek te verrichten bij kinderen, kan informatie beschikbaar komen die bijdraagt aan veilig en doelmatig geneesmiddelengebruik in de dagelijkse praktijk. Ook het uitgebreider toegankelijk maken van (een deel van) de gegevens uit het registratiedossier kan bijdragen aan de kwaliteit en doelmatigheid van de farmacotherapie.

Wanneer geconstateerd wordt dat bepaald geneesmiddelenonderzoek niet op initiatief van de farmaceutische industrie tot stand komt, terwijl daaraan wel maatschappelijke behoefte bestaat, moet naar andere financieringsmogelijkheden worden gezocht.

⁷ Balancing early market access to new drugs with the need for benefit-risk data: a mounting dilemma, H.G. Eichler, F. Pignatti, B. Flamion, H. Leufkens and A. Breckenridge, Nature Reviews Drug Discovery, AOP, published online 12 September 2008; doi:10.1038/nrd2664

⁸ W. Köhler, bijlage Wetenschap NRC Handelsblad, Goed kijken mag weer, 6/7 juni 2009

Dat blijkt ook uit de woorden van de directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie van VWS, die in juni 2008 stelde dat de financiering van commercieel onaantrekkelijk geneesmiddelenonderzoek aandacht verdient⁹.

Internationale aspecten en regelgeving

De ontwikkeling en beoordeling van geneesmiddelen vindt uiteraard plaats in een internationale context. Regelgeving op Europees en internationaal niveau is mede bepalend voor registratie van geneesmiddelen in Nederland. De Europese Commissie heeft veel initiatieven ontwikkeld voor onderzoek bij kinderen en voor ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen¹⁰. Voor het ontwikkelen van geneesmiddelen voor deze doelgroepen is internationale samenwerking uiterst belangrijk.

Sommige aspecten van effectiviteit en doelmatigheid zijn net zo goed in het buitenland te onderzoeken als in ons land. Wel is dan telkens de vertaalslag nodig naar het nationale systeem van gezondheidszorg dat in elk land verschilt. Daarnaast spelen culturele verschillen mee bij het voorschrijven en het gebruiken van geneesmiddelen. Voor de vertaalslag is soms aanvullend onderzoek nodig en dienen voor sommige gebieden nieuwe methoden ontwikkeld te worden voor systematische reviews en correcties voor verschillen in het systeem van gezondheidszorg.

Verder is het wenselijk dat er meer onderzoek kan plaatsvinden naar de invloed van regelgeving op goed geneesmiddelengebruik. Een voorbeeld van het belang van zulke verkenningen is het werk van de Commissie Doek, die in opdracht van de ministeries van Justitie en VWS kijkt naar de wenselijkheid van een aanpassing van de huidige regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, dat henzelf niet ten goede kan komen.

⁹ Uitspraak directeur GMT van ministerie van VWS, Trouw, 12 juni 2008

¹⁰ Verordening (EG) 141/2000 betreffende weesgeneesmiddelen en Verordening (EG) 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik

5. Afbakening van het onderwerp en randvoorwaarden

GGG betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik. Het (verplichte) klinische onderzoek in het kader van de registratie van een nieuw middel valt buiten het GGG-thema zoals dat hier beschreven wordt.

GGG dient te worden onderscheiden van de ontwikkeling van nieuwe behandelingen op grond van de resultaten van fundamenteel onderzoek, zoals dat onder meer plaatsvindt in het kader van diverse ZonMw programma's, vanuit TI Pharma, in het bedrijfsleven en in andere contexten, zoals het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM), Life Sciences en Gezondheid (LSG) en het National Genomics Initiative (NGI).

Op het gebied van GGG ontbreekt het momenteel aan systematisch wetenschappelijk onderzoek. Binnen diverse instanties wordt wel gewerkt aan de bewaking van de veiligheid en de kwaliteit van geneesmiddelen en aan het bevorderen van de kwaliteit van het medicijngebruik. Zo heeft het Lareb een wettelijke taak bij de bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen in de praktijk en doet dat op een wetenschappelijk verantwoorde manier. Farmaceutische bedrijven hebben de wettelijke plicht om na registratie van een geneesmiddel het gebruik en (ernstige) nevenwerkingen te volgen (post marketing surveillance, fase 4 onderzoek, en periodieke veiligheidsrapporten). Het RIVM richt zich op het bewaken van de kwaliteit van geneesmiddelen, onder andere door middel van periodiek analytisch onderzoek. Het Nederlandse Instituut voor verantwoord medicijngebruik (DGV) is primair een implementatieorganisatie die bestaand beleid bevordert in de praktijk.

Al deze inspanningen leveren weliswaar nuttige en noodzakelijke gegevens op, maar zijn niet voldoende om de veiligheid en doelmatigheid van de farmacotherapie te verbeteren. Daarvoor is aanvullend praktijkgericht onderzoek nodig.

Patiënten

Onderzoek naar goed gebruik van geneesmiddelen kan een belangrijke bijdrage leveren aan de verbetering van de kwaliteit van leven van patiënten. Bij het bepalen van de onderzoeksagenda is het van belang de inbreng van patiëntenorganisaties mee te nemen. Bij het raadplegen van patiënten en in de opzet van studies zal rekening moeten worden gehouden met de diversiteit van de Nederlandse bevolking (leeftijd, geslacht, sociaal-economische, etnische en culturele achtergrond).

Implementatie

Onderzoek mag in deze context geen doel op zich zijn. De vraagstelling dient aan te sluiten bij een informatiebehoefte in de praktijk. Binnen het onderzoek moet systematisch aandacht worden besteed aan de actoren (voorschrijvers, afleveraars, patiënten) en de structuur van de gezondheidszorg. Kennis daarover is essentieel voor het kunnen implementeren van verbeteringen. Verschillende partijen kunnen hun bijdrage leveren aan dit onderzoek vanuit hun expertise (zoals het opzetten van klinisch geneesmiddelenonderzoek). Onderzoek naar gebruik van bestaande behandelingsrichtlijnen kan hier verbetering in aanbrengen. De instelling van de Regieraad Kwaliteit van Zorg en de focus op richtlijnen gaan hierin een belangrijke rol vervullen. Vervolgens moeten de uitkomsten van onderzoek daadwerkelijk in de klinische praktijk worden doorgevoerd (implementatie van bewezen resultaten). Wanneer er, bijvoorbeeld in de vorm van een programma, systematisch aandacht komt voor GGG, zal daarbij dus ook de implementatie van onderzoeksresultaten een belangrijke plaats dienen te krijgen. Zo dient aan ieder project dat gefinancierd wordt, een implementatiebudget gekoppeld te zijn. Bovendien is het van belang dat de resultaten worden gepubliceerd en beschikbaar komen in het publieke domein.

6. Aandachtsgebieden

De aandachtsgebieden voor GGG zijn 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?**

Als op grond van deze indeling overlappende thema's aan de orde komen, is dit in de tekst aangegeven.

A. Wordt een geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?

A1. Onder- en overbehandeling

Zelfs als bij patiënten de diagnose is gesteld, wordt lang niet altijd de juiste medicamenteuze behandeling ingezet. Onderzoek naar welke groepen dit betreft en hoe dit te verbeteren, kan een enorme impact hebben op de ziektelast voor patiënt en maatschappij.

Ook kunnen patiënten schade ondervinden door een onnodig of een te lang gebruik van geneesmiddelen. Hierbij valt te denken aan benzodiazepines (verslaving, verkeersveiligheid), antibiotica (resistentie) en maagzuurremmers (kosten). Aan overbehandeling is in de afgelopen jaren al veel aandacht besteed maar onderzoek hiernaar blijft relevant.

A2. Vergelijking tussen farmacotherapie en andere typen interventies

Voor sommige aandoeningen bestaan verschillende behandelingsmodaliteiten. Naast farmacotherapie zouden ook andere interventies effectief kunnen zijn, zoals chirurgische behandeling, psychotherapie, verandering van leefstijl en dieetmaatregelen. Zo kan bijvoorbeeld bij de behandeling van lichte tot matige depressies mogelijk worden volstaan met andere adviezen dan antidepressiva zoals cognitieve gedragstherapie (en wellicht internettherapie). Bij de behandeling van obesitas kunnen chirurgische interventies of leefstijladviezen worden vergeleken met geneesmiddelen. Hetzelfde geldt waar geneesmiddelen worden vergeleken met een aangepast dieet bij ADHD. Vaak is wetenschappelijke onderbouwing van niet-farmacologische interventies echter minder stevig dan die van de farmacotherapie en ontbreekt het aan een gedegen vergelijking tussen behandeling met en zonder geneesmiddelen. Dat komt met name doordat voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wel geld beschikbaar is vanuit de farmaceutische industrie, terwijl voor onderzoek naar andere behandelingsmodaliteiten geen of veel minder financieringsmogelijkheden bestaan. Ook bij de implementatie zijn de niet-farmacologische interventies in het nadeel. Bij een nieuw geneesmiddel wordt immers door de industrie geïnvesteerd in de marketing, terwijl voor de implementatie van andere interventies relatief weinig geld beschikbaar is.

B. Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?

B1. Doelmatigheid en effectiviteit

Gezien de centrale plaats van geneesmiddelen bij de behandeling van veel aandoeningen is doelmatig gebruik ervan essentieel. Uiteindelijk moet doelmatigheidsonderzoek naar geneesmiddelen leiden tot betere zorg, onder meer via richtlijnen en standaarden. Het kan hierbij gaan om vergelijkend (kosten)effectiviteitsonderzoek met de vraag of het ene of het andere geneesmiddel moet worden ingezet onder bepaalde omstandigheden. Vooral van geneesmiddelen die al jaren worden gebruikt en waarvan het indicatiegebied in de loop van de tijd flink is uitgebreid, is de doelmatigheid van de inzet

niet altijd duidelijk. Denk aan protonpompremmers die oorspronkelijk zijn geregistreerd voor ulcus en reflux klachten, maar tegenwoordig vooral worden voorgeschreven ter preventie van NSAID geïnduceerde ulcera en bij dyspeptische klachten.

Een deel van het onderzoek op dit terrein wordt al gefinancierd, maar ook hier vallen hiaten, nu en in de nabije toekomst. In het onderzoek benodigd voor registratie worden geneesmiddelen lang niet altijd vergeleken met het geneesmiddel dat ze in de praktijk zullen gaan vervangen. Bovendien zijn de patiëntenpopulaties in klinische studies vaak anders van samenstelling dan de groep patiënten die een middel in de praktijk gebruikt.

Daarnaast is het ook van belang aandacht te besteden aan de determinanten van ondoelmatig geneesmiddelengebruik en het effect van verschillende strategieën om dat te verbeteren.

B2. Farmacotherapie op maat

Er bestaan grote verschillen tussen individuen in de manier waarop het lichaam reageert op sommige geneesmiddelen. Dat geldt zowel voor het effect (farmacodynamiek) als voor de opname, afbraak en uitscheiding (farmacokinetiek) van een middel. Deze verschillen kunnen leiden tot over- en onderdosering en tot grote individuele verschillen in werkzaamheid en veiligheid. Diverse factoren spelen een rol, zoals leeftijd, gewicht en geslacht, het gelijktijdig gebruik van andere genees- en genotsmiddelen en *last but not least* de genetische achtergrond van een individu.

Over deze factoren bestaat nu al veel kennis. De toepassing ervan in de dagelijkse praktijk blijft echter achter. Ongeveer 5% van de ongeplande ziekenhuisopnames is het gevolg van de bijwerkingen van geneesmiddelen¹¹. De helft van deze opnames is nu al te voorkomen door meer waakzaamheid van de voorschrijvende arts en de apotheker en een betere begeleiding van de patiënt bij het geneesmiddelengebruik. Een onbekend percentage van de patiënten houdt ondanks farmacotherapie last van een aandoening omdat het voorgeschreven middel (bijvoorbeeld in die dosering) niet werkzaam is.

De verwachting is dat met name de voortschrijdende kennis op het gebied van (farmaco)genetica zal leiden tot nieuwe ontwikkelingen in het gebruik van geneesmiddelen. Werking en bijwerkingen kunnen in het individuele geval beter voorspeld worden, waardoor een veiligere en effectievere behandeling mogelijk wordt. Ook zullen in toenemende mate geneesmiddelen voor deelpopulaties bestemd worden in plaats van "one drug fits all".

De ontwikkeling richting 'farmacotherapie op maat', (mede) aan de hand van farmacogenetische profilering, biedt vele kansen en mogelijkheden voor beter geneesmiddelengebruik. Farmacotherapie op maat omvat echter ook vele aspecten die nader onderzocht moeten worden, zoals optimale behandeling voor verschillende deelpopulaties, inclusief start-stop criteria en de optimale dosering voor de individuele patiënt in termen van de balans tussen effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit. Bij het gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen (polyfarmacie) wordt het nog lastiger om de interacties tussen geneesmiddelen en patiënt in kaart te brengen⁵. Er zal dus ook gezocht moeten worden naar (nieuwe) methoden om al deze vragen te beantwoorden, het ontwikkelen van genetische en klinische parameters waarmee effectiviteit en bijwerkingen van een geneesmiddel bij individuele patiënten beter kunnen worden voorspeld.

B3. Bijzondere groepen

Zoals ook aangegeven in het WHO rapport "Priority Medicines" is er meer aandacht nodig voor het gebruik van geneesmiddelen bij bijzondere groepen (kinderen, ouderen, zwangeren of mensen met zeldzame aandoeningen). In veel gevallen is nog onvoldoende kennis beschikbaar over de werkzaamheid, veiligheid, optimale dosering en toedieningsvorm van geneesmiddelen voor deze groepen. In het klinisch wetenschappelijk onderzoek, zeker in de effectiviteitsstudies die voorafgaan aan de registratie van een geneesmiddel, worden sommige van deze groepen uitgesloten (voor kinderen geldt tegenwoordig nieuwe regelgeving). Hoewel voor registratie onderzoek voldoende ouderen moeten worden geïnccludeerd, worden zij toch vaak uitgesloten van deelname in de studie. Veel ouderen lijden bijvoorbeeld aan meerdere aandoeningen tegelijk (multimorbiditeit), waardoor de analyse van gegevens methodologisch ingewikkeld wordt. Bovendien bestaat de vrees voor interacties door gebruik van andere geneesmiddelen. Ook op ethische gronden bestaat er terecht grote terughoudendheid als het gaat om onderzoek bij kinderen, zwangeren en kwetsbare ouderen. Wanneer deze groepen echter (de voornaamste) gebruikers van het betreffende middel zijn, is de

¹¹ Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med. 2008;168(17):1890-6.

vraag aan de orde of het wel ethisch verantwoord is om middelen toe te dienen die in de betreffende groep onvoldoende onderzocht zijn.

B3.a Kinderen

In de kinderkliniek wordt 40-80% van de geneesmiddelen *off-label* en/of *unlicensed* voorgeschreven (zie ook **C1**). Geneesmiddelgebruik bij kinderen gebeurt vaak op basis van extrapolatie van het gebruik bij volwassenen. Het is echter een bekend gezegde in de kindergeneeskunde dat kinderen 'geen kleine volwassenen zijn'. Daarmee wordt bedoeld dat zowel de presentatie van klachten als de reactie op therapeutische interventies bij kinderen van verschillende leeftijden sterk kunnen afwijken van het beeld bij volwassenen. Sommige middelen, bijvoorbeeld psychofarmaca, kunnen bij jonge kinderen zelfs een tegenovergestelde werking hebben. Niet alleen de werking (farmacodynamiek), maar ook de afbraak en uitscheiding van middelen (farmacokinetiek) verloopt bij kinderen van verschillende leeftijden afwijkend. Dit komt bijvoorbeeld doordat de lever anders functioneert bij jonge kinderen dan de lever van oudere kinderen en volwassenen. Een afwijkende farmacokinetiek heeft belangrijke consequenties voor de dosering en de therapeutische breedte (veiligheid).

Er bestaat dan ook grote behoefte aan onderzoek dat bijdraagt aan meer *evidence based* gebruik van geneesmiddelen bij kinderen.

Het is momenteel erg moeilijk om financiering te vinden voor dergelijk onderzoek. Er is wel Europese wet- en regelgeving ontwikkeld om de industrie te stimuleren meer geneesmiddelen te ontwikkelen voor kinderen (Verordening voor geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik¹²), maar dit betreft nauwelijks het pediatrisch gebruik van bestaande middelen.

B3.b Ouderen

Er is sprake van een dubbele vergrijzing: het aantal ouderen neemt toe en ook het aantal zeer oude mensen (85 plussers) groeit gestaag. Aangezien veel (chronische) aandoeningen zich vooral voordoen op oudere leeftijd, is het uitermate belangrijk dat er meer kennis beschikbaar komt over geneesmiddelengebruik in deze groep. Bij ouderen is vaak sprake van meerdere aandoeningen tegelijkertijd (multimorbiditeit). Mede daardoor krijgen zij vaak verscheidene geneesmiddelen tegelijkertijd voorgeschreven (polyfarmacie, zie onder **D2**). Bovendien geldt voor ouderen tot op zekere hoogte hetzelfde als voor kinderen: de manier waarop hun lichaam omgaat met geneesmiddelen (farmacodynamiek en farmacokinetiek) kan anders zijn dan bij de (jongere) mensen bij wie de meeste klinische geneesmiddelenstudies verricht worden.

Therapietrouw (zie ook **D1**) is bij ouderen vaak een groot probleem dat speciale aandacht behoeft in onderzoek en zorg.

B3.c Patiënten met zeldzame aandoeningen

Bij registratie van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen zijn vaak slechts beperkte gegevens aanwezig over veiligheid en werkzaamheid en in nog mindere mate doelmatigheid. Vaak wordt bij registratie aan de firma de eis gesteld nader onderzoek hiernaar te doen. Dit en toekomstig onderzoek zouden gebaat zijn bij het aanleggen van registers van patiënten met zeldzame aandoeningen. Het een en ander zou in nauw overleg moeten plaatsvinden met patiëntenorganisaties.

B3.d Zwangeren

Sinds de roemruchte Softenon-affaire is duidelijk dat grote terughoudendheid geboden is bij de toediening van geneesmiddelen aan zwangeren. Toch kan het noodzakelijk zijn om farmacotherapie in te stellen of voort te zetten bij een zwangere, bijvoorbeeld vanwege een reeds bestaande chronische aandoening. In de meeste gevallen bestaat echter onvoldoende *evidence* over de veiligheid voor moeder en kind. Evenmin is meestal duidelijk wat de gevolgen zouden zijn van het weglaten of vervangen van de behandeling. Ook hier is het dus gewenst om (uiteraard onder zeer strikte bewaking en ethische toetsing) nader onderzoek te verrichten. Vanwege de grote risico's zou een goede registratie van zwangeren die bepaalde geneesmiddelen hebben gebruikt nuttig kunnen zijn (puur observationeel onderzoek).

¹² Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of The Council, on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, December 2006

B3.e Allochtonen

Er zijn aanwijzingen dat de werking en farmacokinetiek van sommige geneesmiddelen anders verlopen bij mensen van niet-Nederlandse origine. Zo zijn bepaalde bloeddrukverlagende middelen minder effectief bij patiënten van Afrikaanse afkomst. Deze aspecten worden meegenomen bij onderzoek ten behoeve van registratie van deze geneesmiddelen. Daarnaast zijn er aandoeningen (bijvoorbeeld sikkelcelanemie, thalassemie, favisme), die vooral of uitsluitend voorkomen bij patiënten uit bepaalde allochtone groepen (Afrikanen, mensen uit het Mediterrane gebied). Vaak is onvoldoende bekend wat het effect is van verschillende geneesmiddelen bij deze patiënten.

Ook voor deze groepen patiënten geldt dat er een lacune bestaat in de beschikbare *evidence* onder meer rond doelmatigheid van gebruik en onderbehandeling. Het hiertoe noodzakelijke onderzoek zal niet of nauwelijks gefinancierd worden door marktpartijen. Wel bestaat er bij diverse universitaire groepen ervaring met en belangstelling voor deze problematiek.

C. Kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?

C1. Off-label gebruik

In de dagelijkse zorgpraktijk komt het regelmatig voor dat middelen worden voorgeschreven buiten het in de registratie vermelde indicatiegebied. Dergelijk *off-label* gebruik vormt een noodzakelijke en vaak nuttige aanvulling op het reguliere en gereguleerde voorschrijfbeleid. Maar er zijn wel risico's aan verbonden. Zo bestaat er meestal minder 'harde' *evidence* rond effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid, omdat de beschikbare kennis niet systematisch is verzameld. Er zijn immers geen registratietrials voor die andere indicatie verricht. Soms zijn er wel studies verricht en hebben de registratieautoriteiten op grond van deze studies besloten om bepaalde indicaties af te wijzen.

Off-label gebruik wordt genoemd in artikel 68 van de nieuwe Geneesmiddelenwet: "Het buiten de door het CBG geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk."

Bij de ontwikkeling van dergelijke standaarden/protocollen kan blijken dat aanvullend (klinisch-) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Wanneer de fabrikant geen belang ziet in het financieren van dergelijke studies, zal het buitengewoon lastig zijn om zulke studies uit te voeren. Soms betreft het indicatiegebieden met relatief kleine aantallen patiënten, zodat hier sprake is van een problematiek die lijkt op die rond zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen.

In andere gevallen is onderzoek gewenst onder specifieke patiëntengroepen, bijvoorbeeld kinderen. De extra waarborgen voor veiligheid en de ethische randvoorwaarden maken het voor fabrikanten onaantrekkelijk om dit onderzoek te financieren. Hoewel in de kindergeneeskunde een zekere pragmatiek is ontwikkeld in de omgang met *off-label* gebruik, moge het duidelijk zijn dat juist bij deze kwetsbare patiënten een gedegen wetenschappelijke onderbouwing van *off-label* gebruik gewenst is (zie ook **B3**). Voor patiënten kan, met name bij dure geneesmiddelen die alleen onder nadere voorwaarden worden vergoed, het probleem zich voordoen, dat de verzekeraar niet bereid is om *off-label* gebruik te vergoeden. Een betere wetenschappelijke onderbouwing van *off-label* gebruik zou het ook mogelijk maken om andere afspraken te maken over de vergoeding van de betreffende middelen.

Een aan *off-label* gebruik verwant thema is het zogeheten *unlicensed* gebruik van geneesmiddelen (aanpassing van de toedieningsvorm, zie **D3**).

C2. Nieuwe indicaties

Bij de ontwikkeling en registratie van een nieuw geneesmiddel richt de fabrikant zich met name op die indicatie(s) met de beste kansen voor registratie en met de grootste markt. Dat wil echter niet zeggen dat dit de enige indicaties zijn waarbij het middel werkzaam is. Vaak zijn er (verwante) diagnoses waarbij verwacht mag worden dat het middel eveneens effect heeft. De dynamiek van het vinden van nieuwe indicaties is een belangrijk onderdeel van het farmaceutische ontwikkelingsproces.

Het wetenschappelijk onderzoek dat gefinancierd wordt door de farmaceutische industrie richt zich met name op de indicaties waarvoor registratie wordt/is aangevraagd. De beschikbaarheid van financiering hangt hier dus af van de strategische keuzes van het betreffende bedrijf.

Volgens de huidige regelgeving is het niet mogelijk dat anderen dan de octrooihouder een aanvraag indienen voor registratie voor andere indicaties. Een aanpassing van deze regels is volgens velen hoognodig. *Drug repositioning* buiten de industrie zou daardoor extra kansen krijgen. Wanneer deze regels inderdaad aangepast zouden worden, ontstaat er behoefte aan financiering voor registratiestudies door andere partijen, bijvoorbeeld om zeldzame indicaties (inzet als 'weesgeneesmiddel') nader te onderzoeken.

D. Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?

D1. Therapietrouw

Een van de belangrijkste belemmerende factoren voor succesvolle farmacotherapie is het gegeven dat een aanzienlijk deel van de patiënten de medicatie niet (altijd) in de voorgeschreven dosering en gedurende de afgesproken periode inneemt. Volgens de WHO is er wereldwijd meer winst te behalen op het gebied van de volksgezondheid door de terapietrouw te verbeteren dan door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. De zorgverlener en de patiënt (de zorgvrager) maken gezamenlijk een afspraak over de keuze van de behandeling en/of daaraan verbonden leefstijl. Uit wetenschappelijk onderzoek is het een en ander bekend over factoren die van invloed zijn op de terapietrouw¹³. De relatie tussen patiënt en arts (of andere zorgverlener) is van doorslaggevend belang. Wanneer de keuze voor een behandeling geen gezamenlijk gedragen beslissing is, kan men van de patiënt niet verwachten dat deze 'trouw' doet wat de arts voorschrijft. Bij de keuze voor een bepaalde behandeling is het belangrijk om de (on)mogelijkheden van de patiënt (zoals beperkingen, dagindeling, omgevingsfactoren, motivatie) in het overleg te betrekken.

De bereidheid van de patiënt om geneesmiddelen volgens afspraak in te nemen varieert afhankelijk van de aandoening en (de bijwerkingen van) het geneesmiddel, de categorie patiënten en kenmerken van de patiënt, zoals diens houding ten opzichte van geneesmiddelen in het algemeen. Met name bij chronische aandoeningen, waarbij de medicatie vaak levenslang ingenomen moet worden, is de terapietrouw vaak veel lager dan de voorschrijvende arts denkt.

De beschikbare kennis op het gebied van terapietrouw wordt echter onvoldoende benut in de dagelijkse zorgpraktijk. Geconcludeerd moet worden dat in de afgelopen decennia nauwelijks vooruitgang geboekt is op dit terrein. Verder ontbreekt het nog aan belangrijke informatie over specifieke doelgroepen en zou er veel meer onderzoek moeten plaatsvinden op het gebied van het meetbaar maken van terapietrouw en de (lange termijn) effectiviteit van interventies die gericht zijn op een vergroting van de terapietrouw.

In het kader van dit signalement wordt benadrukt dat de middelen ontbreken voor onderzoek gericht op het ontwikkelen van methodologie voor het meten van terapietrouw. Dit is een essentiële stap bij het beoordelen van de effectiviteit van interventies om terapietrouw te verbeteren.

D2. Polyfarmacie

Wanneer een patiënt vier of meer geneesmiddelen tegelijkertijd krijgt voorgeschreven, spreekt men van polyfarmacie. Dit komt voor bij een groeiend aantal patiënten, met name ouderen (een derde van de mensen ouder dan 75 jaar). Polyfarmacie is volgens diverse studies, zoals het HARM-onderzoek uit 2006¹¹, een belangrijke risicofactor voor vermijdbare ziekenhuisopnames.

Geneesmiddelen kunnen de opname, afbraak en/of uitscheiding (farmacokinetiek) van een ander middel beïnvloeden, waardoor er onvoldoende werkzaamheid of juist een toxische ophoping van het betreffende middel ontstaat. Ook kunnen geneesmiddelen elkaars werking (farmacodynamiek) in positieve of negatieve zin beïnvloeden. Wanneer een patiënt meerdere middelen tegelijk gebruikt, ontstaat een complex netwerk van interacties.

Er bestaat nog onvoldoende wetenschappelijk onderbouwde kennis over de complexe interacties tussen verschillende geneesmiddelen. Zo worden in registratiestudies patiënten met andere medicatie meestal uitgesloten. Wel is een groeiende hoeveelheid praktijkkennis beschikbaar, onder meer via het Lareb. Deze casuïstische bevindingen vragen om meer systematische wetenschappelijke studies. Deze moeten uiteindelijk leiden tot praktische richtlijnen voor het bewaken van medicatie en het voorkómen van complicaties van polyfarmacie.

¹³ Het gebrek aan terapietrouw bestaat eigenlijk uit twee componenten: vroegtijdig stoppen met geneesmiddelen die eigenlijk chronisch gebruikt moeten worden en onregelmatig gebruik van geneesmiddelen die dagelijks ingenomen moeten worden.

Een combinatie van (chronische) aandoeningen stelt hoge eisen aan de arts-patiënt relatie, al was het maar omdat polyfarmacie vaak leidt tot verminderde therapietrouw. Er zijn keuzes nodig om ongewenste geneesmiddelinteracties te voorkómen. De behandelend(e) arts(en) en de patiënt moeten gezamenlijk prioriteiten vaststellen. Er vindt echter nog maar mondjesmaat onderzoek plaats naar modellen om samen met de patiënt dergelijke moeilijke keuzes te maken.

D3. Toedieningsvormen

De vorm waarin een geneesmiddel wordt toegediend is mede bepalend voor het gebruiksgemak, de opname in het lichaam en de therapietrouw (zie **D1**). De ontwikkeling van nieuwe toedieningsvormen, met name voor preparaten die niet meer door een octrooi beschermd worden, krijgt echter niet altijd voldoende stimulansen vanuit de markt.

Een relevant voorbeeld is de ontwikkeling van 'Fixed Dosed Combinations' (FDC), preparaten waarin alle middelen die een patiënt nodig heeft in een vaste dosering gecombineerd zijn. Voor een aantal chronische aandoeningen zijn dergelijke combinatie preparaten te ontwikkelen. Daarmee zou het probleem ondervangen worden dat patiënten veel verschillende tabletten per dag moeten innemen. Naar aanleiding van het Priority Medicines rapport heeft ZonMw in 2007 een workshop over FDC georganiseerd en hierover aan VWS gerapporteerd. De conclusie was dat een FDC preparaat een positief effect kan hebben op de nu notoir lage therapietrouw bij (oudere) patiënten met hart- en vaatziekten. Een dergelijke pil kan mogelijk bijdragen aan de primaire preventie (dus voordat de patiënt een eerste hartinfarct of beroerte krijgt). Ook voor andere toepassingen dan de secundaire en eventueel primaire preventie van hart- en vaatziekten zou de ontwikkeling van FDC-preparaten overwogen kunnen worden.

Het thema nieuwe toedieningsvormen omvat ook de ontwikkeling van toedieningsvormen voor specifieke doelgroepen, zoals kinderen en patiënten met slikklachten en dementerende ouderen. Vaak betreft het een andere toedieningsvorm dan waarvoor registratie heeft plaatsgevonden, zodat hier formeel sprake is van *unlicensed* gebruik. Hierbij valt te denken aan het vermalen van tabletten om het product via een sonde te kunnen toedienen, of om op basis van de vermalen tabletten of 'grondstof' capsules te bereiden met een aangepaste dosering. Verder worden in de dagelijkse praktijk soms tabletten vermalen om ze via pap of vla te kunnen toedienen

Unlicensed gebruik komt veel voor in de kindergeneeskunde en in de verpleeghuiszorg, of omdat de arts voor een individuele patiënt met een veel lagere dosering wil starten.

Het is te verwachten dat dergelijke aanpassingen van de toedieningsvorm ('formulering') gevolgen kunnen hebben voor de opname en de veiligheid van het gebruik. Ook hier ontbreekt echter meestal een gedegen wetenschappelijke onderbouwing.

Naast orale toedieningsvormen verdienen ook nieuwe vormen (bijv. via de huid: transdermaal) en klassieke alternatieven (rectaal, intramusculair, infuus, depotpreparaat) voor sommige middelen en specifieke doelgroepen nader onderzoek. Waar het nieuwe middelen betreft, zal deze ontwikkeling ten dele vanuit de markt worden gestimuleerd. Maar ook hier geldt dat de prikkel tot innovatie vrijwel ontbreekt bij middelen die niet langer door een octrooi beschermd worden. Ook betreft het soms relatief kleine groepen patiënten, zodat het voor een bedrijf niet altijd interessant is om te investeren in het noodzakelijke onderzoek.

D4. Effect van lifestyle

Effectiviteit en eventuele bijwerkingen van geneesmiddelen worden niet alleen bepaald door het middel zelf, maar ook door de "omgeving" waarin het middel haar werking moet uitoefenen. Zoals hierboven beschreven (**B2** en **B3**) zijn patiëntkarakteristieken van belang, zoals leeftijd, geslacht, en genetische kenmerken. Deze intrinsieke kenmerken zijn vaak niet modificeerbaar. De werking van een geneesmiddel kan echter ook worden bepaald door extrinsieke factoren zoals lifestyle. Dit is met name van belang bij chronische ziekten.

Eetgewoonten, alcohol en/of drugsgebruik en lichaamsbeweging zijn bepalende factoren. Niet alleen hebben deze effect op ziekte in het algemeen, maar tevens kan het effect van een geneesmiddel worden geremd. Bij eetgewoonten kan men denken aan inname van zout. Het effect van sommige bloeddrukverlagende middelen is beter bij lagere hoeveelheden zoutinname. Bij ernstig hartfalen kunnen de gevolgen van een te hoge zoutinname op nog kortere termijn tot een ernstige verslechtering van de aandoening leiden. Teveel eten in combinatie met te weinig lichaamsbeweging (resultierend in overgewicht) kan weer leiden tot een groot effect op de ziektelast. Bij diabetes en andere hart- en vaatziekten is bewezen dat lichaamsbeweging het effect van geneesmiddelen

beïnvloed. Dit is ook aangetoond bij patiënten die voor kanker behandeld worden, waarbij minder geneesmiddel "bijwerkingen" optreden door lichaamsbeweging.

7. Op weg naar 2010

In dit signalement komt duidelijk naar voren dat meer onderzoek nodig is naar het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. Daarbij moet de nadruk worden gelegd op de directe toepasbaarheid van de resultaten voor de zorgverlening. Juist hier valt nog veel winst te behalen. Ook in andere Europese landen wordt bekeken hoe gegevens verkregen uit gerandomiseerd onderzoek en uit observationeel onderzoek elkaar kunnen aanvullen¹⁴. Juist nu lijkt daar een versnelling in te komen doordat de nieuwe Amerikaanse president de methode van observationeel onderzoek als methode wil stimuleren om sneller resultaten te verkrijgen⁸.

Het is van belang dat te allen tijde de onafhankelijkheid van het onderzoek wordt gewaarborgd. Hier gesignaleerde lacunes dienen te worden vertaald in een groslijst van onderzoeksonderwerpen. Deze lijst kan worden gebruikt voor een prioritering welke zorgvuldig zal moeten gebeuren op basis van vastgestelde criteria. Het advies 'Onderzoeksagenda Medische producten' van de RGO dat in 2010 zal verschijnen kan hierbij gebruikt worden. Vervolgens moet worden bekeken welke onderwerpen inzet van publieke middelen rechtvaardigen en welke onderzoeken op een andere wijze kunnen worden gefinancierd.

¹⁴ CBO paper, December 2007, Research on the Comparative Effectiveness of Medical Treatments

Bijlage 1: Genodigden invitational conference

Prof. dr. W.G. van Aken, voorzitter

C.F.R.M. van Bezooijen, huisarts, Stichting Contactgroep Leukemie, NFK

Drs. R.J.W.M. Coolen van Brakel, DGV

Drs. R.G.P. Doeschot, CVZ

Dr. M. Dutrée, Nefarma

Drs. H. Folmer, NHG

Drs.J.M.M. de Gouw, GGD/Preventie/Infectieziektenbestrijding

Dr. F.M.L. Heijs, ministerie van OCW

Prof dr Y.A. Hekster, UMCN, Lareb

Ir. M.W. Horning, ministerie van EZ

Drs. H.R. Hurts, ministerie van VWS, directie GMT

Dr. C.A.J. Knibbe, Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, LACDR

Prof.dr. A.M. Kruisbeek, TTO VU & VU Medisch Centrum

Dr. W.M.G.N. de Laat, TI Pharma

Drs. A.J. Lamping, Zorgverzekeraars Nederland

Prof.dr. H.G.M. Leufkens, CBG

Prof.dr. D.K.F. Meijer, RUG

Prof.dr. C.L. Mummery, LUMC

Prof.dr. M. Samsom, NFU

Drs. H.J. Smid, ZonMw

Dr. C. de Visser, NWO

Prof.dr. D.L. Willems, RVZ

Prof.dr. D. de Zeeuw, FIGON

Vorbereidende werkgroep ZonMw:

Dr. M. Brandsma, programmacoördinator

Drs. H. Dijkhuis MBA, implementatiemedewerker/ programmacoördinator

M.A.G. L'Herminez-Hofs, arts MPH, programmasecretaris

Dr. B.E. Vingerhoed-van Aken, programmasecretaris

Dr. S. van Weely, secretaris Stuurgroep Weesgeneesmiddelen

Bijlage 2: Geraadpleegde experts

Naast de genodigden op de invitational conference zijn de volgende personen geraadpleegd:

Prof. dr. J.M. Bensing, UU, Nivel

Prof. dr. A. de Boer, UU

Prof. dr. M.L. Bouvy, UU

Prof. dr. D.D. Breimer, LUMC

Prof. dr. W.B.F. Brouwer, ErasmusMC, iMTA

Prof. dr. H.A. Delemarre-van de Waal, LUMC

Dr. M. van der Graaff, CFH/CVZ

Prof. dr. A.C. van Grootheest, UMCG, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Prof. dr. F.M. Haaijer-Ruskamp, UMCG

Dr. W.B. van den Hout, LUMC

Dr. A. Horikx, KNMP

Dr. M.A. Joore, UMC Maastricht

Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Stuurgroep Weesgeneesmiddelen

Prof. dr. A.C. Nieuwenhuijzen Kruseman, Universiteit Maastricht, KNMG

Dr. C.M.A. Rademaker, UMC Utrecht/ Wilhelmina Kinderziekenhuis

Dr. C. Smit, EGAN

Prof. dr. A. Steenhoek, ErasmusMC

Prof. dr. B.H.Ch. Stricker, ErasmusMC, IGZ

Dr. S.J. de Visser, Nycomed BV

Dr. L. Wigersma, KNMG