

## Patiënteninfoblad 4



**N F K**

Nederlandse  
Federatie van  
Kankerpatiëntenorganisaties

## *Nieuwe medicijnen van laboratorium tot patiënt*

*Platform Medicijnenbeleid  
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties  
september 2005*

*Tekst: Platform Medicijnenbeleid NFK i.s.m. prof. dr. A. Steenhoek, adviseur Platform  
Medicijnenbeleid NFK*

**Lees ook de andere infobladen van het Platform Medicijnenbeleid:**

- Infoblad 1: [Hoe krijg ik de juiste behandeling en medicijnen?](#)
- Infoblad 2: [Verschil van mening met uw zorgverzekeraar of specialist](#)
- Infoblad 3: [Veelgestelde vragen over klinische trials \(wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe medicijnen\)](#)

**Downloaden: [www.kankerpatient.nl](http://www.kankerpatient.nl) > over NFK > publicaties**

*Wat gebeurt er tussen het moment dat er een nieuwe werkzame stof is ontwikkeld en het moment dat een nieuw medicijn in de praktijk wordt geslikt? Een overzicht van de weg die nieuwe medicijnen afleggen tussen laboratorium en patiënt.*

## Inhoud

<b>1. ALGEMEEN (van toepassing op alle geneesmiddelen):</b> .....	<b>3</b>
Stap 1: Laboratoriumonderzoek	3
Stap 2: Preklinisch onderzoek	3
Stap 3: Fase I klinisch onderzoek	3
Stap 4: Fase II klinisch onderzoek	3
Stap 5: Fase III klinisch onderzoek	3
Stap 6: Registratie	3
<b>2A. RECEPTGENEESMIDDELEN die buiten het ziekenhuis worden gebruikt (extramuraal)</b>	<b>5</b>
Stap 7: Beoordeling: geneesmiddel in het verzekerde pakket?	5
Stap 8: Receptgeneesmiddel in het lokale assortiment	6
Stap 9: Voorschrijven	7
Stap 10: Aflevering	7
Stap 11: Declaratie	7
Stap 12: Uitkomstenonderzoek (fase IV-onderzoek)	7
Stap 13: Nieuwe toepassingen (fase V-onderzoek)	8
<b>2B. RECEPTGENEESMIDDELEN die binnen het ziekenhuis worden gebruikt (intramuraal)</b>	<b>9</b>
Stappen 1 t/m 6 en 9 t/m 12:	9
Stap 7: Beoordeling receptgeneesmiddelen	9

# 1. ALGEMEEN (van toepassing op alle geneesmiddelen):

## *Stap 1: Laboratoriumonderzoek*

Wetenschappers maken in het laboratorium van een farmaceutisch bedrijf of van een universiteit een nieuwe werkzame stof.

## *Stap 2: Preklinisch onderzoek*

De werkzaamheid van de nieuwe stof wordt onderzocht via computersimulaties en dierproeven. Op basis van alle verzamelde gegevens wordt beslist of de stof veilig genoeg is om aan mensen te worden toegediend. Ook wordt nagegaan of het middel verder kan worden ontwikkeld.

## *Stap 3: Fase 1 klinisch onderzoek*

Het middel wordt bij enkele tientallen proefpersonen onderzocht op veiligheid, werking, en dosering. Bij middelen tegen kanker wordt vaak meteen op patiënten getest. Middelen tegen aandoeningen die niet levensbedreigend zijn worden eerst getest op gezonde proefpersonen.

## *Stap 4: Fase 2 klinisch onderzoek*

Het middel wordt enkele weken aan enkele honderden patiënten toegediend in gespecialiseerde ziekenhuizen en onderzocht op: werkzaamheid, bijwerkingen, optimale werkzame dosering.

## *Stap 5: Fase 3 klinisch onderzoek*

Enkele duizenden patiënten worden 1 à 2 jaar lang behandeld met het medicijn, waarbij het wordt onderzocht op werkzaamheid, veiligheid en effectiviteit. In fase 3 studies gaat het om vergelijkend onderzoek. Men vergelijkt gelijke groepen van mensen, die een verschillende behandeling krijgen voor een zelfde type kanker, met elkaar. De ene groep krijgt de standaardbehandeling die tot dan toe gebruikelijk is voor deze kanker, de tweede groep krijgt een behandeling met het nieuwe medicijn, of een nieuwe combinatie van medicijnen. Na deze fase vindt de evalueatie bij de fabrikant plaats. Als uit fase 3 onderzoek blijkt dat een middel inderdaad beter is dan de standaardbehandeling, dient de producent van het geneesmiddel een aanvraag in tot registratie van het middel.

## *Stap 6: Registratie*

De fabrikant vraagt toestemming om het medicijn op de markt te brengen bij het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of bij het Europese bureau ter beoordeling van Geneesmiddelen (EMA):

- Als de fabrikant alleen in Nederland een handelsvergunning wil wordt toestemming gevraagd bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Dan wordt de nationale procedure gevolgd.
- Als de fabrikant het medicijn in meer EU landen op de markt wil brengen wordt het CBG toestemming gevraagd via een procedure voor wederzijdse erkenning. Een handelsvergunning die is afgegeven in een EU-lidstaat, wordt dan door de andere EU-lidstaten erkend.
- De fabrikant kan ook toestemming vragen bij het European Medicines Evaluation Agency (EMA), het Europese bureau ter beoordeling van geneesmiddelen. In zo'n geval wordt in één procedure besloten over toelating in alle EU-landen.

Het CBG en EMA beoordelen de aanvraag voor een handelsvergunning met de volgende criteria:

- **Werkzaamheid:** Helpt het medicijn tegen de kwaal waarvoor het middel wordt voorgeschreven?

- Veiligheid: Is het medicijn veilig als het wordt gebruikt volgens het voorschrift van de fabrikant?
- Samenstelling: Bevat het medicijn de werkzame stoffen waarvan de fabrikant zegt deze in het middel aanwezig zijn? Klopt de verhouding van die werkzame stoffen met wat de fabrikant heeft opgegeven?

Het CBG of EMEA bepaalt of voor het geneesmiddel een recept nodig is (receptgeneesmiddel) of dat het vrij verkrijgbaar kan zijn bij apotheek of drogist (zelfzorggeneesmiddel).

## 2. RECEPTGENEESMIDDELEN die buiten het ziekenhuis worden gebruikt (extramuraal)

### *Stap 7: Beoordeling: geneesmiddel in het verzekerde pakket?*

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) beoordeelt op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport (VWS) of een nieuw geneesmiddel ook vergoed gaat worden aan de patiënt. Tot en met eind december 2005 wordt een middel vergoed als het is opgenomen in het verstrekkingenpakket van de Ziekenfondswet; met ingang van 1 januari 2006 is dit het Basispakket in het kader van de Zorgverzekeringswet. De commissie vat haar bevindingen over de vergoedingsstatus van een medicijn kort samen in een brief aan de minister. De minister beslist vervolgens of het middel wordt opgenomen in het pakket.

CFH-adviezen kunnen vergezeld gaan van een

- farmacotherapeutisch rapport: In zo'n rapport wordt de therapeutische waarde van het medicijn beoordeeld. De commissie bekijkt daarvoor wat er in gerenommeerde wetenschappelijke tijdschriften is gepubliceerd aan vergelijkend onderzoek naar dit middel.
- een kostenconsequentieraming: Deze raming moet inzicht geven in wat het de overheid kost wanneer dit middel vergoed zou worden aan de patiënt.
- een farmaco-economisch rapport: Dit is een rapport waarin allerlei maatschappelijke kosten en baten worden meegewogen. Het gaat dan niet alleen over directe kosten en baten, maar bijvoorbeeld ook over de kosten en baten van "verbeterde kwaliteit van leven" of "gewonnen levensjaren".
- een financiële analyse.

### *Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

De Commissie Farmaceutische Hulp beoordeelt ook in hoeverre het nieuwe geneesmiddel verschilt van producten die al op de markt zijn. Als er al geneesmiddelen op de markt zijn die dezelfde werking hebben als het nieuwe middel dan adviseert de commissie om het middel te vergoeden tot een bepaald maximumbedrag. Het nieuwe middel wordt dan opgenomen in bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor patiënten kan dit betekenen dat zij moeten bijbetalen als ze het nieuwe middel krijgen voorgeschreven.

Met de volgende criteria beoordeelt de Commissie Farmaceutische Hulp of een middel onderling vervangbaar is:

- Zijn er al middelen voor een gelijksoortig toepassingsgebied? (Het nieuwe middel is bijvoorbeeld bedoeld voor de behandeling van uitgezaaide HER2-positieve borstkanker. De commissie bekijkt dan of er al andere middelen zijn die specifiek voor deze vorm van borstkanker bedoeld zijn)
- Zijn er al middelen die op dezelfde manier toegediend worden? (Bijvoorbeeld, bestaat dit type chemokuur al in tabletvorm, of kan deze kuur tot nu toe alleen via een infuus worden toegediend?)

- Zijn er al middelen voor deze leeftijdscategorie? (Het nieuwe middel is bijvoorbeeld voor kinderen. De commissie kijkt dan of er al een vergelijkbaar middel bestaat dat is getest op en geschikt bevonden is voor kinderen)
- Zijn er klinisch relevante verschillen in eigenschappen van het medicijn? (Bijvoorbeeld, een nieuwe medicijncombinatie geeft minder bijwerkingen en een langere overleving. De commissie slaat er dan wetenschappelijk onderzoek op na om te bekijken of er vergelijkbare middelen zijn die net zo weinig bijwerkingen hebben en voor een even lange overleving zorgen)

Gaat het om nieuwe medicijnen waarvoor nog geen onderling vervangbaar geneesmiddel bestaat dan adviseert de commissie aan de minister om het middel volledig te vergoeden aan iedere patiënt, ongeacht de prijs. Het advies is dan om het middel op te nemen in bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Alleen als de minister van VWS vindt dat het in het belang van de volksgezondheid is dat patiënten toegang krijgen tot het middel zal het worden opgenomen in bijlage 1B. Uiteindelijk is het aan de minister om te beoordelen of een middel voldoende therapeutische waarde heeft, en ook of het doelmatig is, dat wil zeggen of de kosten van het middel in verhouding staan tot de te verwachten baten.

De Commissie Farmaceutische Hulp kan ook nog adviseren om het middel op te nemen in Bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Voor deze middelen gelden nadere voorwaarden waaraan de verstrekking van deze geneesmiddelen is gebonden. Die nadere voorwaarden kunnen bijvoorbeeld zijn:

- Het medicijn wordt alleen vergoed als vooraf toestemming wordt gevraagd aan de zorgverzekeraar.
- Het medicijn wordt alleen vergoed wanneer het wordt toegediend in/door specialistisch centrum.
- Het medicijn wordt alleen vergoed als het is voorgeschreven conform de protocollen of behandelrichtlijnen die de beroepsvereniging van artsen/specialisten heeft opgesteld. Een off-label gebruik (zie stap 9 B) wordt dan bijvoorbeeld niet vergoed).
- Het medicijn wordt alleen vergoed als het wordt voorgeschreven aan een specifieke categorie patiënten.

### *Stap 8: Receptgeneesmiddel in het lokale assortiment*

Als een geneesmiddel voor vergoeding in aanmerking komt betekent dat niet meteen dat alle artsen dit middel ook zullen voorschrijven. Hoe weten artsen/specialisten welke geneesmiddelen zij kunnen voorschrijven aan de patiënt? Via:

- Het regioformulier. Dit is een overzicht van voor te schrijven geneesmiddelen in een bepaalde regio.
- (Academische) ziekenhuisformulieren. Hierin staat het medicijnassortiment beschreven dat in een bepaald ziekenhuis wordt gebruikt.
- De medicijnkennis van een bepaalde arts of specialist. Sommige artsen of specialisten zijn beter op de hoogte van nieuwe medicijnen dan anderen.

Hierdoor ontstaan verschillen tussen ziekenhuizen in voorschrijfgedrag.

## *Stap 9: Voorschrijven*

### *A) Voorgeschreven geneesmiddel*

Het voorschrijven van medicijnen gebeurt niet in het wilde weg. Artsen beschikken over verschillende hulpmiddelen:

- Richtlijnen, standaarden of protocollen die de beroepsgroep heeft vastgesteld. Denk aan: de standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap, de richtlijnen van het CBO (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg), het Farmacotherapeutisch Kompas van het CVZ, ziekenhuisformularen.
- Farmacotherapeutisch Overleg (FTO): een overlegvorm tussen huisartsen en apothekers over rationeel en doelmatig voorschrijfgedrag.
- Farmacotherapeutisch transmuraal overleg (FTTO): overleg tussen huisartsen, apothekers, specialisten en ziekenhuisapothekers over rationeel en doelmatig voorschrijfgedrag.
- Elektronisch Voorschrijf Systeem: een computersysteem waarbij de arts het recept meteen in de computer invoert. Het systeem geeft aan wat de juiste dosering is en of er interacties met andere medicijnen kunnen optreden.

### *B) Off label gebruik*

Dit is het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie waar het middel niet voor is geregistreerd.

Sommige toepassingen van een geneesmiddel staan niet in de productinformatie en bijsluiter omdat zij bij het indienen van de aanvraag bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen nog niet (volledig) zijn onderzocht. Als er al wel medisch en/of wetenschappelijk bewijs is, als het off-label voorschrijven de best mogelijke behandeling is voor een patiënt en er geen alternatief voorhanden is, dan kan het de plicht van een arts zijn om een geneesmiddel off-label voor te schrijven. Wel moet de arts de patiënt vertellen dat het om een off-label geneesmiddel gaat en uitleggen wat de voor- en nadelen van de behandeling zijn.

## *Stap 10: Aflevering*

Extramurale geneesmiddelen worden geleverd aan de patiënt door openbare apotheken of apotheekhoudende huisartsen.

## *Stap 11: Declaratie*

Patiënten declareren hun receptgeneesmiddelen bij hun zorgverzekeraar.

## *Stap 12: Uitkomstenonderzoek (fase 4 onderzoek)*

Nieuwe medicijnen worden vaak tot de markt toegelaten op basis van onderzoek van beperkte omvang bij streng geselecteerde patiëntengroepen. Praktijkervaringen leiden daarom soms tot heel andere bevindingen over de effecten en kosten van geneesmiddelen. Uitkomstenonderzoek is onderzoek naar de effecten van het gebruik van het geneesmiddel in het dagelijks leven. Een uitkomstenonderzoek kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door specialisten en patiënten gedurende twee jaar een dagboek te laten bijhouden over de resultaten en werking van een medicijn.

### *Stap 13: Nieuwe toepassingen (fase 5 onderzoek)*

Bij het toepassen van geneesmiddelen in de praktijk komt soms spontaan naar voren dat een geneesmiddel ook werkt bij een andere aandoening of ziekte dan waarvoor het officieel is geregistreerd. Denk bijvoorbeeld aan acetylsalicylzuur (Aspirine) dat tegenwoordig meer voor het voorkomen van hart- en herseninfarcten wordt toegepast dan dat het als pijnstiller wordt gebruikt, terwijl het daar aanvankelijk voor werd ontwikkeld. Soms worden geneesmiddelen daarvoor dan onderzocht (fase 5 onderzoek) en wordt het geregistreerde indicatiegebied uitgebreid. Zolang dat nog niet het geval is spreekt men van 'off-label gebruik' (zie stap 9 B).

## 2B. RECEPTGENEESMIDDELEN die binnen het ziekenhuis worden gebruikt (intramuraal)

### *Stappen 1 t/m 6 en 8 t/m 12:*

Deze stappen verlopen hetzelfde als bij extramurale geneesmiddelen, middelen die buiten het ziekenhuis worden gebruikt.

### *Stap 7: Beoordeling of receptgeneesmiddel wordt vergoed*

Deze stap ontbreekt momenteel. Voor medicijnen die binnen het ziekenhuis worden gebruikt bestaat nu geen centraal model om te bepalen of een middel wel of niet wordt vergoed. Ziekenhuizen krijgen een algemeen budget waaruit ze alle geneesmiddelen moeten betalen die in het ziekenhuis worden gebruikt. Voor middelen die zijn opgenomen in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen geldt dat ziekenhuizen extra geld kunnen krijgen. Hoeveel extra, hing tot voor kort af van de onderhandelingen tussen ziekenhuizen en zorgverzekeraars. Recent heeft de minister voorgesteld om aan ieder ziekenhuis 80 procent van de kosten te vergoeden van dure geneesmiddelen die in deze regeling zijn opgenomen.

In de toekomst zal DBC-Onderhoud (een stichting die optreedt namens private partijen in de gezondheidszorg) gaan bepalen of ziekenhuizen een nieuw geneesmiddel wel of niet vergoed krijgen. Met private partijen in de gezondheidszorg wordt bedoeld: de ziekenhuizen, de zelfstandige behandelcentra, de medisch specialisten, de zorgverzekeraars en de patiëntenorganisaties. DBC-onderhoud ondersteunt de gebruikers van de DBC-systematiek en voert ook het onderhoud en beheer van de Diagnose Behandelcombinaties (DBC's) uit.

De diagnose behandelcombinatie is een nieuw financieringssysteem voor ziekenhuizen, dat begin 2005 is ingevoerd. In DBC's wordt iedere stap in de behandeling van een patiënt benoemd: van het eerste consult of onderzoek tot de medicijnen die worden voorgeschreven tot en met de laatste controle. DBC-onderhoud bepaalt wat er precies in een DBC komt te staan, en de ziekenhuizen stellen vervolgens een prijs vast waarvoor ze de omschreven zorg denken te kunnen leveren. Daarna beslissen zorgverzekeraars bij welke ziekenhuizen ze deze zorg willen inkopen.

Een beslismodel voor de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen zou er als volgt uit kunnen zien:

- er is een nieuw geneesmiddel op de markt
- medisch specialist / ziekenhuisapotheker zijn er van overtuigd dat het nieuwe middel een plaats in de therapie verdient
- de wetenschappelijke vereniging stelt richtlijnen op of past bestaande richtlijnen aan
- de Wetenschappelijke Advies Raad adviseert of ook zij het nieuwe middel een kans willen geven en of de voorgestelde plaats in het behandelprotocol terecht is
- DBC-onderhoud neemt een beslissing over de vergoeding:
  - DBC rood (wordt niet vergoed),
  - DBC oranje (wordt onder voorwaarden vergoed) of
  - DBC groen (wordt wel vergoed).

Deze procedure zal naar schatting een half tot één jaar duren.

De verwachting is dat men in 2007 aan de slag zal gaan met DBC's voor geneesmiddelen.