

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Doelmatigheidsonderzoek naar dure geneesmiddelen

Meer bereiken met lagere kosten

Annemiek van Ommen-Nijhof, Valesca P. Retèl, Inge R.H.M. Konings en Gabe S. Sonke

Samenvatting

Innovatieve, dure geneesmiddelen kunnen van grote waarde zijn voor patiënten, maar drukken zwaar op het zorgbudget.

Studies naar optimaal gebruik van dure geneesmiddelen zijn van groot belang, zowel voor de kwaliteit van leven van patiënten als om kosten voor de maatschappij te besparen.

De SONIA-studie laat zien dat onderzoek naar optimaal gebruik van geneesmiddelen nuttig, haalbaar en kostenbesparend is.

Om studies zoals de SONIA-studie te kunnen blijven doen is een andere bekostigingsstructuur van dergelijk onderzoek wenselijk; wij pleiten voor een 'revolving fund'.

De afgelopen jaren zijn er veel nieuwe, innovatieve geneesmiddelen beschikbaar gekomen die voor verschillende patiëntgroepen geleid hebben tot goede klinische resultaten. De kosten van deze geneesmiddelen zijn echter hoog. Bijna 50% van de totale uitgaven aan zogenoemde 'dure geneesmiddelen' komt voor rekening van de oncolytica, maar ook antirheumica, stollingsfactoren en medicijnen die gebruikt worden bij oog- en stofwisselingsziekten drukken zwaar op het budget.

In Nederland stijgen de uitgaven aan dure geneesmiddelen sneller dan alle andere uitgaven aan medisch-specialistische zorg en de verwachting is dat deze uitgaven de komende jaren alleen maar verder zullen stijgen.¹ Daarmee staat de houdbaarheid van ons gezondheidszorgsysteem onder druk. In een recent rapport luidt de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WWR) dan ook de noodklok over de onhoudbaarheid van de financiering van onze gezondheidszorg.²

Besparing door doelmatiger gebruik

Er is veel ingezet op het verlagen van de prijs van dure geneesmiddelen door onderhandelingen en centrale inkoop.³ Los daarvan kan echter ook aanzienlijk bespaard worden door bestaande geneesmiddelen doelmatiger te gebruiken. Te denken valt aan een lagere dosering, minder frequente dosering of een kortere behandelduur. Dit soort relatief simpele aanpassingen kunnen veel geld besparen én de kwaliteit van leven voor patiënten verbeteren, doordat de patiënten minder bijwerkingen ervaren en minder vaak naar het ziekenhuis hoeven. De aanpassingen mogen echter niet ten koste gaan van de effectiviteit van een behandeling. Daarom is onderzoek naar efficiënt en veilig gebruik van geneesmiddelen essentieel.

Doelmatigheidsonderzoek

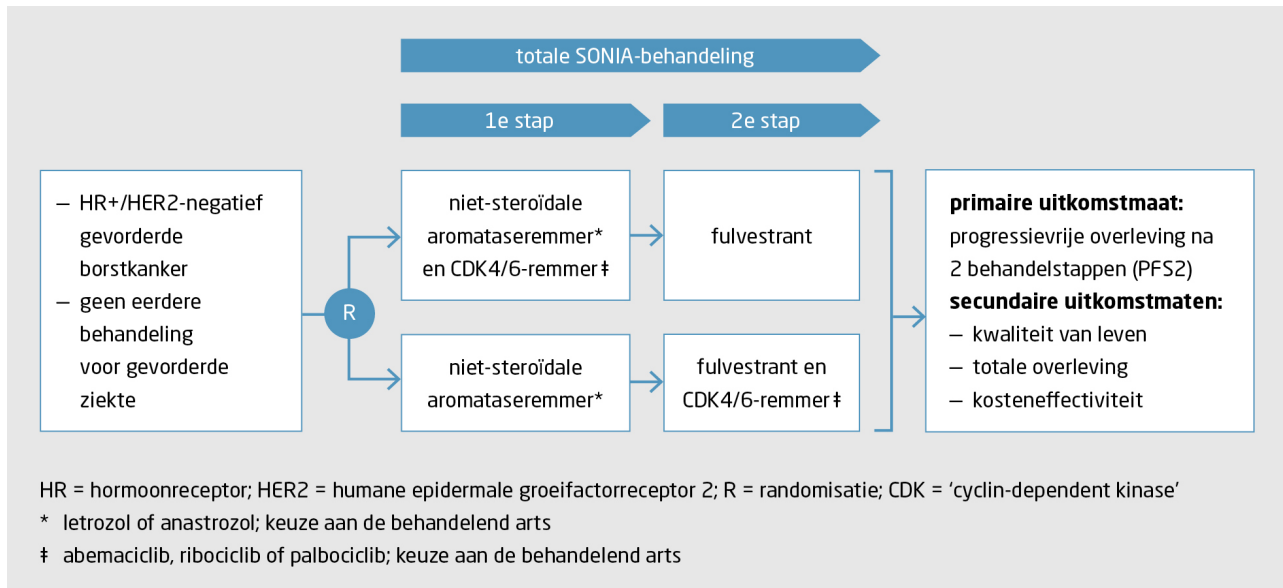
In dit artikel laten we de potentie zien van klinisch onderzoek naar doelmatig gebruik van nieuwe geneesmiddelen. Als voorbeeld gebruiken we de SONIA-studie, een studie bij patiënten met uitgezaaide borstkanker. Ook andere studies van eigen bodem, zowel binnen de oncologie als daarbuiten, laten de waarde zien van doelmatigheidsonderzoek. Zo onderzoekt de DEDICATION-studie of patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom toe kunnen met een lagere dosering immunotherapie.⁴ De DOT-MS-studie onderzoekt of het veilig is om ziektemodulerende therapie bij multiple sclerose te stoppen als er gedurende lange tijd geen ziekteactiviteit is.⁵ We pleiten ervoor om de financiering van dit soort onderzoek te vergemakkelijken door middel van een 'revolving fund', zodat dit onderzoek naar optimaal gebruik van dure geneesmiddelen gemeengoed wordt.

De SONIA-studie

'SONIA' staat voor 'Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in Advanced breast cancer'. Het toevoegen van 'cyclin-dependent kinase 4 and 6'(CDK4/6)-remmers aan de standaardbehandeling met endocriene therapie bij patiënten met uitgezaaide, hormoongevoelige borstkanker brengt de ziekte langer onder controle en leidt tot langere overleving. CDK4/6-remmers zijn effectief bij toepassing direct na de diagnose 'uitgezaaide borstkanker', maar ook als eerdere endocriene monotherapie gefaald heeft.⁶ Het is niet zeker op welk moment een patiënt het meeste voordeel heeft van de CDK4/6-remmers, maar in veel landen is inmiddels toepassing als eerste stap direct na de diagnose de standaard. Die strategie kent echter nadelen, want de behandelduur is

dan gemiddeld 16 maanden langer dan bij toepassing als tweede stap, na endocriene monotherapie. Daardoor leidt deze strategie tot meer bijwerkingen en ziekenhuisbezoeken voor patiënten en hogere kosten voor de maatschappij.

De SONIA-studie vergelijkt de effectiviteit van CDK4/6-remmers als eerste stap in de behandeling rechtsreeks met toepassing als tweede stap.⁷ De primaire uitkomstmaat is progressievrije overleving na twee behandelstappen, met totale overleving en kwaliteit van leven als belangrijke secundaire uitkomstmaten. Er nemen 1050 patiënten deel aan de SONIA-studie; de helft van hen ontvangt een CDK4/6-remmer als eerste stap en de andere helft het middel als tweede stap. De figuur geeft een schematische weergave van de studie.



Figuur
De opzet van de SONIA-studie

SONIA staat voor 'Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in Advanced breast cancer'. Aan deze studie nemen 1050 patiënten deel, afkomstig uit 73 Nederlandse ziekenhuizen.

De inclusiefase van SONIA is in september 2021 afgerond en 73 ziekenhuizen in Nederland doen mee. In de SONIA-studie krijgt de helft van de patiënten de behandeling als tweede stap. Omdat die behandeling korter is, zijn alleen al door de uitvoer van de studie veel bijwerkingen, ziekenhuisbezoeken en kosten bespaard. Gedurende de studie wordt € 21 miljoen minder uitgegeven aan geneesmiddelen, bij een totaal studiebudget van € 7,5 miljoen. Alleen al de uitvoering van de studie levert dus een netto-besparing op van € 13,5 miljoen. Als inderdaad blijkt dat CDK4/6-remmers als tweede stap in de behandeling net zo effectief zijn als bij toepassing in de eerste stap, leidt dat tot nog veel grotere besparingen; in Nederland worden die geschat op zo'n € 70 miljoen op jaarbasis. De SONIA-studie laat zien dat het nuttig, haalbaar en kostenbesparend is om onderzoek te doen naar efficiënt gebruik van geneesmiddelen in Nederland.

Naar een doelmatige toepassing

Van oudsher wordt de dosering en het toedieningsschema van nieuwe geneesmiddelen bepaald op basis van gegevens over de farmacokinetiek en -dynamiek en de maximaal tolereerbare dosis (MTD). Er is echter lang niet altijd een duidelijke rationale voor de uiteindelijke registratiedosis of het toedieningsschema.^{8,9} Bovendien is het in veel gevallen onduidelijk hoe lang een behandeling moet worden voortgezet of op welk moment een behandeling het best kan worden toegepast.

Idealiter worden vragen over de optimale toepassing van nieuwe geneesmiddelen al meegenomen in de grote registratiestudies. Die vraagstukken hebben echter geen prioriteit voor de verrichter van de registratiestudies, meestal het bedrijf dat het middel produceert. Om toch antwoorden te krijgen op vragen over de optimale dosering, toepassing en behandelduur van het medicijn, is onafhankelijk doelmatigheidsonderzoek na registratie onontbeerlijk.

Welk resultaat verwachten we?

Doelmatigheidsonderzoek is in de eerste plaats van belang voor patiënten: minder geneesmiddelengebruik zorgt doorgaans voor minder bijwerkingen en ziekenhuisbezoeken en dat leidt weer tot een betere kwaliteit van leven. In de tweede plaats is doelmatigheidsonderzoek belangrijk voor de maatschappij, omdat er veel geld bespaard kan worden en omdat de beschikbare middelen maximaal benut worden. Tot slot draagt doelmatigheidsonderzoek bij aan meer kennis over de toepassing van een nieuw

geneesmiddel ná registratie. Die kennis is belangrijk, omdat de patiëntenpopulatie in studies vaak verschilt van die in de dagelijkse praktijk.

Bekostiging van doelmatigheidsonderzoek

Animo voor doelmatigheidsonderzoek is er genoeg vanuit patiënten en patiëntenverenigingen, behandelaars en zorgfinanciers. Het bekostigen van doelmatigheidsonderzoek is echter lastig. Voor farmaceutische bedrijven is dit type onderzoek niet interessant, omdat het niet goed samengaat met de commerciële belangen. Zorgverzekeraars zijn in Nederland gebonden aan de Zorgverzekeringswet, waarin is vastgelegd dat alleen directe zorgkosten vergoed mogen worden; zij kunnen hierdoor eigenlijk geen klinisch onderzoek bekostigen.

De Nederlandse overheid heeft met het project Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw al publieke gelden specifiek beschikbaar gesteld voor doelmatigheidsonderzoek. Toch zijn die vaak onvoldoende om de grote, kwalitatief hoogstaande studies op te zetten die nodig zijn om vragen over optimaal gebruik gedegen te onderzoeken. Bovendien kan de publieke investering op deze manier maar éénmaal gebruikt worden voor doelmatigheidsonderzoek.

De invoering van een 'revolving fund' zou veel barrières voor de bekostiging van doelmatigheidsonderzoek wegnemen.¹⁰ Het concept van een 'revolving fund' is dat de initiële investering steeds opnieuw wordt gebruikt voor hetzelfde doel, het geld 'revolveert'. Omdat doelmatigheidsonderzoek reeds geld bespaart in de uitvoeringsfase, ongeacht de uitkomsten van de studie, kunnen de besparingen uit de ene studie gebruikt worden om de volgende studie te bekostigen, die op haar beurt ook weer leidt tot kostenbesparing, enzovoorts.

Het vrijmaken van besparingen uit de ene studie voor de financiering van de volgende studie vormt nog wel een uitdaging voor het fonds. Meestal leidt doelmatigheidsonderzoek immers niet tot concrete winst, maar voorkomt dit type onderzoek dat geld wordt uitgegeven. Een vergoeding of onderzoekssubsidie voor zorg die niet geleverd is, strookt niet met het 'fee-for-service'-principe waarop het Nederlandse zorgstelsel gebaseerd is. Het 'revolving fund' vraagt dus om creatieve oplossingen en samenwerking van overheid, zorgverzekeraars, en subsidieverstrekters. Daarbij valt te denken aan aanpassingen van het wettelijk kader, gebruikmaken van besparingen die voortvloeien uit prijsonderhandelingen met geneesmiddelenfabrikanten en het toewijzen van een bepaald deel van het zorgbudget voor dit doel.

Basisvoorwaarden voor een revolving fund

Voor een goed functionerend fonds stellen wij een aantal basisvoorwaarden voor. Een onafhankelijke beoordeling van het studievoorstel is noodzakelijk met specifieke aandacht voor 3 punten:

- (a) Validiteit en relevantie van de onderzoekshypothese: er moet een reële onzekerheid zijn over de meerwaarde van de standaardbehandeling boven de efficiëntere behandeling ('clinical equipoise'). Daarbij moet rekening gehouden worden met de potentieel gunstige effecten van de efficiëntere behandeling op de kwaliteit van leven van patiënten.
- (b) Statistisch ontwerp: de primaire uitkomstmaat van de studie, de grootte van de studiepoulatie en de geplande analyses verdienen een kritische beoordeling om de betrouwbaarheid van de eindresultaten te garanderen.
- (c) Financiën: het moet duidelijk zijn dat een studie al voldoende besparingen realiseert in de uitvoerfase (en niet alleen bij een bepaald studieresultaat).

Financiële aspecten

Zoals het voorbeeld van de SONIA-studie laat zien, kan doelmatigheidsonderzoek al in de uitvoeringsfase miljoenen euro's besparen. Als uit doelmatigheidsonderzoek blijkt dat de aangepaste dosis of behandelduur inderdaad even effectief is als de geldende standaard, dan worden de besparingen duurzaam, omdat ook patiënten buiten de studie de efficiëntere behandeling kunnen krijgen. Hoe hoog de besparingen precies zijn in deze fase is onzeker, want medicijnprijzen kunnen variëren en buiten de studie is er geen strikte controle op hoe medicatie wordt ingezet. Voor een voorspoedige implementatie van de resultaten is het essentieel dat tijdens de studie aandacht is voor draagvlak onder zorgprofessionals en patiënten.

Conclusie

In 2016 al benadrukte de Nederlandse minister van Volksgezondheid het belang van gepast gebruik van dure, innovatieve geneesmiddelen.¹¹ Een tussentijds evaluatierapport uit 2019, opgesteld door adviesbureaus SiRM en Common Eye op verzoek van het ministerie van VWS, concludeerde echter dat hier nog weinig systematisch onderzoek naar wordt gedaan.¹² Financiële belemmeringen worden als belangrijke oorzaak hiervoor genoemd.

Het 'revolving fund' biedt de Nederlandse overheid een goede kans om deze financiële belemmeringen weg te nemen, zoals ook gesuggereerd door het Platform Inkoopkracht Dure Geneesmiddelen in 2019.¹³ Zo kunnen de substantiële investeringen in de

SONIA-studie en vergelijkbare studies niet alleen patiënten in deze specifieke studies ten goede komen, maar ook toekomstige patiënten en de maatschappij als geheel.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6527
- Antoni van Leeuwenhoek-Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, afd. Medische Oncologie: drs. A. van Ommen-Nijhof, internist-oncoloog in opleiding.; prof.dr. G.S. Sonke, internist-oncoloog; afd. Health Technology Assessment: dr. V.P. Retèl, gezondheidseconoom. Amsterdam UMC, afd. Medische Oncologie, Amsterdam: dr. I.R.H.M. Konings, internist-oncoloog.
- Contact: G.S. Sonke (g.sonke@nki.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 12 januari 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6527

Literatuur

1. [Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020](#). Utrecht: Nederlandse Zorgautoriteit, 2020.
2. [Kiezen voor houdbare zorg. Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak](#). Rapport nr. 104. Den Haag: Wetenschappelijk Raad voor het Regeringsbeleid (WRR), 2021.
3. [Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen](#). Den Haag: Algemene Rekenkamer, 2020.
4. EU Clinical Trials Register. Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cost-effectiveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1. www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000493-15/NL, geraadpleegd op 3 februari 2022.
5. Discontinuing Disease-modifying Therapies in Stable Relapsing - Onset Multiple Sclerosis (DOT-MS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260711>, geraadpleegd op 3 februari 2022.
6. Schettini F, Giudici F, Giuliano M, et al. Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2020;112:1089-97. [doi:10.1093/jnci/djaa071](https://doi.org/10.1093/jnci/djaa071). [Medline](#)
7. Van Ommen-Nijhof A, Konings IR, van Zeijl CJJ, et al; SONIA study steering committee. Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer - the SONIA study: study protocol for a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2018;18:1146. [doi:10.1186/s12885-018-4978-1](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4978-1). [Medline](#)
8. Ratain MJ, Goldstein DA. Time is money: optimizing the scheduling of nivolumab. J Clin Oncol. 2018;36:3074-6. [doi:10.1200/JCO.18.00045](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00045). [Medline](#)
9. Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:272-81. [doi:10.1038/nrclinonc.2014.40](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.40). [Medline](#)
10. Van Ommen-Nijhof A, Retèl VP, van den Heuvel M, Jager A, van Harten WH, Sonke GS. A revolving research fund to study efficient use of expensive drugs: big wheels keep on turning. Ann Oncol. 2021;32:1212-5. [doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1747](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1747). [Medline](#)
11. [Nieuwe geneesmiddelen snel bij de patiënt tegen aanvaardbare kosten](#). Den Haag: brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2016.
12. [Op naar hoger hangend fruit - Ex durante evaluatie geneesmiddelenvisie 2016-2018](#). Utrecht: SiRM en Common Eye, 2019.
13. [Eindrapportage Platform Inkoopkracht Dure Geneesmiddelen](#). Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2019.