



Werken ze écht?

Onderzoek naar het dagelijkse gebruik van geneesmiddelen gebruiken om te beslissen over de vergoeding ervan in de basisverzekering: dat levert veel discussie op. Over financiën, betrouwbaarheid van **praktijkdata en de rol van klinische trials.**

ARNO VAN 'T HOOG

Eigenlijk houdt onderzoek aan nieuwe geneesmiddelen nooit op. Want gerandomiseerde klinische trials geven wel veel informatie, maar de kous is daarmee zelden af. Postmarketing surveillance naar zeldzame bijwerkingen is een voorbeeld. Een andere reden heeft te maken met voorwaardelijke vergoeding door de ziektekostenverzekering.

Sommige nieuwe geneesmiddelen die op de markt komen zijn namelijk erg kostbaar. De overheid heeft daarvoor een voorwaardelijk vergoedingsbeleid. Evaluatie op grond van in de praktijk verkregen inzichten moet na registratie aantonen of die vergoeding wordt verlengd. Daarvoor moet vaak een patiënten-

registratie worden gevuld met gegevens over patiënten, hun ziekte en de inzet van het geneesmiddel.

Sinds de invoering van de beleidsregel dure geneesmiddelen zijn zo'n veertig nieuwe middelen aan dit vergoedingsregime onderworpen. Recent kwam zo'n

'Je kunt je afvragen of grootschalige trials nog wel relevant zijn'

evaluatie, van middelen tegen de ziekte van Fabry en Pompe, uitgebreid in het nieuws. Het College van Zorgverzekeringen (CvZ) constateerde dat deze middelen niet bij alle patiënten zorgen

voor grote verbeteringen. Het CvZ vond dat de prestaties van het middel niet in verhouding stonden tot de kosten: zo'n 200.000 tot 300.000 euro per patiënt per jaar.

Het CvZ adviseert daarom om start- en stopcriteria voor deze behandelingen beter toe te passen en om over de prijs te onderhandelen met fabrikanten. Minister Schippers besloot na dergelijke onderhandelingen om de twee nieuwe anti-stollingsmiddelen dabigatran en rivaroxaban per 1 december toe te laten tot het verzekerde pakket. Ook zouden dure medicijnen buiten het verzekeringspakket om moeten worden vergoed. Voor de patiënten ze al krijgen, komt er een overgangsregeling. Het CvZ-advies leverde veel discussie op; artsen en patiënten-

organisaties reageerden kritisch.

Er is nu een jaar of vijf ervaring met circa veertig patiëntregistraties en die zijn niet allemaal onverdeeld positief, zegt CvZ-secretaris Martin van der Graaff. "Dat heeft ook te maken met de vraag: wie moet het onderzoek eigenlijk betalen en uitvoeren?" De wet wijst niemand aan, en richtlijnen voor welke data je moet bijhouden ontbreken. Dat is allemaal de verantwoordelijkheid van 'het veld'. Van der Graaff: "Het liefst wil je dat artsen, farmaceuten en patiëntenorganisaties de handen ineenslaan. Maar dokters willen patiënten behandelen en hebben niet veel zin in extra administratieve lasten. De industrie vraagt zich af waarom zij het zou moeten doen." En dus maken soms alleen artsen zich sterk, en de andere keer alleen de industrie. Het resultaat: een gebrekkig gevulde registratie.

QUASIWETENSCHAPPELIJK

De melanoompatiëntenregistratie laat zien hoe goed het kan gaan als partijen samenwerken, constateert Van der Graaff. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie organiseert die registratie met financiering van drie fabrikanten voor de nieuwe, dure middelen vemurafenib en ipilimumab tegen uitgezaaide melanomen. "Het commitment is groot en dat levert een garantie voor consequente vulling van de database", zegt Van der Graaff.

Een slecht gevuld patiëntenregister kan betekenen dat het CvZ geen oordeel kan vellen. Dat vergroot de kans op een negatief advies aan de minister van Volksgezondheid over vergoeding. Van der Graaff: "Zo'n uitkomstenonderzoek is ontzettend belangrijk om ons als vergoedingsautoriteit een alibi te geven om het vergoedingsbesluit te continueren. Als we geen effect zien, kunnen we daar vraagtekens bij zetten. Bevestiging van resultaten in de dagelijkse praktijk maakt het makkelijker om de vergoeding te continueren."

"Ik heb daar problemen mee", zegt Henk Jan Out, bijzonder hoogleraar farmaceutische geneeskunde bij het Nijmeegse UMC St Radboud. "Je kunt uit observationeel onderzoek geen harde conclusies trekken over werkzaamheid." Er zijn volgens Out te veel storende factoren. In vergelijking met een klinisch onderzoek, is de patiëntenpopulatie heterogener. Patiënten kunnen bijvoorbeeld meerdere aandoeningen hebben, de therapietrouw is variabel, en het onderzoek is niet geblindeerd. Klinische trials

houden zulke storende factoren buiten de deur omdat ze het beeld van de werkzaamheid kunnen vertroebelen. Doelmatigheidsonderzoek in *real life* brengt vooral de medische praktijk en het therapeutische gebruik in beeld, zegt Out. "Door het enorme risico op bias moet je uitspraken over de werkzaamheid van een geneesmiddel met de nodige voorzichtigheid beschouwen."

Out vindt dat de beoordeling van de werkzaamheid op basis van observatio-

De ervaringen met patiëntregistraties zijn niet allemaal positief

nele studies met patiëntenregistraties riekt naar opportunisme. "Er wordt quasiwetenschappelijk bewijs gebruikt voor een besluit over de financiële vergoeding. Terwijl wel of niet vergoeden in wezen ook een politieke discussie is over wat gezondheid ons waard is."

"Inderdaad, het gaat ook over een financiële component, en dat is helemaal niet erg", zegt Van der Graaff. "De ziektekostenpremie die iedereen betaalt, hangt af van het oordeel van de pakketbeheerder over de vergoeding. Je moet op een of andere manier bepalen of een langetermijninvestering van drie ton per jaar verantwoord is. Doelmatigheidsonderzoek is daarbij een middel, met alle mitsen en maren."

Zonder onderzoek in de dagelijkse praktijk is een discussie over behoud van een middel in het verzekeringspakket niet compleet, vindt Van der Graaff. "Anders heeft het verzekeringshuis geen achterdeur. En omdat het budget begrensd is, ga je dan automatisch kritischer oordelen over nieuwe middelen bij de voordeur. Dat kan voor patiënten ongunstig uitpakken."

BIJLTJESDAG

Nieuwe middelen worden altijd vergeleken met de in ons land geldende standaardbehandeling. Die hoeft niet hetzelfde te zijn als in een trial. Bovendien is er een trend bij de EMA en FDA om producten eerder toe te laten voor een beperkte indicatie, die ze daarna verruimen. Van der Graaff: "Die zogenaamde *adaptive licensing* moet je wel matchen met je vergoedingssystematiek. Je komt dus niet aan onderzoek in de dagelijkse praktijk."

Out pleit om diezelfde reden voor een herziening van het onderzoek voorafgaand aan markttoelating: "Als de samenleving vergoeding laat hangen van doelmatigheidsonderzoek, dan kun je je afvragen of het verrichten van grootschalige en kostbare klinische trials nog wel relevant is." Op dit moment zijn er twee grote, kostbare en tijdrovende fase 3 klinische trials verplicht voor de markttoelating. "Een zo'n klinische studie zou je kunnen vervangen door een *comparative-effectiveness*-onderzoek, waarbij de nieuwe behandeling zoveel mogelijk de dagelijkse praktijk nabootst en wordt vergeleken met de bestaande therapie."

ONDERBOUWEN

Evaluatie van data uit een patiëntenregister leidt zelden direct tot bijltjesdag voor een geneesmiddel, zegt Van der Graaff. Het is vaker een startpunt voor discussie. Het CvZ krijgt daarbij geregeld kritiek dat het de verkeerde uitkomstcriteria gebruikt. "Soms blijkt de werking niet uit klinische parameters, maar zegen artsen dat andere parameters belangrijker zijn en patiënten dat ze wel een betere kwaliteit van leven hebben. Data daarover ontbreken vaak." Het is volgens hem aan veldpartijen om met *quality-of-life*-data en modernere uitkomstparameters te komen, die de gezondheidswinst wél kunnen onderbouwen.

Uitkomstenonderzoek levert ook een dialoog met de beroepsgroep, bijvoorbeeld over start- en stopcriteria voor een middel dat bij een deel van de patiënten minder goed werkt. Van der Graaff: "Naast een oordeel over vergoedingen geeft het zo ook een impuls aan het goede gebruik van nieuwe geneesmiddelen." |

