



Standpuntbepaling
Veelbelovende innovaties in de onderzoeksfase:
op naar snellere toegankelijkheid!

Inhoud

30 januari 2017

Samenvatting

Inleiding

I. Aanleiding voor deze standpuntbepaling

II. Beoordeling geneesmiddel ter registratie

III. Beoordeling voor opname in behandelrichtlijnen

IV. Beoordeling voor opname in pakket

V. Problematiek

- Kleine patiënten populaties
- Problemen met fase III-onderzoeken
- Subpopulaties
- Stand van de wetenschap en praktijk
- Veiligheid

VI. Mogelijkheden voor meer flexibiliteit

VII. De vergoeding van de medicijnen

VIII. De prijs van de medicijnen

Conclusie

Dit document is tot stand gebracht door de Stichting Eerlijke Geneesmiddelen Voorziening (EGV). EGV heeft veel kennis en ervaring opgedaan over het proces van toegang en vergoeding van medicijnen. EGV is per 1 januari 2016 geliquideerd wegens een tekort aan financiële middelen. Voor deze standpuntbepaling heeft EGV een projectdonatie ontvangen van myTomorrows. Vanwege het grote belang heeft Inspire2Live deze standpuntbepaling overgenomen en het initiatief genomen dit onder de aandacht van de stakeholders te brengen. Inspire2Live heeft geen financiële banden met de farmaceutische industrie en zal die ook niet aangaan.

never ever quit!

Samenvatting

Het huidige systeem van registratie en vergoeding geeft soms opties aan patiënten met een 'unmet medical need' en patiënten die behoren tot een kleine patiëntengroep. Sommige patiënten kunnen in de onderzoeksfase gebruikmaken van een nieuw geneesmiddel wanneer ze voldoen aan de toegangscriteria van het onderzoek. Veel patiënten voldoen daar niet aan, bijvoorbeeld vanwege hun leeftijd of omdat hun aandoening in een verder gevorderd stadium is. Daarom blijven ze verstoken van medicijnen die voor hen veelbelovend zijn en stuiten deze patiënten op weerstanden als het gaat om een behandeling die hoop biedt. Wanneer we kijken naar de huidige wet- en regelgeving, de handelwijze van het Zorginstituut en een recent arrest van de Hoge Raad, dan zijn er wel degelijk mogelijkheden om deze veelbelovende en hoopvolle geneesmiddelen voor bepaalde patiëntengroepen sneller toegankelijk te maken. Inspire2Live is dan ook van mening dat er op gestructureerde wijze invulling moet worden gegeven aan de mogelijkheden die er nu al zijn. Alle betrokken partijen in gezamenlijkheid hebben nu de mogelijkheid en plicht om deze patiëntengroepen in hun behoeften te voorzien. Kenmerk van die patiëntengroepen is dat ze goed geïnformeerd zijn en risico's willen nemen, gezien de aard en het stadium van hun ziekte. Waarom zouden we nog wachten?

De huidige mogelijkheden zijn onder te verdelen in drie gebieden:

1. Mogelijkheden in de overgang tussen fases in geneesmiddelenonderzoek. We kunnen ingrijpen in de overgang tussen de fases in het geneesmiddelenonderzoek. Aan het einde van een fase volgt altijd een analyse of het medicijn veilig en effectief genoeg is voor onderzoek in de volgende fase. Op deze momenten kunnen we ook beoordelen of we voor een beperkte groep patiënten (die goed geïnformeerd zijn en bereid zijn het risico te nemen) de toegang eerder kunnen realiseren. We kunnen daarbij onder andere kijken of een patiënt wettelijk 'aanspraak' kan maken op een niet-geregistreerd geneesmiddel of dat sprake is van 'rationele farmacotherapie'. Voor het Zorginstituut was dit laatste vaak de reden om een geneesmiddel toch aan het verzekerde pakket toe te voegen, zonder dat gerandomiseerde dubbelblinde trials hadden aangetoond dat het veilig en effectief was. Ook het arrest van de Hoge Raad in december 2014 kunnen we hierbij betrekken. Daarin stelt de Hoge Raad dat ernstig ziekte patiënten die geen andere behandelopties meer hebben ('unmet medical need') onder bijzondere omstandigheden toch recht hebben op een vergoeding van zorg die niet tot het pakket behoort.
2. Ingrijpen in de opzet van klinisch onderzoek. We kunnen ingrijpen in de opzet van onderzoek. Veel patiënten kunnen niet meedoen aan grote klinische gerandomiseerde trials, bijvoorbeeld omdat ze voor het onderzoek niet aan de vooraf opgestelde criteria, zoals leeftijd en ziekte status, voldoen. Maar er zijn praktijkvoorbeelden waar mengvormen van wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd. Kleinschalige onderzoeken met minder homogene patiëntengroepen worden soms al uitgevoerd, eventueel gelijktijdig met gerandomiseerde trials. Waarom gebeurt dit niet vaker? Waarom zouden we voor patiëntengroepen die soms te klein zijn om onderzoek in te verrichten, niet komen tot een meer geïnstitutionaliseerde aanpak? Zo zouden we aan meer patiënten die geen andere behandelopties meer hebben toch geneesmiddelen beschikbaar kunnen stellen. Als met een geneesmiddel goede resultaten zijn geboekt bij personen die voldoen aan de strikte toegangscriteria, dan is al veel bekend over de bredere werkzaamheid en veiligheid van het middel. Met deze wetenschap in het achterhoofd kan in veel gevallen het vervolgonderzoek in onze ogen worden versneld.
3. Versnellen van registratie. Als een nieuw geneesmiddel na onderzoeksfase III het predicaat 'veilig' heeft gekregen, duurt het vaak erg lang voordat het middel daadwerkelijk wordt vrijgegeven. Deze tijd kan in

never ever quit!



overleg met alle betrokkenen worden bekort. Als de registratie van een geneesmiddel in bijvoorbeeld de Verenigde Staten afgerond is, wordt in Nederland additioneel vergelijkend onderzoek gevraagd naar de Nederlandse standaardbehandeling. Is dat in alle gevallen echt noodzakelijk? Spijkers met koppen slaan in het belang van de patiënt. Inspire2Live vindt dat we in Nederland met alle betrokkenen de discussie moeten voeren hoe we op een gestructureerde manier nieuwe geneesmiddelen aan bijzondere patiëntengroepen sneller beschikbaar gaan stellen. Er zijn mogelijkheden genoeg en als het aan Inspire2Live ligt, worden nu spijkers met koppen geslagen. In het belang van patiënten voor wie deze geneesmiddelen nog de enige uitkomst zijn.

Als we zien welke kant personalized medicine op gaat en we te maken krijgen met steeds kleinere patiëntgroepen waar medicijnen en combinaties van medicijnen aan voorgeschreven worden en gaan worden, wordt duidelijk dat het huidige systeem van registratie en vergoeding op de schop moet. De praktijk worstelt hiermee en laat enkele variaties op het bestaande thema zien. Dat zal niet duurzaam blijken.

Inspire2Live onderbouwt in deze standpuntbepaling dat we in Nederland nieuwe geneesmiddelen eerder aan patiëntengroepen beschikbaar dienen te stellen. Het gaat om geneesmiddelen die wel de eerste indicatie van veiligheid en werkzaamheid hebben bewezen (fase 1 en 2), maar nog niet het volledige traject van registratie hebben doorlopen (onder andere fase 3). Deze (combinaties van) medicijnen kunnen na fase 2 worden gegeven aan goed geïnformeerde patiënten. Deze patiënten worden goed in de gaten gehouden en de wijze waarop ze door de behandeling gaan wordt grondig en betrouwbaar geregistreerd. Blijkt na enkele maanden dat de behandeling succesvol is dan wordt deze voortgezet. Is de behandeling niet succesvol, dan wordt de behandeling gestaakt.

Het bewijs van veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel is belangrijk en de veiligheid van patiënten moet gewaarborgd zijn. Maar als een patiënt deelneemt aan een onderzoek en een dergelijk middel ontvangt is dat nooit zonder risico. Waarom mogen die patiënten wel risico's lopen en anderen niet? Voor patiënten die ernstig ziek zijn en voor wie geen effectieve levensverlengende of levensreddende behandeling meer aanwezig is, is het ronduit tragisch dat de toegang tot deze medicijnen zo beperkt is.

Wij zijn er van overtuigd dat deze opzet en de voorgestelde werkwijze, voor patiënten met unmet medical needs en voor de nieuwe benadering van patiënten langs de weg van personalized medicine, duurzaam zullen zijn.

Het uitgangspunt bij de verstrekking van nieuwe geneesmiddelen is voor Inspire2Live het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt. Het is de patiënt die over haar eigen leven de beslissing neemt en niemand anders.

Inleiding

Vanaf het moment dat nieuwe geneesmiddelen voor het eerst op mensen worden getest, duurt het nog jaren voordat deze beschikbaar komen voor patiënten die ze nodig hebben. Tijdens de onderzoeksfase wordt een geneesmiddel alleen ingezet voor patiënten die voldoen aan de toegangscriteria van het onderzoek. Veel patiënten voldoen daar echter niet aan en blijven daarom verstoken van het geneesmiddel totdat het gehele onderzoekstraject is doorlopen. Voor de patiënt die geen medicamenteuze opties meer heeft en die een ernstige

never ever quit!

ziekte heeft, waarvoor het onderzoeksmiddel veelbelovende resultaten laat zien, is het ronduit tragisch dat die toegang zo beperkt is. Uit veiligheidsoogpunt is het te rechtvaardigen dat de toegang beperkt is; patiënten zijn geen 'proefkonijn' voor middelen waar de veiligheid en werkzaamheid nog niet volledig van vaststaan. Maar voor patiënten voor wie de reguliere geneesmiddelen geen perspectief meer bieden en een veelbelovend geneesmiddel in de onderzoeksfase nog de enige uitkomst is, is deze situatie doorgaans onaanvaardbaar.

Een tweede ontwikkeling die het onderzoeken, testen, registreren en vergoeden van medicijnen drastisch beïnvloed is de gang naar personalized medicine. Kom je in een fase 1 en 2 trial nog een heel eind, bij een fase 3 zijn veelal grotere groepen patiënten nodig en dat verhoudt zich niet tot personalized medicine. We zien allerlei initiatieven die dit trachten te ondervangen, maar in essentie zijn dit variaties op het bestaande thema en geen fundamentele oplossing. Daarvoor zijn andere maatregelen nodig en een andere benadering van de behandeling, zoals personalized medicine een andere benadering van de patiënt vereist.

In deze standpuntbepaling besteden we aandacht aan de vraag waar de huidige vorm van onderzoek naar geneesmiddelen op is gebaseerd en welke veiligheidswaarborgen dit systeem van onderzoek in zich bergt. Vervolgens gaan we in op de belemmeringen van dit systeem.

Het gaat om geneesmiddelen die veelbelovend zijn maar het volledige traject tot registratie nog niet hebben doorlopen. Wat betekent het voor bijzondere patiëntengroepen als de toegang tot belangrijke geneesmiddelen zo beperkt is en waarom is dat anno 2017 niet langer aanvaardbaar?

We laten zien dat in het beschikbaar stellen van onderzoeksgeneesmiddelen ook andere keuzes gemaakt kunnen worden. Zonder hier afbreuk aan te willen doen, plaatsen we veiligheidswaarborgen meer in het perspectief van effectiviteit. Het gaat om het evenwicht tussen ultieme veiligheid en het vroeger beschikbaar stellen van medicijnen. De tijd is rijp om met alle belanghebbenden andere keuzes te maken. De belangrijkste belanghebbende is de patiënt en die zit nu niet aan de tafel waar de besluiten genomen worden.

Het uitgangspunt bij de verstrekking van nieuwe geneesmiddelen is voor Inspire2Live het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt. Het is de patiënt die over haar eigen leven gaat en niet de zorgverzekeraar, de arts, de jurist, de industrieel, de bureaucraat of de politicus. Iedere patiënt is, mits goed door haar arts geïnformeerd, in staat te beslissen of zij een experimenteel medicijn wel of niet wenst en zal de gevolgen accepteren en dragen. Het zelfbeschikkingsrecht is basaal en ligt ten grondslag aan meerdere belangrijke wetten en situaties. Zo is het een ieders recht, mits ondraaglijk lijden is aangetoond, met hulp uit het leven te stappen. Het is daarom ook een ieders recht om, mits goed geïnformeerd, (langer) in het leven te blijven. Het risico ligt immers bij de patiënt.

I Aanleiding voor deze standpuntbepaling

Voordat nieuwe geneesmiddelen breed voor patiënten toegankelijk zijn, verstrijken vele jaren. De belangrijkste oorzaken daarvan zijn de regels die van toepassing zijn voordat geneesmiddelen algemeen voor patiënten

never ever quit!

beschikbaar mogen komen¹. Ten eerste de regels voor het onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen en ten tweede het bewijs dat geleverd moet worden dat het middel werkzaam en veilig is. Dat een geneesmiddel beschikbaar is, wil nog niet zeggen dat het opgenomen is in het verzekerd pakket en in de richtlijnen van de beroepsgroepen. Daar gaat doorgaans ook nog de nodige extra tijd overheen. Dus ondanks dat de veiligheid en werkzaamheid door de registratie-autoriteiten zijn bevestigd, kan bij de opname in het verzekerd pakket of de richtlijn nog steeds discussie ontstaan over de werkzaamheid van het middel.

De wereld, ook die van geneesmiddelenontwikkeling, is aan het veranderen. We werken steeds meer met personalized medicine (soms ook precision medicine genoemd): geneeskunde op maat. Los daarvan worden patiënten populaties waarvoor we innovaties ontwikkelen, steeds kleiner.² Grootschalig gerandomiseerd klinisch onderzoek is in veel gevallen, praktisch, niet meer realiseerbaar. Bovendien gaan de ontdekkingen rond aandoeningen zo snel, dat niet altijd de klassieke indicatie centraal staat, maar juist het onderliggende mechanisme dat aan de basis ligt van de aandoening. Denk bijvoorbeeld aan bepaalde DNA-mutaties en een ziekte als kanker. Het geneesmiddel kan dan werkzaam zijn over de grenzen van traditionele indicatieomschrijving heen. Traditioneel onderzoek voldoet dan niet altijd meer. In de Verenigde Staten wordt niet altijd meer een randomized controlled trial als bewijsvoering voor effectiviteit geëist.³

In principe zal iedere patiënt behandeld willen worden met medische interventies die bewezen effectief en veilig zijn, waarbij het bewijs overtuigend is en van het hoogste niveau. In de praktijk is daar vaak geen sprake van. Naar de werkzaamheid en veiligheid van vele – hoogst gebruikelijke – interventies, bijvoorbeeld in de radiotherapie, chirurgie en gynaecologie, is slechts beperkt wetenschappelijk onderzoek gedaan. Deze zijn vaak, zij het wisselend, geaccepteerd en gebaseerd op de expertise en ervaring van behandelend artsen. Van slechts 13% van de veelgebruikte behandelingen is gemiddelde effectiviteit bewezen.⁴ Vooral het Softenon-schandaal in de jaren 60 en de discussie die daarna is ontstaan, heeft een enorme invloed gehad op de toenemende eisen voor hoogwaardig onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen. Voor onderzoek naar geneesmiddelen is nu veel meer wetenschappelijk bewijs nodig voor de veiligheid en werkzaamheid dan bij de meeste andere medische interventies.⁵ Patiënten willen vooral toegang tot effectieve en potentieel effectieve geneesmiddelen, het liefst zonder aanzienlijke vertraging, vooral als voor hun aandoening geen andere oplossing is. Het vinden van een goede balans tussen zorgvuldigheid en veiligheid bij het vrijgeven van medicijnen en de behoefte van patiënten om snel een oplossing voor hun ernstige aandoening te hebben, is een uitdaging. Maar het is ook onvermijdelijk en cruciaal voor de verdere ontwikkelingen binnen de patiëntenzorg. Verschillende

¹ Hier wordt bedoeld: in het handelsverkeer aanwezig mag zijn of wel verhandeld mag worden.

² R. Nelson, 'Time for 'smaller and smarter' clinical trials, says ASCO', Medscape medical news, 18 maart 2014 via: <http://www.medscape.com/viewarticle/822120>

³ Toespraak voor het subcommittee on health van het Huis van Afgevaardigden door J. Woodcock, director Center for Food Evaluation and Research, FDA op 11 juli 2014, via: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm404647.htm>.

⁴ Y.M. Smulders, Hoezo, bewijs? (Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Algemene Inwendige Geneeskunde aan de faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam/ VU Medisch Centrum op 11 juni 2008, 2008, p. 20.

⁵ Nota van Toelichting op het Besluit zorgverzekeringen, Stb. 2005, 389. Tevens Interview op Radio 1, waarvan verslag in NRC Next 14 september 2012 onder de titel "Driekwart van de behandelingen is niet bewezen" en <http://www.ntvg.nl/academie/podium/internist-yvo-smulder-het-evidencebeest>.

never ever quit!

betrokken partijen hebben hier hun eigen visie op.

Voorbeeld uit de praktijk⁶

De patiëntenorganisaties die opkomen voor de belangen van patiënten met ALS bepleiten snellere toegang tot geneesmiddelen die nog niet de hiervoor benoemde 15-jarige onderzoekstrajecten hebben doorlopen. Voor deze ziekte, waaraan patiënten gemiddeld binnen 3 jaar komen te overlijden, is geen geneesmiddel. De patiëntengroep vraagt expliciet om experimentele geneesmiddelen sneller toegankelijk te maken voor patiënten. (zie www.alsliga.be).

De NFK, de koepelorganisatie die opkomt voor patiënten met kanker geeft aan dat het proces voor de registratie van geneesmiddelen op Europees niveau is vastgelegd, terwijl de vergoeding van nieuwe geneesmiddelen op nationaal niveau wordt geregeld. Dit proces is zorgvuldig maar langdurig. De vereniging vindt het niet ethisch om middelen waarvan de effectiviteit en bijwerkingen nog onzeker zijn, aan patiënten aan te bieden. Daarbij speelt mee dat 'uitbehandelde' patiënten vaak een grote druk ervaren om door te gaan met behandelen. Vaak tegen beter weten in. In de ogen van Leven met Kanker wordt te vaak doorbehandeld ten koste van de kwaliteit van leven.

Inspire2Live hecht er aan alle meningen naar voren te laten komen en tegelijkertijd te benadrukken dat haar uitgangspunt bij toegang tot medicijnen altijd het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt dient te zijn.

Natuurlijk is het vanuit het patiënten perspectief uiterst belangrijk zeker te weten dat nieuwe geneesmiddelen veilig en effectief zijn. En natuurlijk is het belangrijk te voorkomen dat patiënten te gemakkelijk worden behandeld met minder uitvoerig onderzochte geneesmiddelen als dit ten koste gaat van de kwaliteit van leven. Maar het is toch niet gezegd dat een onderzoeksmiddel in een situatie dat geen andere levensverlengende behandeling meer beschikbaar is, ten koste zou moeten gaan van de kwaliteit van leven? Bovendien hoeft het besluit voor een dergelijke 'doorbehandeling' niet lichtzinnig genomen te worden, maar pas na een zorgvuldig voorbereid advies. Waarbij op basis van de beschikbare kennis, de gewenste snelheid, de effectiviteit en de veiligheid, door de patiënt wordt afgewogen in de mate waarin hij of zij risico's wil nemen. De ene patiënt kiest dan voor doorbehandelen en de ander voor stoppen. Zo hoort het te zijn.

De toegang ontzeggen tot een onderzoeksmiddel is een manier om risico's in te dammen die kleven aan het behandelen met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid nog niet op de reguliere manier zijn vastgesteld. Maar ook als een patiënt deelneemt aan een onderzoek en dan een dergelijk middel ontvangt, is dat niet zonder risico. Ook dan wordt een oplossing gecreëerd voor de risico's en de impact op de kwaliteit van leven. Waarom zou dat in andere gevallen niet kunnen?

De vraag is vooral of we een aanvaardbare oplossing kunnen vinden voor de risico's en onzekerheden die buiten de standaard onderzoek setting voor kunnen komen. In Nederland komen we hieraan tegemoet door patiënten op te nemen in een zogeheten 'register' of te eisen dat aanvullend onderzoek plaatsvindt. Dit doen we bijvoorbeeld als het Zorginstituut twijfelt over de effectiviteit of werkzaamheid van een geregistreerd geneesmiddel. Oftewel,

⁶ Ontleend aan www.Levenmetkanker.nl

terwijl deskundigen een gereede twijfel hebben of het geneesmiddel effectief is, krijgen patiënten toegang tot het medicijn op voorwaarde dat aanvullende registratie plaatsvindt. Later is dan evaluatie mogelijk. Waarom zouden we ook in de pre-registratiefase niet voor eenzelfde benadering kiezen? De vraag is: in welke gevallen doen we dit en onder welke voorwaarden? In deze standpuntbepaling gaan we hierop in.

Het ter discussie stellen van de huidige balans tussen veiligheid en toegankelijkheid bij veelbelovende nog niet geregistreerde geneesmiddelen is in deze standpuntbepaling uitsluitend van toepassing op patiënten voor wie er geen andere oplossing meer is en voor wie deelnemen aan een klinische studie een slechtere optie is.

We onderzoeken of vanuit dit perspectief voor deze patiënten een andere visie mogelijk is voor het verantwoord inzetten van geneesmiddelen en het wetenschappelijk bewijs dat nodig is voordat deze middelen aan deze speciale patiëntengroep verstrekt mogen worden. Daarvoor beschrijven we in deze standpuntbepaling achtereenvolgens hoe de beoordeling plaatsvindt die noodzakelijk is:

- ter registratie van een geneesmiddel (toelating tot het handelsverkeer) (II)
- tot opname van een geneesmiddel in de richtlijnen van de beroepsgroep (III) en
- tot opname van een geneesmiddel in het verzekerde pakket (IV).

In hoofdstuk V zetten we uiteen hoe deze beoordelingen soms tot problemen leiden voor patiënten voor wie geen andere oplossing meer beschikbaar is ('unmet medical need'). In Hoofdstuk VI zetten we de mogelijkheden op een rij hoe we die problemen kunnen oplossen.

II. Beoordeling geneesmiddel ter registratie

Procedure

De verantwoordelijke instantie voor het registreren van geneesmiddelen en daarmee de Nederlandse toelating tot de markt binnen Nederland is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het CBG behandelt registratieaanvragen via de zogenaamde nationale procedure. Binnen Europa is de registratietoelating opgedragen aan de European Medicines Agency (EMA). Bij registratie via de EMA kan een handelsvergunning worden verstrekt die in één keer geldig is voor de hele Europese Unie; dit wordt ook wel de centrale procedure genoemd. De Europese Commissie is verantwoordelijk voor de afgifte van deze handelsvergunningen.⁷ Naast de centrale en nationale procedure is er ook een wederzijdse erkenningsprocedure. Een andere tussenvorm is de decentrale procedure (DCP).

Beoordelingscriterium

Op grond van de geneesmiddelenwet beoordeelt het CBG geneesmiddelen waarvoor zij een registratieverzoek ontvangt, op veiligheid en effectiviteit.⁸ Hiervoor moeten in principe de resultaten van preklinische en klinische onderzoeken in een dossier aan het CBG worden overlegd.

⁷ www.cbg-meb.nl, via Geneesmiddelen voor mensen, Registratiezaken, 'Registratie via centrale procedure'.

⁸ Artikel 42 Geneesmiddelenwet.

never ever quit!

Geneesmiddelenonderzoek

Geneesmiddelenonderzoek voorafgaand aan registratie van een geneesmiddel bestaat volgens het CBG uit drie fasen, waarbij steeds sprake is van positieve onderzoeksresultaten.⁹ Internationaal worden echter vier fases gehanteerd. Clinical trials worden gezien als de meest effectieve manier om te bepalen of een geneesmiddel voldoet aan het doel.¹⁰ De vier fasen kennen verschillende doelen.

Zo is fase I bedoeld om onder andere te kijken of het geneesmiddel veilig is, welke dosis het beste kan worden gebruikt voor verder onderzoek en wat de farmacodynamische eigenschappen zijn. Fase II is bedoeld om de primaire invloed van het geneesmiddel op de ziekte te onderzoeken, waarbij ook onderzoek wordt gedaan naar de bijwerkingen van het geneesmiddel.¹¹ Zodra een redelijk effect is vastgesteld en de veiligheid van het middel redelijkerwijs kan worden gewaarborgd, wordt veelal overgegaan tot fase III.¹²

Binnen fase III vallen de grote gerandomiseerde studies die het nut van het geneesmiddel voor een specifieke aandoening moeten aantonen. Hierbij moet een representatieve patiëntenpopulatie worden geselecteerd en een prospectieve vergelijking worden gemaakt met de standaard bestaande interventies.¹³ In fase III moet de uitkomst klinisch relevant zijn ten opzichte van de verwachting die vooraf van het geneesmiddel bestaat.¹⁴ Het geneesmiddel wordt vergeleken met de bestaande standaardbehandeling of – als deze ontbreekt – met een placebo.¹⁵ Op grond van de uitkomsten van de eerste drie fasen kan een geneesmiddel tot de markt worden toegelaten, waarna in fase IV trials kunnen worden uitgevoerd om meer informatie te verkrijgen over het gebruik van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk.¹⁶

Het opzetten van onderzoeken is erg complex en bureaucratisch. Dit bemoeilijkt het opzetten en uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek.¹⁷ De aanjager voor de huidige procedure voor geneesmiddelenonderzoek is het debacle in de jaren zestig van de vorige eeuw met Softenon (thalidomide). De regels rond het uitvoeren van onderzoek en het op de markt brengen van geneesmiddelen zijn daarna fors aangescherpt ('catalyzing the beginnings of the rigorous drug approval and monitoring systems').¹⁸ De huidige wetgeving is voor een groot deel een reactie geweest op internationale schandalen over dit geneesmiddelenonderzoek.¹⁹ In de Verenigde Staten is de strikte wetgeving overigens in 1996 weer afgezwakt omdat de strenge regels medisch onderzoek en daarmee de vooruitgang van acute en intensive care geneeskunde een halt toebracht.²⁰ Op dit gebied blijft Nederland (en

⁹ <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/registreren/fasen-klinisch-geneesmiddelenonderzoek/default.htm> (geraadpleegd 1 september 2014).

¹⁰ L.M. Friedman, C.D. Furberg & D.L. DeMets, Fundamentals of clinical trials, Springer: 2010, p. 8.

¹¹ J. Goffin, 'Introduction to clinical trials', in: S. Cox Gad (red.), Clinical Trials Handbook, Wiley: 2009, p. 3 en 4.

¹² S Tan & D. Machin, 'Phase II Clinical trials', in: S. Cox Gad (red.), Clinical Trials Handbook, Wiley: 2009, p. 478.

¹³ J. Goffin, 'Introduction to clinical trials', in: S. Cox Gad (red.), Clinical Trials Handbook, Wiley: 2009, p. 5 en 6.

¹⁴ J. Goffin, 'Introduction to clinical trials', in: S. Cox Gad (red.), Clinical Trials Handbook, Wiley: 2009, p. 6.

¹⁵ J.H. Kingma, J.W. Viersma & H. Wesseling, 'Geneesmiddelenonderzoek bij de mens; de gezonde mens als proefpersoon', Ned. T. Geneesk. 122, nr. 29, 1978, p. 1052.

¹⁶ J. Goffin, 'Introduction to clinical trials', in: S. Cox Gad (red.), Clinical Trials Handbook, Wiley: 2009, p. 6.

¹⁷ P. Pickkers, Wetenschap = intensive care, (inaugurele rede Radboud UMC), Nijmegen 2010, p. 9.

¹⁸ <http://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation> (geraadpleegd 02-09-2014).

¹⁹ P. Pickkers, Wetenschap = intensive care, (inaugurele rede Radboud UMC), Nijmegen 2010, p. 8.

²⁰ P. Pickkers, Wetenschap = intensive care, (inaugurele rede Radboud UMC), Nijmegen 2010, p. 8.

never ever quit!

Europa) nog achter, al is de intentie goed, namelijk het beschermen van de deelnemer aan geneesmiddelenonderzoek en de latere gebruiker van het geneesmiddel.²¹ De bestaande rigiditeit ten opzichte van geneesmiddelenonderzoek komt echter, zo stelde prof. Pickkers, hoogleraar experimentele intensive care geneeskunde, in zijn inaugurele rede, de vooruitgang noch de veiligheid van de deelnemer ten goede.²²

Compassionate use

Wanneer sprake is van een ernstige aandoening waarvoor geen geregistreerd geneesmiddel (meer) op de markt is, terwijl wel een passend nog niet geregistreerd alternatief beschikbaar is, kan de zogenaamde compassionate use regeling uitkomst bieden. Compassionate use is alleen mogelijk bij levensbedreigende, langdurige of ernstig invaliderende aandoeningen²³ en als het niet-geregistreerde geneesmiddel in de toekomst via een handelsvergunning geregistreerd zal worden of de uitkomsten van klinische studies veelbelovend zijn.²⁴ Dit is het moment in het proces waarop het CBG de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor meerdere patiënten noodzakelijk acht, maar nog geen handelsvergunning is verleend. Toestemming voor compassionate use programma's wordt nationaal gegeven.²⁵

Bij compassionate use kan over het geneesmiddel nog weinig bekend zijn, waardoor nog onduidelijkheid kan bestaan over de te geven dosis en het exacte bijwerkingenprofiel van het geneesmiddel.²⁶ Het is dus mogelijk dat patiënten nog niet voldoende geteste geneesmiddelen voorgeschreven krijgen. Het compassionate-use-programma is opgenomen in artikel 83 van de Richtlijn 2001/83 betreffende geneesmiddelen voor humaan gebruik en is ingevoerd in de Geneesmiddelenwet in art. 40 lid 3 sub f en art. 3.18 van de Ministeriële regeling.²⁷ Belangrijk: de fabrikant van een geneesmiddel bepaalt of hij bereid is het geneesmiddel binnen deze regeling te verstrekken. De medewerkers van de helpdesk van stichting EGV (deze stichting is per 1 januari 2016 geliquideerd) weten uit de praktijk dat daar niet altijd toegang voor de patiënt uit voortvloeit.

III. Beoordeling voor opname in behandelrichtlijnen

EBM

Evidence based medicine (EBM) is een hulpmiddel geworden bij het nemen van klinische beslissingen door medici en het vastleggen van behandelkeuzes in richtlijnen.²⁸ EBM betreft een uit drie pijlers bestaande wijze van beoordelen welke medische behandeling wordt toegepast. De beoordeling is gebaseerd op een (1) weloverwogen

²¹ P. Pickkers, Wetenschap = intensive care, (inaugurele rede Radboud UMC), Nijmegen 2010, p. 8.

²² P. Pickkers, Wetenschap = intensive care, (inaugurele rede Radboud UMC), Nijmegen 2010, p. 8.

²³ EMEA/72144/2006 (rev). European Medicines Agency, Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union, 2010, p. 2.

²⁴ www.cbg-med.nl, via Geneesmiddelen voor mensen, Registratiezaken, 'Compassionate use programma'.

²⁵ <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/registratiezaken/compassionate-use-programma/default.htm>

²⁶ EMEA/72144/2006 (rev). European Medicines Agency, Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union, 2010, p. 1.

²⁷ www.cbg-med.nl, via Geneesmiddelen voor mensen, Registratiezaken, 'Compassionate use programma'.

²⁸ K. Hannes, B. Aertgeerts, R. Schepers (e.a.), 'Evidence-based medicine: een bespreking van de meest voorkomende kritiek', Ned Tijdschr Geneesk 2005;149: p. 1987.

never ever quit!

beslissing op basis van de wensen en behoeftes van de patiënt, (2) de expertise van de beroepsbeoefenaar en (3) de resultaten uit medisch wetenschappelijk onderzoek die aangeven wat de effectiviteit van een behandeling is.²⁹ De basisgedachte is dat 'klinische handelingen zoveel mogelijk gebaseerd moeten zijn op (recente) wetenschappelijke gegevens'.³⁰ De nadruk bij deze 'evidence' ligt sterk op wetenschappelijk bewijs uit gerandomiseerde dubbel blinde trials.³¹ Het lijkt soms of het wetenschappelijk bewijs voor EBM alleen uit deze trials kan worden gehaald, terwijl ook andere opzetten van onderzoek tot kennis leiden.

Zeer strikte toepassing van de eis voor klinische trials van het hoogste niveau is in feite strijdig met het principe van evidence based medicine. David Sackett, de grondlegger van evidence based medicine, gaf in 1996 aan dat 'good doctors use both individual clinical expertise and the best available external evidence, and neither alone is enough,' en voegde daar aan toe dat 'External clinical evidence can inform, but can never replace individual clinical expertise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision.'³² Hij stelt ook dat evidence based medicine zich niet beperkt tot gerandomiseerde trials en meta-data.³³

Gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn verheven tot de standaard. Sackett plaatste daar echter de kanttekening bij dat er gevallen zijn waarin onderzoeken niet noodzakelijk zijn of dat het niet mogelijk is om te wachten op de uitkomst van trials.³⁴ Sackett is van mening dat moet worden uitgegaan van het beste bestaande externe bewijs van de werking van de interventie als geen gerandomiseerd onderzoek is uitgevoerd dat relevant is voor de situatie van deze patiënt.³⁵ Hij breekt hier een lans voor situaties waarin bewijs door middel van de uitkomsten van gerandomiseerde onderzoeken niet voorhanden is of niet kan worden afgewacht. Zijn stelling is dat het ontbreken van gerandomiseerde onderzoeken geen reden is om de patiënt van een interventie uit te sluiten. Het belang van die patiënt staat voorop. Sackett geeft de drie pijlers, waaronder expert-opinion, een gelijke waarde. De EMA daarentegen acht de expert-opinion de minste vorm van bewijs.³⁶ Ook het Centrum voor Ethiek en Gezondheid is kritisch en stelt dat de nadruk op wetenschappelijk bewijs resulteert in minder 'aandacht en vertrouwen' voor patiënten. Alle aandacht gaat uit naar wat onder effectieve en bewezen zorg moet vallen.³⁷

²⁹ D.W. Willems, R. Vos & G. Palmboom (e.a.), Signalering ethiek en gezondheid 2007, Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid, Centrum voor ethiek en gezondheid 2007, p. 11.

³⁰ K. Hannes, B. Aertgeerts, R. Schepers (e.a.), 'Evidence-based medicine: een bespreking van de meest voorkomende kritiek', Ned Tijdschr Geneesk 2005;149: p. 1983.

³¹ D.W. Willems, R. Vos & G. Palmboom (e.a.), Signalering ethiek en gezondheid 2007, Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid, Centrum voor ethiek en gezondheid 2007, p. 12

³² Sackett, BJM, evidence based medicine: what it is and what it isn't, volume 312, 13 January 1996, p. 72.

³³ Sackett, BJM, evidence based medicine: what it is and what it isn't, volume 312, 13 January 1996, p. 72.

³⁴ Sackett, BJM, evidence based medicine: what it is and what it isn't, volume 312, 13 January 1996, p. 72.

³⁵ Sackett, BJM, evidence based medicine: what it is and what it isn't, volume 312, 13 January 1996, p. 72.

³⁶ European Medicines Agency – Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical trials in small populations, European Medicines Agency, 2006, p 4. Raadpleegbaar via:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.

³⁷ D.W. Willems, R. Vos & G. Palmboom (e.a.), Signalering ethiek en gezondheid 2007, Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid, Centrum voor ethiek en gezondheid 2007, p. 3.

never ever quit!

Richtlijn voor richtlijnen

Voor het opstellen van richtlijnen stelt de Regieraad Kwaliteit van Zorg in het door haar opgestelde kader 'de Richtlijn voor Richtlijnen', over het gebruik van evidence het volgende:

'Eerst doorzoeken we bestaande (buitenlandse) richtlijnen op systematische reviews en samenvattingen van evidence. Als deze er niet zijn, doorzoeken we de literatuur op randomized controlled trials (RCT's) en observationeel onderzoek. De beschikbare evidence vatten we systematisch samen. Dit omvat een uitputtende systematische zoekstrategie, waarbij we de in- en exclusiecriteria van tevoren vaststellen en de kwaliteit van de studies systematisch beoordelen. Zo mogelijk laten we die volgen door een kwantitatieve samenvatting van de resultaten (meta-analyse). In de richtlijn presenteren we expliciet de methode waarmee de literatuur is samengevat. Hierbij maken we bij voorkeur gebruik van evidence-tabellen en een graderingsysteem dat de kracht van het bewijs expliciet maakt (bijvoorbeeld GRADE).'³⁸

Bij het opstellen van richtlijnen wordt de evidence gestructureerd beoordeeld en expliciet gemotiveerd.

Een bijzondere situatie: commissie BOM

De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en haar richtlijncommissies maken richtlijnen op de wijze die we hierboven hebben uitgelegd. Daarnaast heeft de NVMO de zogenaamde commissie BOM (de Commissie Beoordeling van Oncologische Middelen) ingesteld (zie NVMO-website) die aan de hand van een aantal criteria (vastgelegd in de PASKWIL-module) beoordeelt of oncologische middelen een plaats behoren te hebben in de dagelijkse praktijk. Dit vanuit de opvatting dat registratie van een middel en opname in de richtlijn niet automatisch inhoudt dat er in de dagelijkse praktijk voor dat middel ook altijd een indicatie is. De Commissie BOM legt de meetlat langs de volgende criteria:

1. Palliatief, effectiviteit
2. Adjuvant, effectiviteit
3. Specifieke bijwerkingen
4. Kwaliteit van leven
5. Impact van behandeling
6. Niveau van bewijsvoering

Het is mogelijk dat de commissie BOM in haar beoordeling bij het toepassen van deze criteria botst met een richtlijn door een richtlijncommissie. Dit deed zich bijvoorbeeld voor bij het middel cetuximab (geregistreerd voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom), waarbij de commissie BOM een negatief advies gaf maar in een richtlijn van de richtlijncommissie van de NVMO een behandeladvies met cetuximab was opgenomen (bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom). De doelstelling van de commissie BOM is om de toegankelijkheid tot innovatieve geneesmiddelen te vergemakkelijken. In veel gevallen is dat ook gebeurd.

Overweging

Het is de vraag of deze extra toets de toegang juist belemmert. Zo vraagt de commissie BOM altijd om een vergelijkende studie van het nieuwe geneesmiddel met de Nederlandse standaardbehandeling, zelfs

³⁸ Regieraad Kwaliteit van Zorg, Richtlijn voor Richtlijnen, 2012, p. 10.

als die standaardbehandeling in Nederland afwijkt van de internationale standaard. Ontbreekt die studie dan acht de commissie BOM de meerwaarde van deze therapie ten opzichte van de Nederlandse standaard niet bewezen en volgt een negatief advies. De aanvullende eisen van de commissie BOM maken het soms lastig om tot de gewenste mate van evidence te komen. Dit laat overigens onverlet dat de adviezen van deze commissie grondig tot stand komen en in veel gevallen de toegankelijkheid tot noodzakelijke behandelingen hebben bespoedigd. Waakzaamheid op ongewenste bijwerkingen blijft gewenst, al is het maar als indicator van bijkomende kosten. Inmiddels zijn er initiatieven om de PASKWIL-criteria ook in Europees verband in te zetten. De vraag is of dit tot een extra drempel leidt bij het beschikbaar stellen van geneesmiddelen.

IV. Beoordeling opname in pakket

De aanspraak op geneesmiddelen

Geregistreerde geneesmiddelen die patiënten buiten het ziekenhuis gebruiken, worden vergoed op grond van de in artikel 10 onder c Zvw opgenomen aanspraak op farmaceutische zorg. Deze is nader omschreven in artikel 2.1 en 2.8 van het Besluit Zorgverzekering (na opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) door aanwijzing van de minister en aanwijzing door de zorgverzekeraar).

Niet geregistreerde geneesmiddelen die buiten het ziekenhuis worden gebruikt, kunnen ook voor vergoeding in aanmerking komen, mits het rationele farmacotherapie betreft. Geneesmiddelen als bedoeld in:

1. artikel 40, derde lid, onder a, van de Geneesmiddelenwet
2. artikel 40, derde lid, onder c van de Geneesmiddelen die op verzoek van een arts, bedoeld in die bepaling, in Nederland zijn bereid door een fabrikant als bedoeld in artikel 1, eerste lid onder mm van die wet of
3. artikel 40, derde lid, onder c van de Geneesmiddelenwet die in de handel zijn in een andere lidstaat of in een derde land en op verzoek van een arts als bedoeld in die bepaling, binnen het grondgebied van Nederland worden gebracht en bestemd zijn voor een patiënt van hem die aan een ziekte lijdt die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners.

Geneesmiddelen die binnen het ziekenhuis worden gebruikt (en betaald worden door het ziekenhuis uit de declaratie voor het zorgproduct), vallen onder de aanspraak op geneeskundige zorg in de zin van artikel 2.1 en 2.4 Besluit Zorgverzekering. Op grond van artikel 2.4 lid 1 Besluit Zorgverzekering, omvat geneeskundige zorg de zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen die plegen te bieden. Artikel 2.1 van het Besluit Zorgverzekering is daarbij richtinggevend aan de aanspraak. Op basis van die bepaling wordt de inhoud en omvang van deze zorg of diensten mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Als een dergelijke maatstaf ontbreekt, is dat wat in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg leidend. Hier vallen zowel de geregistreerde als de niet-geregistreerde geneesmiddelen onder.

Criteria toelating verzekerd pakket

Bij de opname van een geneesmiddel in het pakket maken we onderscheid tussen de opname van intramurale en

never ever quit!

extramurale geneesmiddelen. Intramurale geneesmiddelen worden toegediend in een zorginstelling of thuis (intraveneus en onder toezicht van de behandelend specialist). Extramurale geneesmiddelen zijn alle overige buiten de zorginstelling gebruikte geneesmiddelen.

Als intramurale geneesmiddelen voldoen aan de vereiste stand van de wetenschap en de praktijk, worden ze meteen onderdeel van het verzekerde pakket. Dit geldt voor het overgrote deel van alle intramuraal gebruikte geneesmiddelen. Het Zorginstituut stelt in zijn advies sporadisch de vraag of een intramuraal geneesmiddel tot de stand van de wetenschap en praktijk behoort. Dit heeft dan gevolgen voor de inkoop en financiering van zorg bij ziekenhuizen. Dat gebeurt (meestal alleen bij nieuwe geneesmiddelen) wanneer therapeutische meerwaarde wordt geclaimd en invloed op het budget verwacht kan worden van meer dan 2,5 miljoen euro. Het Zorginstituut hanteert dan het beleidsdocument Pakketbeheer Specialistische Geneesmiddelen en het beoordelingskader Beoordeling Stand van de Wetenschap en de Praktijk. Het Zorginstituut beslist op basis van risicogericht pakketbeheer waar specialistische geneesmiddelen een risico op betaalbaarheid of kwaliteit van het pakket vormen.³⁹ Toetsing vindt plaats door middel van: de stand van de wetenschap en de praktijk, kostenprognose, kosteneffectiviteit en mogelijk de opzet van het uitkomstenonderzoek. Het uitkomstenonderzoek moet dan de twijfel over de onduidelijkheid van gepast gebruik en kosteneffectiviteit wegnemen.⁴⁰

Als het Zorginstituut in dergelijke gevallen twijfelt of een geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, is het mogelijk dat de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het geneesmiddel voorwaardelijk toelaat tot het verzekerde pakket (zie uitleg later).⁴¹ In het rapport Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2015 geeft het Zorginstituut aan de beoordeling 'stand van de wetenschap en de praktijk' te baseren op de relatieve effectiviteit van de interventie. Bij het verzamelen van het bewijs gebruikt het Zorginstituut de principes van evidence based medicine. Daarbij maakt het Zorginstituut gebruik van de hiervoor beschreven GRADE-methode.

Extramurale geneesmiddelen moeten worden opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Hiervoor is een beslissing nodig van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op basis van een advies van Zorginstituut Nederland. Deze geneesmiddelen worden beoordeeld op onderlinge vervangbaarheid, therapeutische meerwaarde en doelmatigheid. Om de therapeutische meerwaarde te beoordelen, vindt een vergelijking plaats met de standaardbehandeling voor de aandoening waar het geneesmiddel voor bedoeld is⁴². Het criterium is of het geneesmiddel vergeleken met de gebruikelijke behandeling relevante voordelen of juist ongunstige effecten heeft.⁴³ Er zijn slechts twee beslissingen mogelijk: of een geneesmiddel wordt opgenomen in het verzekerde pakket of niet.

³⁹ College voor Zorgverzekeringen, Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen, 2013, p. 5.

⁴⁰ College voor Zorgverzekeringen, Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen, 2013, p. 5.

⁴¹ College voor Zorgverzekeringen, Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen, 2013, p. 5.

⁴² College voor Zorgverzekeringen, Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen, 2012, p. 13.

⁴³ College voor Zorgverzekeringen, Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen, 2012, p. 32.

never ever quit!

Voorwaardelijke toelating

Op grond van artikel 2.1 lid 5 van het Besluit Zorgverzekering is de minister gerechtigd om onder voorwaarden af te wijken van het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Dit gaat dan om een voorwaardelijke toelating. Bij de voorwaardelijke toelating staat het belang van de patiënt voorop. Op deze manier kunnen patiënten toch toegang krijgen tot behandelingen die mogelijk veelbelovend zijn, maar waarover nog onvoldoende zicht is op de kosteneffectiviteit. De bedoeling is om tegelijkertijd inzicht te krijgen in de werking van de desbetreffende behandeling.⁴⁴

Als zorg niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk', kan de zorgvorm voor vier jaar voorwaardelijk onder de basisverzekering vallen. In deze periode worden dan de noodzakelijke gegevens verzameld om te komen tot een beslissing over een definitieve opname in het pakket.⁴⁵ Vragen over de kosteneffectiviteit van een interventie leiden niet tot een voorwaardelijke toelating, omdat er geen sprake is van ontheffing van de wettelijke criteria of een voorwaardelijke pakkettoelating.⁴⁶ Hierbij wordt de motivering gebruikt dat het gaat om zorg die deel uitmaakt van het pakket doordat al sprake is van zorg die voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.⁴⁷ In november 2012 stelde de minister bij brief dat voorwaardelijke toelating plaatsvindt als er nog onzekerheden zijn over de therapeutische meerwaarde, de verhouding tussen de (meer)kosten en de baten (kosteneffectiviteit) en de effectieve toepassing van het nieuwe geneesmiddel. De minister stelde: 'Er zijn dus nog onzekerheden of het geneesmiddel voldoet aan de pakketcriteria.'⁴⁸

In een brief van 10 juni 2014 laat de minister weten dat zij de Regeling Zorgverzekering zo wijzigt dat patiënten die geen deel kunnen nemen aan een onderzoek omdat dit 'vol' zit of omdat zij niet aan de inclusiecriteria voldoen, ook toegang krijgen tot de voorwaardelijk toegelaten zorg. Zij moeten dan wel deelnemen aan een andere vorm van onderzoek naar de werking van de behandeling. Als voorbeeld noemt de minister observationeel onderzoek.⁴⁹ Ook informeert de minister de Tweede Kamer dat zij een nieuw beleid hanteert voor voorwaardelijke toelating, inspelend op de ervaringen die hiermee in het verleden zijn opgedaan.⁵⁰ In dezelfde brief staat dat het Zorginstituut aan het einde van de voorwaardelijke toelatingsperiode beoordeelt of er voldoende bewijs is voor de effectiviteit van de interventie én of er voldoende inzicht bestaat in de kosteneffectiviteit.⁵¹ Een duidelijk signaal geeft de minister ook in 2012 als zij stelt dat het CVZ (als voorloper van het Zorginstituut) weliswaar voor twee geneesmiddelen een uitstroomadvies heeft gegeven, maar dat wat haar

⁴⁴ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 10 juni 2014, kenmerk 38544-122172-GMT.

⁴⁵ College voor Zorgverzekeringen, Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg, 2012.

⁴⁶ College voor Zorgverzekeringen, Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg, 2012.

⁴⁷ College voor Zorgverzekeringen, Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg, 2012.

⁴⁸ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating en financiële arrangementen bij (specialistische) geneesmiddelen, 27 november 2010, kenmerk GMT03142118.

⁴⁹ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 10 juni 2014, kenmerk 38544-122172-GMT.

⁵⁰ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 10 juni 2014, kenmerk 38544-122172-GMT.

⁵¹ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 10 juni 2014, kenmerk 38544-122172-GMT.

never ever quit!

betreft de geneesmiddelen in het pakket kunnen blijven als een goed prijsarrangement met de fabrikant kon worden overeengekomen.⁵²

Het Zorginstituut geeft in juni 2014 aan dat het instituut vanaf dat moment bij een negatief oordeel over de opname in het pakket ook advies zal geven of de behandeling in aanmerking komt voor voorwaardelijke toelating.⁵³ Het Zorginstituut selecteert behandelingen voor voorwaardelijke toelating op grond van primaire en secundaire criteria. Primaire criteria betreffen de geschiktheid van het onderwerp voor en de haalbaarheid van een succesvolle voorwaardelijke toelating. Als een van deze criteria niet positief kan worden beantwoord, is de behandeling niet geschikt voor voorwaardelijke toelating. De secundaire criteria hebben betrekking op de relevantie van aandoening, interventie en onderzoek, zodat een goede selectie en prioritering gemaakt kan worden.⁵⁴ Hier komt bij dat nog onduidelijk is hoe de effectiviteit van voorwaardelijk toegelaten zorgvormen moet worden bepaald. Nieuwe interventies richten zich immers vaak op specifieke en beperkte patiënten populaties, waardoor het verkrijgen van breed toepasbare onderzoeksresultaten lastig is.⁵⁵ Hiervoor zouden patiëntenregistraties uitkomst kunnen brengen.⁵⁶

Het Zorginstituut en de minister van VWS geven met deze voorwaardelijke toelatingsmogelijkheden ruimte om geneesmiddelen waarvan de effectiviteit ondanks registratie nog niet voldoende vaststaat, toch toe te laten tot het pakket. De vraag is of dit genoeg is. In onderdeel 6 lichten we toe welke discussies hierover zoal spelen, dit ondanks de mogelijkheid tot voorwaardelijke toelating.

Aanspraak niet geregistreerde geneesmiddelen

Bijzonder is dat het Nederlandse zorgstelsel zelfs een afzonderlijke aanspraak geeft op niet-geregistreerde geneesmiddelen. Geneesmiddelen dus waar de effectiviteit en veiligheid nog niet (volledig) van zijn vastgesteld. Artikel 40, eerste en tweede lid, van de Geneesmiddelenwet verbieden de handel in en levering van niet-geregistreerde geneesmiddelen. Het derde lid, onderdelen a en c van dit artikel, luidt als volgt. Een verbod, als bedoeld in het eerste en tweede lid, is niet van toepassing:

A 'op geneesmiddelen die door of in opdracht van een apotheker of een huisarts als bedoeld in artikel 61, eerste lid, onder

B, in diens apotheek op kleine schaal zijn bereid en ter hand worden gesteld';

C op geneesmiddelen die, na vooraf verkregen toestemming, door het Staatstoezicht op de volksgezondheid, en overeenkomstig bij ministeriële regeling vast te stellen regels worden afgeleverd naar aanleiding van een bestelling op initiatief van een arts, die bestemd zijn voor het gebruik door individuele patiënten van die arts onder zijn toezicht en die hetzij zijn bereid volgens zijn specificaties, hetzij in een andere lidstaat of een derde land in de

⁵² Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating en financiële arrangementen bij (specialistische) geneesmiddelen, 27 november 2010, kenmerk GMT03142118.

⁵³ Brief van Het Zorginstituut Nederland, Procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 25 juni 2014.

⁵⁴ Brief van het Nederlands Zorginstituut, procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 25 juni 2014, kenmerk 2014071248.

⁵⁵ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Voorwaardelijke toelating tot het basispakket, 10 juni 2014, kenmerk 38544-122172-GMT.

⁵⁶ College voor Zorgverzekeringen, Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg, 2012.

never ever quit!

handel zijn en op zijn verzoek zijn ingevoerd of anderszins binnen het grondgebied van Nederland zijn gebracht.'

Uit voorgaande blijkt dat niet-geregistreerde geneesmiddelen toch voor vergoeding in aanmerking kunnen komen als:

- het rationele farmacotherapie betreft;
het gaat om een geneesmiddel dat in een derde land in de handel is (of is bereid volgens zijn specificaties);
- op verzoek van een arts binnen het grondgebied van Nederland wordt gebracht
- en bestemd is voor een patiënt die aan een ziekte lijdt die niet vaker voorkomt dan 1 op de 150.000 mensen;
- die dit gebruikt onder toezicht van een arts en daar in redelijkheid op is aangewezen.

Dat deze categorie geneesmiddelen nog niet bewezen effectief en veilig is, is voor de wetgever klaarblijkelijk onvoldoende om patiënten de toegang tot deze medicijnen te ontzeggen. Dan moet wel de 'rationele farmacotherapie', zoals hierna beschreven, voldoende aanknopingspunten bieden voor de behandelbeslissing. En dat biedt de betrokken patiënt meer voorwaarden voor een rationele behandeling dan dat geen enkele vorm van beoordeling hoeft plaats te vinden en deze patiënt zelfstandig gaat betalen voor een niet-geregistreerde behandeling.

De aanvaarde definitie van rationele farmacotherapie is een behandeling met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en daarbij het meest economisch is voor zorgverzekeraar en patiënt.⁵⁷ Om te spreken van rationele farmacotherapie gelden voor het Zorginstituut, zoals gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas, de volgende criteria:

- behandeling met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm;
- behandeling waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur;
- behandeling die daarbij het meest economisch is voor zorgverzekeraar en patiënt.

Voor het slagen van een beroep op vergoeding van een geneesmiddel op grond van deze criteria mogen niet meer dan 1 op de 150.000 mensen lijden aan de aandoening waar het om gaat.

Subpopulaties in de rechtspraak

In de rechtspraak is gedefinieerd hoe de patiëntenpopulatie van een aandoening moet worden gekwalificeerd.⁵⁸ Hoewel daarbij doorgaans gekeken wordt naar hoofdpopulaties, kan het ook gaan om een subgroep bij wie de aandoening zich zo anders manifesteert dan gebruikelijk dat we kunnen spreken van een bijzondere subgroep patiënten. In een uitspraak van de Rechtbank Arnhem op 23 april 2007 is bepaald dat bij een refractair multipel myeloom sprake is van een bijzondere patiëntenpopulatie ten opzichte van andere patiënten met multipel myeloom. Dit omdat bij deze subgroep sprake is van een meermalige manifestatie van de aandoening en de patiënt ongevoelig

⁵⁷ Definitie https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/begrippenlijst_rationele_farmacotherapie.asp, zie voor gebruik binnen de rechtspraak onder meer CRvB, 6 juni 2007, 05/7000 ZFW en Rechtbank Arnhem 23 april 2007, AWB 06/3192 ZFW.

⁵⁸ Rechtbank Arnhem, 23 april 2007, AWB 06/3192 ZFW.

never ever quit!

was geworden voor eerder toegepaste behandelmethode. Op grond hiervan stelde de rechtbank dat sprake was van een in Nederland zelden voorkomende aandoening. De rechtbank stelde als aanvullende eis dat de patiëntenpopulatie dusdanig klein is, dat voor de fabrikant of importeur registratie van het betreffende geneesmiddel voor de Nederlandse markt niet loont. Dat het geneesmiddel al elders geregistreerd was, was voor de rechtbank ook een aanwijzing dat sprake kon zijn van rationele farmacotherapie.⁵⁹

Kortom: de Nederlandse wetgever lijkt zelf al de nodige nuancering te hebben aangebracht in de strikte benadering dat het bewijs (evidence) voor de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel alleen maar zou kunnen blijken uit hoogwaardig onderzoek.

Off label/rationele farmacotherapie

Artikel 68, lid 1, van de Geneesmiddelenwet schrijft voor dat buiten de indicaties die het CBG geregistreerd heeft, het 'off label' voorschrijven van geneesmiddelen alleen is toegestaan als de beroepsgroep daar protocollen of standaarden voor heeft ontwikkeld. Als deze protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg noodzakelijk tussen de behandelend arts en apotheker. Hieruit blijkt dat het off label voorschrijven van geneesmiddelen in Nederland wettelijk is toegestaan. *De wetgever erkent hiermee dat geneesmiddelen kunnen worden ingezet, terwijl de effectiviteit en veiligheid van dit geneesmiddel voor de specifieke indicatie niet wetenschappelijk op het hoogste niveau is of zal worden onderzocht.*

Het Zorginstituut beoordeelde de afgelopen jaren van veel off-label-indicaties van geregistreerde geneesmiddelen of ze wel of niet tot het verzekerde pakket behoorden. Het Zorginstituut keek daarbij conform de wetgeving steeds of sprake was van 'rationele farmacotherapie' en liet de strikte eis los van bewezen effectiviteit en veiligheid in randomized controlled trials (RCT's), zeker als het om zeer geringe patiënten populaties ging. Zo voegde het Zorginstituut infliximab toe aan het zorgpakket voor de niet-geregistreerde indicatie sarcoïdose. Acht case-reports waren voldoende om het Zorginstituut tot die beslissing te brengen.⁶⁰

Bij kleinere patiënten populaties brengt het Zorginstituut zelf ook duidelijk een nuancering aan in de vereiste niveaus van bewijsvoering. Dat bevestigt het Zorginstituut in zijn eigen beleidsdocumenten in de beschrijving van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut vindt dat het positief kan beslissen op grond van een lager niveau van bewijsvoering, als:

- het gaat om interventies waarbij het onethisch is om (gerandomiseerd) onderzoek toe te passen of blinding niet mogelijk is;
- het een indicatiegroep betreft met een zeer lage prevalentie (zeldzame aandoening);
- het starten van een gerandomiseerde trial achterhaald is omdat de interventie al is ingeburgerd of als in het verleden weliswaar geen gerandomiseerd onderzoek heeft plaatsgevonden maar internationaal wel

⁵⁹ Rechtbank Arnhem, 23 april 2007, AWB 06/3192 ZFW.

⁶⁰ Rapport Commissie Farmaceutische Hulp, rapport 27068945 d.d. 26 november 2007 inzake infliximab bij therapieresistente sarcoïdose.

consensus bestaat over de effectiviteit.⁶¹

De Sluis

In juli 2015 heeft de Minister van VWS een gedeeltelijk einde gemaakt aan het systeem van open instroom in het pakket voor intramuraal gebruikte geneesmiddelen voor zover die tot de stand van de wetenschap en praktijk behoren.

Ingevolge artikel 11 van de Zorgverzekeringswet en artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering kunnen bij ministeriële regeling vormen van zorg worden uitgezonderd van het basispakket. Dat gebeurt via artikel 2.1 van de Regeling zorgverzekering. De Minister heeft, door hier gebruik van te maken, in juli 2015 voor de eerste keer een geneesmiddel dat anders automatisch tot het verzekerde pakket zou behoren en voor patiënten toegankelijk zou zijn, in de zogenoemde 'pakketsluis' of 'sluis' geplaatst. Pas nadat passende maatregelen en/of afspraken voor een betaalbare en doelmatige opname in het pakket werden gerealiseerd is het geneesmiddel alsnog in het pakket opgenomen en voor patiënten toegankelijk geworden.

Sinds juli 2015 zijn verschillende specialistische geneesmiddelen in de sluis geplaatst en, na een financieel arrangement met de overheid, (tijdelijk) weer uit de sluis gehaald. De Sluis is een antwoord van de Minister van VWS op de introductie van geneesmiddelen met steeds hogere prijzen (zie hierna). Als geneesmiddelen te duur zijn in de ogen van de Minister (of het Zorginstituut) kan besloten worden dat ze niet automatisch in het pakket instromen en dat dus eerst betere (prijz)afspraken gemaakt moeten worden.

Zorgverzekeraars

In een brief van 9 oktober 2015 heeft de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer laten weten dat hoewel zorgverzekeraars in eerste instantie zelf op grond van de wettelijke kaders de inhoud en omvang van het pakket vaststellen, de uniformiteit van het verzekerd pakket kan vergen dat de 'stand van de wetenschap en praktijk' in gezamenlijk overleg tussen zorgverzekeraars onderling en indien nodig met zorgverleners en patiëntenorganisaties wordt uitgelegd⁶². Hoewel dit in beginsel gaat om de beoordeling van magistrale bereidingen, geeft dit ook aan dat de Minister aan zorgverzekeraars veel vrijheid geeft om zelf beoordelingen uit te voeren ten aanzien van de therapeutische waarde van geneesmiddelen. Dat gebeurt inmiddels ook in de samenwerking tussen zorgverzekeraars.

⁶¹ College voor Zorgverzekeringen, Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk, 2007, p. 18 e.v.

⁶² Kamerstukken II, 2015-2016, 29689, nr. 660

V. Problematiek

Kleine patiënten populaties

Klinische onderzoeken worden kleiner doordat specifieke geneesmiddelen moeten worden getest op patiënten van specifieke subgroepen van een aandoening. Dit wordt algemeen gezien als een onomkeerbare trend.⁶³ Ziektes worden tegenwoordig opgedeeld in subtypen. Dit heeft tot gevolg dat geneesmiddelenonderzoek steeds meer verschuift naar het onderzoeken van 'weesgeneesmiddelen'.⁶⁴

Daarnaast stellen de autoriteiten steeds strengere eisen aan de toegevoegde waarde van een geneesmiddel. Door patiënten strikt te selecteren op basis van symptomen, genetisch profiel, biomarkers of andere criteria, kan worden verwacht dat juist deze geselecteerde groep disproportioneel voordeel zal hebben van een geneesmiddel. Daarmee wordt de kans groter dat uitsluitend deze groep uiteindelijk voor vergoeding in aanmerking komt. Het is niet altijd mogelijk om voor geneesmiddelen grote gerandomiseerde klinische onderzoeken te organiseren, bijvoorbeeld omdat de patiëntenpopulatie hiervoor niet groot genoeg is of omdat de populatie te heterogeen is.⁶⁵ Zeker bij zeldzame aandoeningen zijn studies moeilijk uitvoerbaar.

Afhankelijk van de aard van de aandoening, gelden 'open protocol, open label, historical control, crossover trials, or withdrawal design trials, or surrogate endpoints' als alternatief.⁶⁶ Mensen uit het veld zien hierin de mogelijkheid om binnen kleine patiënten populaties toch onderzoek te doen, waarbij na registratie registers worden opgezet en observationele studies worden ingesteld om veilig gebruik van het betreffende geneesmiddel mogelijk te maken.⁶⁷ Bij sommige subpopulaties kan dit de enige manier zijn om de effectiviteit van een geneesmiddel aan te tonen.⁶⁸

Voor kleine patiënten populaties met een hoge ziektelast is het verrichten van een fase-3-onderzoek vaak niet mogelijk. Vanuit Europa is registratie met een speciale status mogelijk. Het gaat dan om:

- 'conditional approval', een voorwaardelijke goedkeuring voor geneesmiddelen die veelbelovend zijn en waarvan binnen afzienbare tijd aanvullende klinische gegevens over de werking worden verwacht;
- 'exceptional circumstances', buitengewone omstandigheden waarbij de gegevens voor volledige onderbouwing voor de veiligheid en effectiviteit ontbreken;
- 'orphan drugs' oftewel 'weesgeneesmiddelen'.⁶⁹

⁶³ H. Maassen, 'Kankeronderzoek staat voor tweesprong', Medisch Contact, 2013-20, p. 1051.

⁶⁴ H. Maassen, 'Kankeronderzoek staat voor tweesprong', Medisch Contact, 2013-20, p. 1051.

⁶⁵ C.H. Evans, S.T. Iltad (red), Small clinical trials. Issues and challenges, National Academy press 2001., p. 2-3.

⁶⁶ M.E. Haffner, 'Designing clinical trials to study rare disease treatment', in: Drug Information Journal, vol. 32, 1998, p. 958.

⁶⁷ Toespraak P. Brown Stafford, president clinical development Quintiles before the Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Health Hearing on "21st Century Cures: modernizing Clinical trials", 9 juli 2014, p. 15. Via: <http://democrats.energycommerce.house.gov/sites/default/files/documents/Testimony-Stafford-HE-21st-Century-Cures-Modernizing-Clinical-Trials-2014-7-9.pdf>.

⁶⁸ M.R. Gold, J.E. Siegel, L.B. Russell (e.a.) (red.), Cost-effectiveness in health and medicine, Oxford University Press: 1996, p. 148.

⁶⁹ College voor Zorgverzekeringen, Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering, 2010, p. 7-8.

never ever quit!

Hierbij wordt dan genoegen genomen met een wetenschappelijke onderbouwing van lager niveau.⁷⁰

Hoewel bij off-label-toepassingen en bij niet-geregistreerde geneesmiddelen bij de pakketbeoordelingen al ruimte bestaat voor nuance in de bewijseisen voor effectiviteit en veiligheid (zoals we in de eerdere hoofdstukken lazen), wordt deze soepelheid nog niet standaard toegepast bij innovaties die om uiteenlopende, maar valide, redenen een probleem met hun bewijsvoering hebben.

Problemen met fase-III-onderzoeken

Zelfs als er voldoende deelnemers zijn voor fase III-onderzoeken, kunnen nog aanzienlijke verschillen bestaan in de samenstelling van de onderzoekspopulatie en de daadwerkelijke latere gebruikerspopulatie.⁷¹ Bijvoorbeeld op het gebied van leeftijd, vrouwelijk of mannelijk geslacht en bepaalde co-morbiditeit. Ook kunnen in de geneesmiddelenonderzoeken bepaalde etnische groepen ondervertegenwoordigd zijn.⁷² Deze factoren beïnvloeden het verloop en het risico van een aandoening, maar ook de effectiviteit en het risico van een geneesmiddel.⁷³

‘Een huisarts moet zich realiseren dat het verschil in effect bij nieuwe geneesmiddelen niet of nauwelijks is onderzocht. Dit is de paradox van het gerandomiseerde onderzoek: het is de beste methode om de werkzaamheid van een behandeling vast te stellen, maar geeft geen uitsluitel over de effecten bij de individuele patiënt.’⁷⁴

Klinisch bewijs hoeft niet per definitie toepasbaar te zijn op de patiënt in de behandelkamer, ook al heeft deze dezelfde aandoening. Daarvoor is het van belang om te weten ‘wat de in- en exclusiecriteria waren, wat de ernst van de symptomen was en of de patiënten al eerder met geneesmiddelen waren behandeld’.⁷⁵ Daarnaast blijkt soms achteraf dat patiëntengroepen niet homogeen genoeg waren. Dat leidt tot ernstige devaluatie van het uitgevoerde onderzoek.

Een voorbeeld hiervan is het gebruik van blaasspoelvloeistoffen bij patiënten met interstitiële cystitis (IC). Voor deze ziekte is geen genezende behandeling beschikbaar. Het gebruik van blaasspoelvloeistoffen wordt binnenkort in de behandelrichtlijnen in Nederland opgenomen, maar er bestaat in de urologische beroepsgroep al langer een breed gedragen consensus. Uit diverse (kleinere) internationale klinische studies blijkt dat bewijs ruimschoots voor de werking van blaasspoelvloeistoffen

⁷⁰ College voor Zorgverzekeringen, Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering, 2010, p. 7-8.

⁷¹ G. van der Werf, N.F. Wieringa, P. Dening (e.a.), ‘Patiënten in geneesmiddelenonderzoek verschillen van latere gebruikers’, Huisarts en wetenschap, 2003-13, paginanummer onbekend vanwege digitale raadpleging.

⁷² G. van der Werf, N.F. Wieringa, P. Dening (e.a.), ‘Patiënten in geneesmiddelenonderzoek verschillen van latere gebruikers’, Huisarts en wetenschap, 2003-13, paginanummer onbekend vanwege digitale raadpleging.

⁷³ G. van der Werf, N.F. Wieringa, P. Dening (e.a.), ‘Patiënten in geneesmiddelenonderzoek verschillen van latere gebruikers’, Huisarts en wetenschap, 2003-13, paginanummer onbekend vanwege digitale raadpleging.

⁷⁴ G. van der Werf, N.F. Wieringa, P. Dening (e.a.), ‘Patiënten in geneesmiddelenonderzoek verschillen van latere gebruikers’, Huisarts en wetenschap, 2003-13, paginanummer onbekend vanwege digitale raadpleging.

⁷⁵ J. Schuling & W.G.M. Toenders, ‘Evidence based medicine: betekenis voor de farmacotherapie’, Geneesmiddelenbulletin 1999-33, nr. 7, paginanummer onbekend vanwege digitale raadpleging.

never ever quit!

bij een deel van de patiënten met interstitiële cystitis aanwezig is, maar de uitgevoerde random controlled trials (RTC's) houden geen rekening met de inhomogeniteit. De resultaten laten daarom geen effectiviteit zien. Het Zorginstituut meent daarom dat in de literatuur de behandeling met onvoldoende methodologische kwaliteit is onderbouwd en aanvaardt de consensus onder de beroepsgroep niet; het instituut achtte dit ook irrelevant omdat de beslissing van pakketopname slechts afhankelijk zou zijn van de vraag of de behandeling evidence based is.⁷⁶

Deze problemen hangen nauw samen met de interpretatie van evidence based medicine. De definitie van evidence based medicine is veranderd. De gerandomiseerde onderzoeken en meta-analyses zijn 'overgewaardeerd geraakt'.⁷⁷ Ook wordt het relatieve risico soms verkeerd geïnterpreteerd.⁷⁸

'All RCT's do is show that what you're dealing with is not snake oil,'[...] 'They don't tell you the critical information you need, which is which patients are going to benefit from the treatment.'⁷⁹

Soms is de informatie van klinische studies niet relevant omdat patiënten worden uitgesloten van deelname vanwege hun specifieke situatie, ook al lijden zij wel aan de te onderzoeken aandoening. Een voorbeeld hiervan zijn kankerpatiënten met uitzaaiingen. Zij worden vaak uitgesloten van deelname aan klinische studies.⁸⁰ Juist patiënten met een ernstige of levensbedreigende aandoening – zeker wanneer alternatieven ontbreken – zijn soms bereid om meer onzekerheden te accepteren als de behandeling een kans biedt op relevante verbetering.⁸¹

Epidemiologisch onderzoek dat twee behandelingen vergelijkt, bewijst slechts dat de ene behandeling vaker kans op genezing biedt dan de andere behandeling. De vraag welke behandeling beter is voor een bepaalde patiënt, wordt vaak maar beperkt beantwoord. Epidemiologisch onderzoek gaat over het gemiddelde van groepen patiënten in een trial. Dit is niet een gedefinieerde patiënt in de spreekkamer. Dit komt door de strikte inclusiecriteria van trials, die veel patiënten met de onderzochte aandoening uitsluiten van deelname.⁸² *De testpopulatie is in de regel dus afwijkend van de daadwerkelijke patiëntenpopulatie.*

Daarnaast is het mogelijk dat patiënten in een controlegroep belanden en behandeld worden met een bestaande therapie. Dan kunnen ze bijvoorbeeld behandeld worden met een geneesmiddel waarvan al bekend is dat dit geen of slechts een geringe meerwaarde heeft. Misschien wordt van dit middel tijdens het onderzoek een

⁷⁶ Rechtbank Amsterdam, 19 november 2011, C-12-55439 – HA ZA 14-169.

⁷⁷ M. van Maaren, 'Internist dr. Julius Roos: De betekenis van Evidence Based Medicine is geperverteerd geraakt', via: <http://www.infowebweistra.eu/interview-roos.htm>.

⁷⁸ M. van Maaren, 'Internist dr. Julius Roos: De betekenis van Evidence Based Medicine is geperverteerd geraakt', via: <http://www.infowebweistra.eu/interview-roos.htm>.

⁷⁹ R.A. Clay, 'More than one way to measure', Monitor on psychology, 2010-8, p. 52.

⁸⁰ Auteur onbekend, 'De dilemma's zijn vaak pijnlijk en lastig' Hobbels op de weg van microscoop tot pilletje onder de tong', in: Nefarma, 2014-2, p. 7.

⁸¹ Toespraak voor het subcommittee on Health van het Huis van Afgevaardigden door J. Woodcock, director Center for Food Evaluation and Research, FDA op 11 juli 2014, via: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm404647.htm>.

⁸² Y.M. Smulders, Hoeso, bewijs? (Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Algemene Inwendige Geneeskunde aan de faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam/ VU Medisch Centrum op 11 juni 2008, 2008, p. 8, 12-13.

never ever quit!

afwijkende dosering gebruikt.⁸³ Patiënten en beroepsbeoefenaren beschouwen de barrières voor deelname aan een onderzoek als een groot probleem.⁸⁴ Bovendien zijn ook de uitkomsten van trials niet per definitie juist. Prof. Smulders, hoogleraar algemene inwendige geneeskunde, stelde in zijn oratie in 2008 over grote trials: 'Grote trials met significante uitkomsten hebben gemiddeld slechts 85% kans om waar te zijn. De meta-analyse, zeg maar de optelsom van meerdere grote trials, is niet beter. En dat terwijl juist meta-analyses als de hoogste graad van bewijs worden gezien als het gaat om evidence based medicine.'⁸⁵

Subpopulaties

Soms gaat de wetenschap zo snel dat gedurende lopende onderzoeken nieuwe informatie over de oorzaak en aard van een aandoening beschikbaar komt. Bij de opzet van het onderzoek is daar dan nog geen rekening mee gehouden. Achteraf kunnen we door middel van retrospectieve analyses inzichtelijk maken bij welke subpopulatie het middel effectief is en bij welke niet. Statistisch worden dergelijke analyses niet overtuigend geacht⁸⁶. In de praktijk staan behandelaars minder afwijzend tegenover dergelijke analyses. Het lijkt goed om na te gaan hoe deze retrospectieve analyses kunnen worden toegepast bij het in de toekomst toelaten van geneesmiddelen, want hiervoor hebben deze analyses wel degelijk waarde.

In april 2015 luidden vier artsen van het Wilhelmina Kinderziekenhuis (waaronder drie hoogleraren) de noodklok over off-label-gebruik van geneesmiddelen bij kinderen, omdat 70 procent van de geneesmiddelen voor de betreffende aandoening bij deze kinderen niet officieel is geregistreerd. Ook trokken zij aan de bel voor de medicatie voor zeldzame ziekten.⁸⁷ Zij noemden als voorbeeld ivacaftor (Kalydeco[®]), een geneesmiddel dat werkt op het CFTR-gen bij taaislijmziekte. Ivacaftor werkt op meerdere mutatievarianten van dit CFTR-gen. In Nederland wordt het geneesmiddel alleen vergoed voor de mutatie waarvoor het oorspronkelijke geneesmiddelenonderzoek is verricht. Ivacaftor werkt echter voor meer mutaties dan die waarnaar onderzoek is verricht. Voor deze patiënten is het geneesmiddel niet goedgekeurd, daarom wordt de behandeling voor hen niet vergoed. Dit ondanks dat de gezondheidstoestand opmerkelijk verbetert bij patiënten die dit middel gebruiken. Ook de artsen van het Wilhelmina Kinderziekenhuis beschrijven deze verbeteringen.

In december 2012 bepaalt de Hoge Raad dat bijzondere omstandigheden die niet door de wetgever zijn afgewogen, kunnen leiden tot een aanspraak op niet-verzekerde zorg. Het betreft een zaak van een minderjarige patiënt met een aandoening waar geen andere oplossing meer voor is (unmet medical need). De patiënt behoort tot een subpopulatie waarvoor het betreffende geneesmiddel niet was onderzocht of geregistreerd. Om aanspraak te kunnen maken op niet-verzekerde zorg, stelde de Hoge Raad wel aanvullende eisen:

⁸³ J. Nowinski, 'The problem with randomized clinical trials for medical research', in: Huffington post, 10 augustus 2010.

⁸⁴ Auteur onbekend, 'Experts discuss the current state of cancer clinical trials', HemOnc Today, 25 mei 2010, via: <http://www.healio.com/hematology-oncology/practice-management/news/print/hemonc-today/%7B8865f086-ae71-4bd2-bcf6-9b34472036da%7D/experts-discuss-the-current-state-of-cancer-clinical-trials>

⁸⁵ Y.M. Smulders, Hoezo, bewijs? (Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Algemene Inwendige Geneeskunde aan de faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam/ VU Medisch Centrum op 11 juni, 2008, p. 11.

⁸⁶ R. Wang, S.W. Lagakos, J.H. Ware, 'Statistics in medicine – reporting of subgroup analyses in clinical trials', N ENGL J MED 357;21. s

⁸⁷ H. Clevers, K. van der Ent & E. Nieuwenhuis (e.a.), 'ook onbewezen medicijn verdient soms vergoeding', NRC 7 april 2015.

never ever quit!

- de kosten zijn zo hoog dat de verzekerde deze niet zelf kan opbrengen
- alternatieven ontbreken;
- de zorg of het geneesmiddel is noodzakelijk omdat de medische toestand levensbedreigend is of leidt tot ernstig lijden;
- aan te nemen valt dat de zorg of het geneesmiddel – mede vanwege zijn werkzaamheid, noodzakelijkheid en doelmatigheid – in aanmerking komt of zal komen voor opname in het pakket.⁸⁸

Internationale stand van de wetenschap en praktijk

In de uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Unie inzake 'Smits en Peerboom' wordt het begrip 'in de kring der beroepsgenoten gebruikelijk' gedefinieerd. Het gaat hier niet om wat in de relevante beroepsgroep binnen Nederland gebruikelijk is, maar wat op basis van de internationale medische wetenschap en de internationaal aanvaarde norm als gebruikelijk wordt gezien. De Nederlandse wetgever heeft het begrip 'stand der wetenschap' overgenomen en aangevuld.

'Met het hanteren van het begrip «stand der wetenschap» wordt voldaan aan deze voorwaarde van het Hof. Het begrip «stand der wetenschap» kan immers slechts internationaal worden uitgelegd. Het criterium is ruimer dan het door het Hof gehanteerde criterium. In de eerste plaats is eraan toegevoegd «en praktijk». Deze toevoeging is noodzakelijk omdat het pakket anders versmald zou zijn tot enkel evidence based medicine. Slechts een klein deel van het medisch arsenaal voldoet daaraan. Verder is eraan toegevoegd «door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten». Deze toevoeging is noodzakelijk omdat deze bepaling nu betrekking heeft op alle zorgvormen en dus ook op de zorg en diensten die minder of geen wetenschappelijke status hebben of behoeven (bijvoorbeeld het zittend vervoer)."⁸⁹

Er zijn ook gevallen waarin wel degelijk een algemeen aanvaardbaar niveau van evidence bestaat, maar waarbij om andere redenen een patiënt toch geen toegang tot het geneesmiddel heeft. We denken bijvoorbeeld aan het geneesmiddel cetuximab (Erbix[®]), dat is geïndiceerd voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom bij patiënten bij wie de tumorcellen een 'wild' (niet gemuteerd) type gen bevatten dat 'KRAS' wordt genoemd. De standaardbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR-remmers heeft geen effect bij patiënten met een KRAS-mutatie. Cetuximab heeft bij deze patiënten wel effect. De commissie BOM van de NVMO keek in haar advies over cetuximab naar een vergelijking van cetuximab met een in Nederland gangbare behandeling. De aandoening waar we het hier over hebben, wordt in Nederland behandeld met chemotherapie in combinatie met bevacizumab, terwijl de internationale standaardbehandeling bestaat uit alleen chemotherapie. Hoewel een dergelijk advies volledig kan overeenstemmen met de in Nederland geldende standaard, is het voldoen aan deze Nederlandse standaard niet doorslaggevend voor een beroep op 'wettelijke aanspraak'. Het criterium voor de wettelijke aanspraak is dat de behandeling overeenkomt met de internationale stand van de wetenschap en praktijk. Alleen als sprake is van zorg volgens de internationale stand van wetenschap en praktijk

⁸⁸ Hoge Raad, 19 december 2014, NJB 2015/97, r.o. 3.6.3.

⁸⁹ Nota van Toelichting bij het Besluit zorgverzekering, Stb. 2005, 389.

bestaat wettelijk gezien een aanspraak voor de patiënt – zelfs als deze behandeling in Nederland niet beschikbaar of gebruikelijk is.

In de praktijk lijkt nog wel eens voorbij te worden gegaan aan dit standpunt. Mogelijk leidt dit tot een te beperkte aanspraak van patiënten op een behandeling in Nederland. Een afwijkende nationale behandelmethodede mag niet betekenen dat patiënten in Nederland geen toegang meer hebben tot de ‘internationale’ - als stand van de wetenschap en praktijk beschouwde - behandelmethodede. Daarnaast zijn er ook nog voorbeelden van situaties waarin juist geen of amper evidence vereist is geweest.

Bij maculadegeneratie gaat het zicht van een patiënt achteruit door vaatlekkage uit de nieuwe bloedvaten onder het netvlies. Dit leidt tot een wildgroei van bloedvaatjes. Zonder behandeling is een patiënt binnen twee à drie jaar het zicht in het aangetaste oog volledig kwijt. Door bevacizumab (Avastin[®]) of ranibizumab (Lucentis[®]) toe te dienen, kan de aandoening zich stabiliseren. Bevacizumab is van oorsprong een anti-tumormiddel dat off label werd ingezet bij maculadegeneratie, maar hier niet voor is geregistreerd. Er is nooit een gerandomiseerde, dubbelblinde vergelijkende studie gedaan naar de werking van bevacizumab voor maculadegeneratie.⁹⁰

De meest recente richtlijn van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) benoemt een intra-vitreale injectie met bevacizumab als voorkeursbehandeling voor patiënten met exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Bevacizumab was in gebruik aanzienlijk goedkoper dan ranibizumab, doordat bevacizumab was opgenomen in de NZa-beleidsregel dure geneesmiddelen en hiervoor dus aanvullend budget boven op de DBC werd verkregen. Ranibizumab was echter wel geregistreerd voor natte maculadegeneratie. Als het gebruik van een geneesmiddel een aanzienlijke kostenverzwaring oplevert, lijkt zwaarder bewijs nodig om de effectiviteit aan te tonen. De mate van evidence wordt dan niet gestuurd door de eisen aan veiligheid en werkzaamheid, maar door de invloed die het geneesmiddel heeft op het budget. En wordt wel op de juiste wijze naar de kosten gekeken? Worden de ‘opbrengsten’ van het middel wel meegenomen in de totale kostenafweging?

Veiligheid

Het voorgaande betekent niet dat de patiëntveiligheid niet van belang is. Juist het tegenovergestelde geldt. Maar de voorbeelden tonen wel aan dat in de praktijk nu soms al wordt afgeweken van de gewenste mate van evidence, bijvoorbeeld als de behandeling bewijsbaar effectief is (bijvoorbeeld bij bevacizumab). Ook is het mogelijk om via een compassionate-use-programma toegang te krijgen tot een geneesmiddel dat nog onderzocht wordt. *Dat een onderzoeksgeneesmiddel wordt verstrekt buiten het onderzoek om, betekent nadrukkelijk niet dat er geen acht wordt geslagen op veiligheid.*

Daarnaast gaat het ook om toegang tot geneesmiddelen die bijvoorbeeld in de Verenigde Staten al geregistreerd zijn. Geneesmiddelen dus die in Amerika het predicaat ‘veilig’ hebben gekregen. De FDA, de U.S. Food and Drug Administration, heeft er dan al een oordeel over geveld. Vervolgens wordt alsnog een trial opgezet om de nieuwe behandeling te vergelijken met de Europese standaardbehandeling of wordt alsnog een lang en tijdrovend registratieproces in gang gezet. Dit betekent echter niet dat het geneesmiddel onveilig zou zijn. Ook binnen

⁹⁰ G.R.J. de Groot, Avastin en Lucentis. Off-label gebruik versus geregistreerde indicatie, 2008, p. 12.

Europa doen zich verschillen voor. Zo is bijvoorbeeld nimorazole in Scandinavië op de markt, maar niet in Nederland. Een Nederlandse patiënt heeft daarmee geen toegang tot een geneesmiddel dat elders al veilig en effectief is bevonden.

VI Mogelijkheden voor meer flexibiliteit

Ook in Nederland zijn er mogelijkheden voor meer flexibiliteit, met behoud van veiligheid en kwaliteit. De praktijk en het wettelijk stelsel in Nederland voor de toelating van geneesmiddelen (registratie), de opname in het pakket en de opname in richtlijnen bieden mogelijkheden om patiënten toegang te geven tot geneesmiddelen die nog in een fase van onderzoek zitten. De tijd is rijp om te kijken op welke onderdelen in het beoordelingstraject ingegrepen zou kunnen worden om deze categorie geneesmiddelen op een verantwoorde wijze eerder toegankelijk te maken voor ernstig zieke patiënten voor wie geen andere oplossing meer beschikbaar is.

We kunnen bijvoorbeeld ingrijpen in de overgang tussen de fases in het geneesmiddelenonderzoek. Het einde van een fase vereist altijd een analyse van de voltooide fase en een afweging of een geneesmiddel veilig en effectief genoeg is om in aanmerking te komen voor onderzoek in de volgende fase. Op deze momenten kunnen we ook beoordelen of we voor beperkte groepen patiënten de toegang sneller kunnen realiseren. En als dat niet mogelijk is, kunnen we kijken of we het geneesmiddel in het algemeen versneld toegankelijk kunnen maken. Op dit punt kunnen we beoordelen of er sprake is van een situatie:

- die valt onder de hiervoor besproken aanspraak op niet geregistreerde geneesmiddelen;
- waarin sprake is van rationele farmacotherapie (waarbij we de uitgevoerde toets inzichtelijk kunnen maken).

Deze optie blijft overigens in alle fases tot aan registratie gelden. Voorts vinden wij het belangrijk om op dit moment (en ook elke keer later in het proces) na te gaan of deze situatie valt onder de criteria die de Hoge Raad in december 2014 heeft gedefinieerd, waarin patiënten met een 'unmet medical need' onder bijzondere omstandigheden toch recht hebben op een vergoeding van zorg die niet tot het pakket behoort.

Iedereen ziet het belang van klinische gerandomiseerde trials. Toch is het niet nodig om alleen maar uit te gaan van deze manier van wetenschappelijk onderzoek. Naast de grote trials kunnen ook kleinschalige en andere onderzoeken worden gehouden. Veel patiënten vallen immers niet in de onderzoekspopulatie van de grote klinische gerandomiseerde trials. Denk bijvoorbeeld aan patiënten die uitgesloten worden van het onderzoek, omdat ze niet het goede geslacht hebben, of niet de vereiste leeftijd of vanwege uitzaaiingen niet terechtkunnen in een compassionate use programma. *Wij stellen voor de onderzoeksgroepen minder homogeen te maken of gelijktijdig meerdere patiëntengroepen te onderzoeken.* Zo voorkomen we dat we opeenvolgende onderzoeken naar hetzelfde geneesmiddel moeten houden.

Op dat moment kunnen we ook bekijken of voor patiëntengroepen waarvan we al op voorhand weten dat ze te klein zijn om onderzoek in te verrichten, tot een soort 'pre-voorlopige toelating' kunnen komen. *Zo kunnen we bij patiënten met een unmet medical need (via een register) alsnog geneesmiddelen beschikbaar stellen.*

never ever quit!

Tijdens fase III in het geneesmiddelenonderzoek kunnen we bepalen welke patiënten in aanmerking komen voor compassionate use programma's. De eisen hiervoor zijn vaak zeer strikt, waardoor ook voor deze compassionate use programma's veel patiënten worden uitgesloten. Patiënten die veel baat zouden kunnen hebben bij dat geneesmiddel. *Wij vinden dat deze strikte voorwaarden verruimd moeten worden.* Overleg met de industrie over verruiming van dit soort programma's is noodzakelijk.

Na afronding van fase III is voor het geneesmiddel in principe het predicaat 'veilig' afgegeven. Toch gaat er nog veel tijd overheen voordat daadwerkelijk een besluit valt over de veiligheid en effectiviteit. Ook hier kunnen we iets betekenen voor patiënten die deze geneesmiddelen zo hard nodig hebben. Gewoon door samen de tijd te bekorten tussen het moment dat fase III is afgerond en het middel daadwerkelijk voor patiënten beschikbaar komt. *Hetzelfde geldt als een registratie al wel in andere Europese landen (dus niet op Europees niveau) rond is.* Juist in deze omstandigheden begrijpen wij niet waarom de Nederlandse eisen voor vergelijkend onderzoek met de Nederlandse standaardbehandeling nog in stand moeten worden gehouden.

Ook bij het opzetten van het onderzoekstraject is soms ruimte om te versnellen. Als met het geneesmiddel al goede resultaten zijn geboekt bij personen van het andere geslacht of een andere leeftijd, dan staat veel over de werkzaamheid van het middel al vast. Het lijkt ons een mooie reden om het benodigde onderzoek te verkorten, zonder dat we daarbij de veiligheid verminderen. Deze veiligheid is immers al goed onderzocht in eerdere onderzoeken. Dit geldt ook voor een geneesmiddel waarvan bekend is dat het werkt bij een bepaalde mutatie bij andere aandoeningen, maar voor de mutatie bij de te onderzoeken aandoening nog niet geregistreerd is. Een eenduidig standpunt vanuit de beroepsgroep draagt hieraan bij.

Dit betekent allemaal niet dat bij elk geneesmiddel alle mogelijkheden ingezet moeten worden. *De veiligheid van patiënten staat voorop, maar steeds is het de patiënt die, geïnformeerd, het besluit neemt het experimentele medicijn wel of niet toegediend te krijgen.* Elke keer moet zorgvuldig beoordeeld worden voor welke patiëntengroep en bij welk geneesmiddel we welke optie voorleggen aan de patiënt.

Er moet wat ons betreft dringend een discussie losbarsten over de opties die we in deze standaardbepaling hebben beschreven. En laten we alle opties die we daarnaast nog kunnen bedenken, vooral niet buiten beschouwing laten. Wat de uitkomst van de discussie ook wordt, we moeten waarborgen vaststellen die de patiënten in alle gevallen beschermen. We denken aan de mate waarin de behandelend arts van een patiënt betrokken is, aan de informed-consent vorm en aan het daadwerkelijke akkoord met het voorschrijven van een niet-geregistreerd geneesmiddel buiten een onderzoek. De nieuwe mogelijkheden zullen ook zorgvuldig moeten worden ingepast in de wetgeving voor medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. *Patiënten voor wie geen andere oplossing is voor hun ziekte, moeten zo snel mogelijk toegang hebben tot innovatieve geneesmiddelen.* Als we deze discussie niet voeren, belemmert dit voor verschillende patiëntengroepen de toegang tot deze geneesmiddelen. Patiënten die niet langer kunnen wachten. Dit is voor hen onaanvaardbaar.

never ever quit!

VII. De vergoeding van de medicijnen

De vergoeding van de medicijnen lijdt in de praktijk door de hoge kosten van enkele kankermedicijnen en medicijnen tegen chronische ontstekingsaandoeningen steeds vaker tot vraagtekens en problemen. Na het onderzoekstraject naar de werking en veiligheid van de medicijnen volgt het traject van de registratie, de handelsvergunning en de vergoeding. Niet alleen de hoge kosten, maar ook de werkzaamheid van de medicijnen, leiden tot de vraag of en wanneer de medicijnen vergoed dienen te worden door de zorgverzekeraar.

Inspire2Live is van mening dat medicijnen gegeven dienen te worden aan patiënten die in een uitzichtloze situatie verkeren, direct na fase 2 en dat de werking goed geregistreerd dient te worden. Hier is eerder over geschreven. Vanuit deze gedachte is het logisch en fair dat er na een periode van drie maanden (dit kan nog nader gespecificeerd worden per medicijn) bepaald wordt of het medicijn werkt of niet. Wanneer het werkt wordt de behandeling doorgezet en is het fair dat er voor betaald wordt. Wanneer het medicijn niet werkt wordt de behandeling als vanzelfsprekend gestopt. Afdwongen dient te worden dat alle data die uit de test voortvloeit publiek beschikbaar komt, in tegenstelling tot wat nu het geval is en de data van deze negatief uitgevallen tests niet gedeeld wordt. We zouden het punt van wel of niet betalen in deze situatie verder uit willen werken. Inspire2Live is een voorstander van 'no cure no pay'.

NB! Eigenlijk is deze testperiode een moderne variant van fase 3, maar dan één voor alle patiënten met deze aandoening.

Tevens dienen we kritisch te kijken naar de opzet van het onderzoek, de bewijsvoering, de vraag naar de werking en de veiligheid van het medicijn en de vergoeding hiervan in het kader van personalized medicine. We krijgen steeds vaker te maken met kleine groepen patiënten waarvoor medicijnen en combinaties van medicijnen ingezet worden of zouden moeten worden. Met de gangbare werkwijze is dat niet uit te voeren. Ook hiervoor is de nieuwe opzet, waarbij het nieuwe en innovatieve medicijn of de nieuwe combinatie van medicijnen direct aan de patiënt wordt gegeven en er goed geregistreerd wordt hoe de patiënt door de behandeling gaat, van toepassing te maken. Er is sprake van een verantwoorde behandeling, de patiënt is goed geïnformeerd en er wordt in korte tijd vastgesteld of de behandeling werkt of niet. Vanzelfsprekend geldt ook hier dat werkende medicijnen of combinatie hiervan, vergoed worden en wanneer ze niet werken niet.

VIII. De prijs van de medicijnen

De ontwikkeling van personalized medicine en de problemen voor wat betreft registratie-onderzoek en vergoedingsbeslissingen in de situatie van zeer beperkte patiëntengroepen, leiden mogelijk tot nog hogere prijzen. Er is dan ook een groot belang om juist nu het debat met elkaar aan te gaan om de patstelling te voorkomen die daar uit voort gaat komen en te kiezen voor een andere en meer duurzame aanpak van onderzoek naar werking en veiligheid, de registratie en de vergoeding van (combinaties van) medicijnen.

Voor wat betreft de prijs van de medicijnen heeft er een congres plaatsgevonden op 15 april 2016, georganiseerd door Inspire2Live in samenwerking met Cinderella Therapeutics; '*Affordable Drugs*'. De uitkomst hiervan heeft geleid tot een position paper dat aan de minister van VWS is aangeboden. Het position paper is van commentaar voorzien door Dean Baker (Center for Economy and Policy Research Washington), Lowell Schnipper (Harvard)

never ever quit!

en Lou Garrison (University of Washington Seattle). In dit position paper staat verwoord wat de mening van Inspire2Live en Cinderella Therapeutics is aangaande de prijs van de medicijnen. Hieronder staat de gehele en integrale inhoud van dit position paper.

Inleiding.

Het is u en vele anderen duidelijk dat de prijs van nieuwe medicijnen, met name anti-kanker geneesmiddelen, drastisch omlaag moet. Het model van de industrie; ‘we vragen wat de gek er voor geeft’, of anders gezegd: ‘Wat op grond van het bruto nationaal product nog te dragen is’, moet van tafel. De winsten die worden gemaakt liggen fors hoger dan bij andere industrieën. De industrie heeft winstmarges tot 30%.¹ Gemiddeld wordt er 2 x zo veel uitgegeven aan marketing dan aan innovatie onderzoek en ontwikkeling. Daarbij komt dat naar schatting 85% van basaal onderzoek naar nieuwe (anti-kanker) medicijnen door de belastingbetaler wordt opgebracht (public funding) en niet door de industrie. Om de industrie te dwingen de prijzen te verlagen en ‘service driven’ in plaats van ‘finance driven’ te acteren, is in Europa een centrale en internationale aanpak de route. U en uw collega’s kunnen dit en daarom vragen wij u dit, in het belang van de patiënt. Individuele en niet transparante onderhandelingen tussen de industrie en de individuele ministers van volksgezondheid, ziekenhuisdirecties, apothekers of ziektekostenverzekeraars in de EU, duren te lang en leiden niet tot het gewenste resultaat. De partijen worden tegen elkaar uitgespeeld. Immers; lukt het de industrie niet in het ene land tot een voor haar aandeelhouders aantrekkelijke, maximale prijsstelling te komen, dan vast wel in het volgende. Een ongewenste ontwikkeling waarbij de beschikbaarheid van nieuwe en effectieve medicijnen voor alle inwoners van de EU in gevaar is.

U heeft recent stappen gezet om uw collega’s van de andere lidstaten te mobiliseren om gezamenlijk met de industrie te onderhandelen over de prijzen van geneesmiddelen. Een goed, maar lastig uitvoerbaar initiatief. Daarom zijn op 15 april 2016 in Amsterdam bij De Nederlandsche Bank en in aanwezigheid van uw Directeur Geneesmiddelen, de heer Van Raaij, patient advocates, artsen, economen en andere wetenschappers bij elkaar gekomen en hebben zij zich over de vraag gebogen wat er aan maatregelen genomen dient te worden om de prijzen van medicijnen naar een aanvaardbaar niveau te krijgen. Wij bieden u 3 initiatieven aan.

Initiatief 1: Centrale rol van de EMA (European Medicines Agency) bij het onderhandelen over de prijs van geneesmiddelen met de farmaceutische industrie.

Centraal in dit initiatief staat het koppelen van de registratie van een nieuw geneesmiddel in Europa aan het vaststellen van het prijs-plafond eveneens – in dit voorstel - door de EMA. De missie van de EMA is, onder meer, “To facilitate development and (early) access to medicines “. Het recent door de EMA ontwikkelde PRIME scheme is bedoeld “to enhance support for the development of medicines that target unmet medical needs.” En daar gaat het hier nu precies om. Het voorstel is om onder het dak van de EMA, waarin alle EU lidstaten vertegenwoordigd zijn, naast de verantwoordelijkheid van het registreren van nieuwe medicijnen voor de Europese markt, te komen tot een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Als dit niet wordt bereikt: geen registratie. Met maximale transparantie dient de prijs te worden vastgesteld, op basis van:

- *Hoeveel is uitgegeven aan research om het specifieke medicijn te ontwikkelen? De industrie zal haar boeken moeten openen.*
- *Hoeveel is uitgegeven aan “abandoned drugs “ welke tot de ontwikkeling van het nieuwe medicijn hebben geleid?*
- *Wat zijn de actuele kosten om het medicijn te maken? De industrie zal hierbij over de drempel van “corporate confidentiality“ heen moeten stappen met behoud van een realistische winstmarge, zeker wanneer het gaat om “personalised medicines” in kleinere markten.²*

never ever quit!

Prijsonderhandelingen moeten realistisch, fair en transparant zijn, met de patiënt als belangrijkste aandachtspunt.

Aan de EMA zal een nieuwe afdeling dienen te worden toegevoegd bestaande uit patient advocates, experts op het gebied van gezondheidseconomie en Health Technology Assessment (HTA) en juristen. Deze groep zal in contact met de bestaande EMA afdeling, die op klinisch-wetenschappelijke gronden de registratie van een nieuw medicijn adviseert, tot een daaraan gekoppelde reële prijsstelling dienen te komen in respectvol overleg met de industrie. Dit nieuwe, kansrijke initiatief, dient uit te gaan van de krachtige organisatie die EMA is. Naar onze overtuiging biedt dit model, mede gezien de urgentie van dit Europese probleem, op korte termijn een grote kans van slagen. Als de wil er is, is dit snel te realiseren. We verzoeken u dan ook dit voorstel in te brengen en te verdedigen in het reguliere internationale overleg met uw EU collega's en verder te brengen naar Brussel.

Initiatief 2: Het importeren van generieke geneesmiddelen en ingrediënten uit China/India.

Het is goed mogelijk om de ingrediënten van dure geneesmiddelen in te kopen in het buitenland (denk aan India en China). De apotheker kan vervolgens de medicijnen met de juiste kwaliteit produceren en de oncoloog / hematoloog kan het geneesmiddel aan de patiënt voorschrijven. Wij, Cinderella Therapeutics en Inspire2Live, hebben deze procedure al eens gevolgd voor een borstkanker-patiënte met een BRCA-mutatie, die Olaparib nodig had en dit niet via de officiële weg kreeg. De ingrediënten van het medicijn werden gekocht in China en kostten minder dan 10% van de catalogusprijs van de industrie (AstraZeneca). Deze procedure viel geheel binnen de wettelijke grenzen. We zijn ons echter bewust van het feit dat het kopen van ingrediënten in het buitenland en het bereiden van het medicijn in Nederland op juridische vragen stuit. De medicijnen zijn gepatenteerd en in principe is het niet toegestaan om ze te kopen voor de dagelijkse zorg (hoewel de meeste onderzoekers en artsen dit niet weten, is het wel toegestaan voor het opzetten van studies). Maar het kan worden gerechtvaardigd op basis van de essentiële medicijnen vrijstelling, want het is medisch en moreel niet verantwoord om levensreddende medicijnen te onthouden aan patiënten. Deze patiënten sterven en we hebben een morele plicht hen te helpen. Bovendien wordt het grootste deel van het onderzoek gefinancierd met publiek geld dat aan de universiteiten wordt uitgekeerd. Waarom zouden we twee keer betalen en waarom zouden we niet de levens van patiënten redden?

Een tweede en juridisch legaal initiatief is om 'off patent' drugs in India of China te kopen. Cinderella Therapeutics en Inspire2Live hebben al gewerkt aan de zaak van Glivec (een geneesmiddel voor patiënten met chronische myeloïde leukemie). Indien Glivec wordt gekocht in India zal de prijs kunnen dalen tot minder dan 10% van de catalogusprijs. In Nederland kunnen we per jaar naar schatting 50 miljoen euro besparen als we Glivec uit India importeren. De zorgverzekeraars kunnen dit traject gemakkelijk organiseren. Als zij alleen de prijs van generieke medicijnen uit India of China vergoeden, worden de ziekenhuisapotheken en de artsen gedwongen deze medicijnen daar te kopen.

Het octrooisysteem wordt door de industrie misbruikt via het her-patenteren van oude medicijnen. In juni 2006 kondigde de FDA een nieuw veiligheidsinitiatief aan met als doel het verwijderen van de markt van niet-goedgekeurde 'oude' generieke geneesmiddelen op basis van veiligheids- en effectiviteitscriteria. Het programma heeft onbedoelde gevolgen gehad. Als een medicijn niet is goedgekeurd, kan de FDA een New Drug Application verlangen om te bepalen of het geneesmiddel voldoet aan de FDA-normen. Goedkope en generieke medicijnen worden opnieuw bestudeerd. Exclusieve octrooirechten om het medicijn te mogen verkopen worden gegeven aan de fabrikant die voldoet aan de nieuwe FDA-normen. De fabrikant kan dan een nieuwe prijs berekenen.

never ever quit!

Wat zijn de barrières?

- *Artsen zullen het idee niet graag omarmen, want de industrie investeert veel geld in hun laboratoria voor de trials. Deze laboratoria verliezen een deel van hun inkomsten.*
- *De juridische obstakels van het patent moeten door de rechter worden afgewogen tegen de morele plicht tot het redden van levens. Met de hulp van onafhankelijke advocaten is dit een te overwinnen probleem.*
- *Een klein deel van de patiënten vindt een verandering in toegediende generische medicijnen niet prettig. Als de arts uitlegt dat dit nieuwe generieke medicijn geen invloed op het behandelingsresultaat heeft, is er geen probleem. Als de artsen er toch problemen mee hebben, moeten we een publiekscampagne starten voor de arts en de patiënt om tevens de druk te verhogen op de industrie. Dit vraagt om media-aandacht. Patiënten, artsen en onderzoekers hebben hierbij een sleutelrol en zullen hierin constructief samen moeten werken, onafhankelijk van de industrie. Voor alle drie de groepen is onafhankelijkheid een uitdaging.*

Initiatief 3: Public Funded Trials (PFT).

We weten allemaal dat patenten hoge kosten met zich meebrengen en onderzoek in de richting van octrooien loodsen. Bovendien kosten marketing, rechtszaken en lobbyen eveneens veel geld. Patiënten en overheden moeten deze kosten, samen met de kosten van de ontwikkeling en productie van medicijnen, dragen. Hiernaast moedigt het octrooisysteem de geheimhouding in het onderzoek aan. De termijnen (denk aan de registratie, vergoeding en toegang) voor de invoering van de medicijnen kunnen korter worden dan ze nu zijn.

Naar onze mening is het verstandig om door de overheid geïnitieerde en gefinancierde trials (PFT) op te zetten. De belangrijkste reden voor deze PFT's is dat zodra een geneesmiddel is goedgekeurd, het kan worden verkocht tegen de kostprijs van de productie. Het patent zou worden gehouden door de overheid of worden geplaatst in het publieke domein. Bovendien zouden artsen en onderzoekers baat hebben bij de directe toegang tot de resultaten van klinische proeven. Artsen kunnen beter geïnformeerd over een behandeling beslissen als ze weten dat een medicijn beter werkt bij vrouwen dan mannen of misschien wel een slechte wisselwerking heeft met andere medicijnen. Andere onderzoekers kunnen in de resultaten van trials naar patronen zoeken die de oorspronkelijke onderzoekers hebben gemist. Het uitvoeren van klinische proeven kan goedkoper. Echter, de vergoeding per patiënt in de trial die ziekenhuizen krijgen voor de deelname, zal gelijk aan de vergoeding vanuit de industrie moeten zijn. Zo niet, dan worden de artsen en ziekenhuizen gestimuleerd om deel te nemen in de trials van de industrie. Bedenk hierbij dat de meeste werkzaamheden met betrekking tot het uitvoeren van proeven wordt uitgevoerd door artsen en ziekenhuizen en niet door de industrie. Een ander voordeel van PFT is dat de prijzen van bio-similars zullen worden verlaagd. Bovendien zullen de resultaten (zowel positieve als negatieve) van de proeven publiekelijk beschikbaar zijn. Dit systeem heeft voordelen voor alle stakeholders, met dien verstande dat de winst van de industrie er door verlaagd zal worden.

Buiten de zorgsector wordt open source-technologie al gebruikt in de auto-industrie. Denk aan de autoproducent Tesla en hun elektrische motor: Zij gaven het patent weg en zie wat er gebeurt: Meer elektrische auto's en een lagere prijs van elektrische auto's en brandstof. Wanneer dit wordt toegepast op de farmaceutische sector zal dit ook leiden tot kostenbesparingen. Het Center for Economic and Policy Research in Washington schat dat zonder patent er nog slechts \$40 miljard per jaar zal worden besteed aan medicijnen. Met door de industrie gefinancierde trials en geprivatiseerde patenten is dat op dit moment \$420 miljard. Een besparing van \$380 miljard aan belastinggeld per jaar is dus mogelijk. Het genoemde centrum geeft aan dat de resultaten van PFT o.a. beter en

never ever quit!

efficiënter onderzoek, goedkopere geneesmiddelen en beschikbaarheid over publieke data zijn. Dit is geen wishful thinking, dit is realiteit.

Wat zijn de barrières?

- *Het is tijdrovend vanwege de regelgeving, omdat het huidige systeem is opgezet rond en door de industrie.*
- *De regering vraagt de industrie een PFT te organiseren, maar geven hen niet het patent. Dit zal tot obstructie leiden. Als de industrie echter niet bereid is om samen te werken zou dat aangemerkt kunnen worden als kartelgedrag en dat is niet toegestaan.*
- *De industrie zal PFT blokkeren voordat het geld van de overheid op de tafel komt. De lobby is krachtig. Daarom kan het alleen slagen als het (grootste deel van de) EU deelneemt.*

Tot slot: er is een morele plicht om PFT's op te zetten, omdat veel (fundamenteel) onderzoek m.b.t. de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen word uitgevoerd met publiek geld. Een bekend voorbeeld is de onderzoeker die het Hepatitis C medicijn Sovaldi® heeft ontworpen. Veel van het onderzoek hiernaar is gedaan met publiek geld. Het is simpelweg fout om een prijs te rekenen aan de maatschappij die dat deels zelf heeft gefinancierd en die als gevolg heeft dat patiënten levensreddende medicijnen onthouden wordt.

Conclusie

Om het onderzoek naar de werking en veiligheid van (combinaties van medicijnen), de registratie hiervan en de vergoeding duurzaam te maken, ongeacht of het gaat om off label toepassingen van geregistreerde geneesmiddelen of om personalized medicine, moet het systeem fors veranderd worden en goed benut worden voor alle patiënten die innovaties nodig hebben. Voor patiënten is het ronduit tragisch dat de toegang tot veelbelovende geneesmiddelen beperkt is. Het gaat om geneesmiddelen die hun werking hebben bewezen dan wel veelbelovende resultaten tonen, maar het complete traject van registratie nog niet hebben doorlopen. En het gaat om patiëntengroepen voor wie het geneesmiddel in de onderzoeksfase nog de enige uitkomst is. Voor hen is deze situatie onaanvaardbaar. Natuurlijk, het bewijs van veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel is onverminderd belangrijk en de veiligheid van patiënten moet te allen tijde gewaarborgd zijn. Maar we kunnen nog veel meer gebruikmaken van de mogelijkheden die er zijn om deze geneesmiddelen aan speciale patiëntengroepen sneller beschikbaar te stellen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit vele voorbeelden uit de wet- en regelgeving, de handelwijze van het Zorginstituut en het meest recente arrest van de Hoge Raad. Inspire2Live concludeert dat we daar, in gezamenlijkheid met alle stakeholders, zo snel mogelijk invulling aan moeten geven en zal daartoe het initiatief steeds weer blijven nemen. In het belang van alle patiënten die dit zo hard nodig hebben.

never ever quit!