



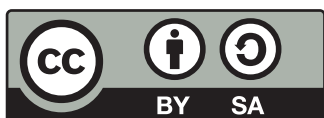
KONINKLIJKE NEDERLANDSE
AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

WETENSCHAP ALS RECEPT

HET BELANG VAN WETENSCHAP VOOR
PASSENDE GENEESMIDDELENZORG



ADVIES



2026 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW)
Sommige rechten zijn voorbehouden. Voor deze uitgave zijn gebruiksrechten van toepassing zoals vastgelegd in de Creative Commons licentie, naamsvermelding 4.0 Nederland.
(CC BY-SA 4.0)

DOI: [10.57881/31EF8371-9928-45C7-81A2-47BC205960FC](https://doi.org/10.57881/31EF8371-9928-45C7-81A2-47BC205960FC)

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Postbus 19121, 1000 GC Amsterdam
Telefoon + 31 20 551 0700
knaw@knaw.nl
www.knaw.nl

Digitale versie beschikbaar op www.knaw.nl/publicaties

Illustratie voorzijde en infographics: Multitude Creative Agency

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald: KNAW (2026). *Wetenschap als recept. Het belang van wetenschap voor passende geneesmiddelenzorg*. Amsterdam, KNAW.

WETENSCHAP ALS RECEPT

HET BELANG VAN WETENSCHAP VOOR
PASSENDE GENEESMIDDELENZORG

VOORWOORD

Iedereen wil graag lang en gezond leven, en goede zorg is daarvoor cruciaal. Toch staat de zorg in Nederland onder druk. Mensen worden steeds ouder, een positieve ontwikkeling die echter ook gepaard gaat met toenemende zorgbehoefte en personeelstekorten. Daarnaast zijn er steeds meer medische behandelingen mogelijk, soms tegen zeer hoge kosten.

Het adviesrapport *Wetenschap als recept* laat zien hoe wetenschap bij kan dragen aan duurzame, zinvolle, betaalbare zorg, aan de hand van wetenschappelijk onderzoek naar geneesmiddelen. Juist door systematisch gebruik te maken van wetenschappelijk onderzoek kan onzekerheid worden verminderd, en kunnen betere keuzes worden gemaakt, zowel aan de beleidstafel als in de spreekkamer.

Geneesmiddelen worden vaak geregistreerd op basis van uitkomstmaten die niet noodzakelijkerwijs klinisch relevant zijn, of studies in geselecteerde patiëntengroepen, waardoor de effectiviteit in de praktijk onzeker blijft.

Dit rapport maakt duidelijk dat daarom onderzoek gedurende de gehele levensloop van een geneesmiddel essentieel is, bijvoorbeeld in de vorm van post-registratiestudies naar langdurig gebruik bij bepaalde patiëntengroepen, naar klinisch relevante uitkomstmaten, naar verschillen tussen patiëntengroepen en naar de optimale inzet binnen bestaande behandelstrategieën, zoals bijvoorbeeld doseringsregimes.

Deze continue kennisopbouw stelt ons in staat om geneesmiddelen verantwoord in te zetten, kosten te besparen en tijdig bij te sturen wanneer verwachtingen niet worden waargemaakt. *Wetenschap als recept* biedt hiervoor concrete aanknopingspunten en laat zien hoe wetenschap en zorgpraktijk elkaar kunnen versterken.

Ik hoop en verwacht dat dit advies breed wordt benut door beleidsmakers, zorgverleners, onderzoekers, patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en onderzoeksfinanciers, nationaal en internationaal, en zo bijdraagt aan zorg die recht doet aan zowel de patiënt van vandaag als de samenleving van morgen.

Ik wil de leden van de adviescommissie en alle betrokken deskundigen en medewerkers hartelijk danken voor hun grondige en betrokken werk.

Marileen Dogterom
President KNAW

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD 4

SAMENVATTING 8

1. INLEIDING 13
 - 1.1 Aanleiding 13
 - 1.2 Samenstelling van de adviescommissie 15
 - 1.3 Aanpak en werkwijze 16
2. DE RELEVANTIE VAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK
GEDURENDE DE LEVENSLOOP VAN EEN GENEESMIDDEL 18
 - 2.1 De levensloop van een geneesmiddel 18
 - 2.2 Onderzoek naar en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen 21
 - 2.2.1 Prioriteitstelling: welke geneesmiddelen worden ontwikkeld voor welke indicaties? 21
 - 2.2.2 Onderzoek en ontwikkeling 27
 - 2.3 Geneesmiddelen in gebruik 33
 - 2.3.1 Effectiviteit van het geneesmiddel in de praktijk 34
 - 2.3.2 Toegang tot geneesmiddelen in de zorg 39
 - 2.3.3 Richtlijnen: sturen op passend geneesmiddelengebruik 49
 - 2.3.4 Passend geneesmiddelengebruik in de praktijk 50
3. UITDAGINGEN EN VOORWAARDEN VOOR EEN
WETENSCHAPPELIJK ONDERBOUWDE KENNISBASIS 55

4.	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	60
4.1	Conclusies	61
4.2	Aanbevelingen	62
4.3	Wat is specifiek voor geneesmiddelen en wat is breder toepasbaar?	67

LITERATUUR	68
------------	----

DEFINITIES	74
------------	----

AFKORTINGEN	79
-------------	----

BIJLAGEN

1.	Instellingsbesluit	80
2.	Lijst van geraadpleegde deskundigen	84
3.	Reviewprocedure	87

SAMENVATTING

De houdbaarheid van de gezondheidszorg, in Nederland en daarbuiten, staat onder druk. De zorgvraag groeit door vergrijzing, een toename van chronisch zieken en medische innovaties die steeds meer behandelopties bieden. Tegelijkertijd nemen personeelstekorten toe, zijn er geneesmiddelenstekorten, stijgen de kosten en groeit het besef van de ecologische impact van zorg. Deze ontwikkelingen maken het noodzakelijk om scherpe, waar mogelijk wetenschappelijk onderbouwde, keuzes te maken om goede zorg te behouden, en ook om mensen en middelen zo effectief mogelijk in te zetten zonder andere publieke belangen te schaden.

Tegen deze achtergrond verkende een adviescommissie van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) hoe wetenschappelijk onderzoek¹ systematisch kan bijdragen aan het verbeteren van passende geneesmiddelenzorg: zorg die werkt, betaalbaar is, zo mogelijk dichtbij de patiënt wordt geleverd en waarin patiënt en zorgverlener samen beslissen. Het rapport laat zien dat wetenschappelijk onderzoek gedurende de gehele levensloop van een geneesmiddel – van ontwikkeling tot gebruik in de praktijk – een onmisbare rol speelt in het verminderen van onzekerheid en het verbeteren van besluitvorming.

Dit advies bouwt voort op eerdere aanbevelingen van de KNAW en gebruikt casuïstiek uit de geneesmiddelenzorg als illustratie. De commissie organiseerde expertbijeenkomsten om de analyse breed te verankeren en te voorzien van praktijkkennis.

1 Een toelichting op de afbakening van het begrip *wetenschappelijk onderzoek* in dit rapport is te vinden in de inzet op pagina 12.

De commissie constateert dat Nederland erg actief is op het terrein van zorgvuldig en daarmee passend gebruik van medicijnen en denkt dat mede daardoor met behulp van wetenschappelijk onderzoek nog meer impact te bereiken is.

De belangrijkste conclusies zijn:

1. **Wetenschappelijk onderzoek kan op verschillende onderdelen en met relevant studieontwerp beter worden ingezet in de fase vóór registratie van geneesmiddelen.** Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kan en moet meer gestuurd worden op maatschappelijke behoeften. Naast commerciële belangen, die in sterke mate bepalen welke middelen worden ontwikkeld, kunnen wetenschappelijke inzichten beter benut worden om prioriteiten te stellen op basis van ziektelast, onvervulde medische behoeften en duurzaamheid. Onafhankelijke onderzoeksagenda's en onderzoek aan academische instellingen zijn nodig om geneesmiddelen te ontwikkelen voor indicaties die maatschappelijk van groot belang zijn. Daarnaast kan wetenschappelijk onderzoek bijdragen aan het ontwikkelen van innovatieve methoden voor relevant en efficiënt onderzoek, het ontwikkelen en valideren van relevante biomarkers, het gebruik van objectieve klinisch relevante uitkomstmaten, die beter aansluiten bij wat voor patiënten werkelijk telt, en het helpen formuleren van duidelijke afspraken en voorwaarden voor kwaliteit van bewijs.
2. **Gericht wetenschappelijk vervolgonderzoek in de fase na registratie van een geneesmiddel moet het gezondheidszorgsysteem sterker 'lerend' maken en verbetert daarmee de patiëntenzorg en de inzet van middelen en beperkt onnodige kosten en milieubelasting.** Ook na toelating tot de markt blijft wetenschappelijke onderbouwing cruciaal. Vaak worden geneesmiddelen geregistreerd op basis van surrogaat-uitkomstmaten, die niet noodzakelijkerwijs klinisch relevant zijn, of studies in geselecteerde patiëntgroepen, waardoor de effectiviteit in de praktijk onzeker blijft. Er worden regelmatig geneesmiddelen toegelaten tot de markt waarvan de waarde voor de patiënt in vergelijking met andere opties beperkt duidelijk is. Wanneer direct na registratie van een geneesmiddel in kaart wordt gebracht welke relevante kennis nog ontbreekt, biedt wetenschappelijk onderzoek kansen om deze onzekerheden te verkleinen. Gerichte, pragmatische post-registratiestudies – vaak minder interessant voor de farmaceutische industrie – helpen vervolgens de kloof te dichten tussen werkzaamheid onder ideale omstandigheden en effectiviteit in de dagelijkse praktijk, de zogenoemde *efficacy-effectiveness gap*. Daarnaast levert vervolgonderzoek naar effectiviteit, gepast gebruik en doelmatigheid mogelijkheden op om geneesmiddelen (kosten-)effectiever en gericht toe te passen, bijvoorbeeld via dosisverlaging, verlenging van doseerintervallen of duidelijke start- en behandelingsduurcriteria. Dit is niet alleen belangrijk voor betere patiëntenzorg, maar aanpassingen in gebruik kunnen leiden tot minder bijwerkingen, lagere kosten,

betere inzet van zorgpersoneel en verminderde belasting van het milieu. Evenzeer is inzicht in welke middelen elkaar kunnen vervangen van belang, mede gezien de huidige frequente geneesmiddelentekorten.

3. **Wetenschappelijk onderzoek kan beter worden ingezet om investeringen beter aan te laten sluiten bij maatschappelijke behoeften.** Wetenschap kan beleidsmakers nog beter ondersteunen bij het ontwerpen van rationeel beleid en effectieve samenwerkingsrelaties op het gebied van passende geneesmiddelenzorg. Dit vergroot de kans dat investeringen beter aansluiten bij maatschappelijke behoeften. Omdat overheidsinvesteringen in geneesmiddelenonderzoek en -ontwikkeling gepaard gaan met aanzienlijke uitgaven voor Nederland, is het essentieel om blijvend te onderzoeken of dat aansluit bij maatschappelijke voorkeuren, en of het Nederlandse vergoedingsbeleid de gewenste (private) innovatie in beoogde mate stimuleert.
4. **Wetenschappelijke kennis is essentieel voor het maken van rechtvaardige, solidaire en duurzame keuzes.** Solidariteit vormt een fundament voor het Nederlandse zorgsysteem. Dit vraagt om keuzes in de zorg, bijvoorbeeld over het al dan niet vergoeden van bepaalde typen dure geneesmiddelen. Met een toekomstige langdurige schaarste zal een juiste afweging voor dit soort keuzes beleidskaders vergen die voorbij medische criteria gaan. De geestes- en maatschappijwetenschappen (waaronder economie, sociologie, ethiek en recht) kunnen belangrijke kennis aanleveren voor rechtvaardige, solidaire en duurzame keuzes in het zorgsysteem. Nader onderzoek naar de onderbouwing en effecten van (beleids-)keuzes is daarvoor nodig.
5. **Samenwerking is noodzakelijk.** Veel knelpunten, zoals geneesmiddelentekorten, betrokkenheid bij besluitvorming over geneesmiddelregistratie, de kentering van farmaceutisch onderzoek in Europa en behoeften aan postregistratie onderzoek en geneesmiddelenstudies bij – in het bijzonder maar niet alleen – zeldzame aandoeningen, vragen om internationale actie en gezamenlijk optreden. Hiervoor is een optimale samenwerking tussen wetenschappers en betrokken partijen nodig, zoals patiënten- en burgerorganisaties, regelgevers, medische beroepsgroepen en waar opportuun de farmaceutische industrie.

De KNAW doet in het rapport gerichte aanbevelingen per fase van geneesmiddelenontwikkeling; ook volgt een opsomming van aanbevelingen aan specifieke doelgroepen.

De belangrijkste aanbevelingen zijn:

1. **Vergroot de wetenschappelijke bijdrage in de fase vóór registratie van geneesmiddelen.** Dit draagt bij aan beter studieontwerp en betere opbrengsten van onderzoek. Ook is een betere sturing relevant voor maatschappelijke behoeften en prioriteitstelling in de ontwikkeling van geneesmiddelen. Dit kan door kennishiaten te definiëren en het daarvoor relevante onderzoek te initiëren of te vergemakkelijken. Ook kan wetenschappelijk onderzoek bijdragen door uitgangspunten te formuleren en methodologische innovaties te benutten voor betere eindpunten en betere biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling. Daarbij kan een visie ontwikkeld worden, met behulp van wetenschappelijke kennis, op de wijze waarop Nederland het beste bij kan dragen aan private innovatie van geneesmiddelen.
2. **Versterk een lerend gezondheidssorgsysteem voor passende geneesmiddelenzorg,** met wetenschap als essentieel onderdeel en met betrokkenheid van de relevante zorgpartijen. Stimuleer kennisontwikkeling over passende geneesmiddelenzorg en bevorder daarmee kwaliteit van leven, betaalbaarheid van geneesmiddelenzorg, toegankelijkheid van zorg en verminderde belasting van het milieu. Gericht wetenschappelijk vervolgonderzoek, naar de optimale dosis en duur van behandeling zal bijdragen aan optimalisering van de zorg en aan een cyclische beoordeling, zodat relevante kennis voor beslismomenten voorhanden is.
3. **Ontwikkel heldere voorwaarden voor gegevensuitwisseling,** waarbij het belang van de patiënt centraal staat, onderzoeksvragen en rollen helder zijn gedefinieerd, data bij voorkeur centraal verzameld worden, is vastgelegd hoe belanghebbenden met elkaar samenwerken en de belasting van zorgverleners geminimaliseerd wordt, om zo onder meer cyclische medicijnbeoordelingen en een lerend gezondheidssorgsysteem te ondersteunen. Als overheden voor beslissingen staan die de hele samenleving raken – zoals tijdens een pandemie – moet snel helderheid kunnen worden verschaft over de impact van een ziekte op de verschillende kwetsbare groepen. Internationale samenwerking is hierbij van toegevoegde waarde, zeker als het gaat om zeldzame aandoeningen.
4. **Benut Nederlandse en internationale samenwerkingen voor het gezamenlijk uitvoeren van (pragmatische) geneesmiddelenstudies.** Deze studies kunnen, indien goed en internationaal opgezet en afgestemd met de EMA, mogelijk ook tot nieuwe registraties leiden en gebruikt worden bij het evalueren van geneesmiddelen als onderdeel van *health technology assessments*. Daarnaast kunnen Europese onderzoekers en betrokken partners door waar mogelijk procedures te harmoniseren, uitstekende kwaliteit te leveren en vooraanstaande technologieën nog meer te benutten, Europa weer een aantrekkelijkere plek maken voor het doen van innovatieve studies met de farmaceutische industrie om zo ook de terugloop in deze studies te keren.

5. **Organiseer betekenisvolle patiënt- en burgerparticipatie** in de fases voor en na registratie, zoals bij het prioriteren en evalueren van onderzoeken en het opstellen en beoordelen van *benefit-risk*-analyses van geneesmiddelen. Maak hierbij gebruik van *good practices* om patiëntervaringen te meten.

De KNAW roept de overheid en betrokken partijen op om gezamenlijk de wetenschappelijke onderbouwing van geneesmiddelenontwikkeling en -zorg te versterken en internationaal op dit gebied nog meer een rol van gidsland op zich te nemen. Dit vraagt om heldere keuzes over wanneer en op welke wijze wetenschap wordt ingezet, het beschermen en stimuleren van onafhankelijk onderzoek en internationale samenwerking om versnippering van inspanningen te voorkomen. Alleen zo wordt de belofte van passende geneesmiddelenzorg werkelijkheid – zorg die effectief, patiëntgericht, betaalbaar en duurzaam is.

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Onder wetenschappelijk onderzoek wordt verstaan onderzoek dat systematisch is uitgevoerd, gebaseerd op observeerbare feiten en logische redeneringen. Het is repliceerbaar en controleerbaar, streeft naar objectiviteit, is onafhankelijk en integer. Op het terrein van geneesmiddelen wordt er wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd in onderzoeksinstituten, universitaire medische centra, topklinische ziekenhuizen en universiteiten en in farmaceutische bedrijven. Het kan gefinancierd worden door publieke geldstromen, zoals via ministeries, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek [NWO] of ZorgOnderzoek Nederland / Medische Wetenschappen [ZonMw], of door private partijen, zoals de industrie of collectebusfondsen. In dit rapport verwijzen we met ‘wetenschappelijk onderzoek’ naar het onderzoek dat plaatsvindt aan of in samenwerking met academische instellingen.

1. INLEIDING

1.1 Aanleiding

Gezondheid is een groot goed en bij ziekte is goede zorg essentieel. Hoewel goede zorg in Nederland vanzelfsprekend lijkt, wordt het steeds uitdagender deze te waarborgen. De zorgvraag groeit doordat de bevolking vergrijst, het aantal chronisch zieken toeneemt en innovaties ertoe leiden dat er steeds meer behandelopties zijn voor patiënten. Tel daarbij op het toenemend personeelsgebrek (Europese commissie, 2010), de medicijntekorten², de stijgende kosten en soms zeer hoge prijzen van nieuwe geneesmiddelen³, de ecologische voetafdruk van de gezondheidszorg (Lenzen, 2020; KNAW, 2023) en het is evident dat er in de zorg scherpe keuzes gemaakt moeten worden. Dat is noodzakelijk voor het behoud van kwalitatief hoogstaande zorg, en om de inzet van mensen en middelen in de zorg zo optimaal mogelijk te laten zijn en deze niet ten koste te laten gaan van andere belangrijke publieke sectoren (NZa en Zorginstituut Nederland, 2020; WRR, 2021).

Dit rapport focust op de rol van wetenschappelijk onderzoek⁴ bij het maken van passende keuzes voor het ontwikkelen en toepassen van geneesmiddelen, ter afbakening van het alomvattende terrein van 'zorg'. Er liggen voor passende geneesmiddelenzorg grote kansen voor verbetering, gezien bovengenoemde uitdagingen. Daarnaast leent de geneesmiddelenzorg zich goed voor een dergelijke analyse, omdat er sprake is van een duidelijk en grotendeels gecontroleerd systeem, onder meer dankzij de

2 <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-medicijntekorten>.

3 Totale zorgkosten Zorgverzekeringswet. <https://www.zorgcijfersdatabank.nl/>.

4 Een toelichting op de afbakening van het begrip *wetenschappelijk onderzoek* in dit rapport is te vinden in de inzet op pagina 12.

toetsingen die de EMA en het Zorginstituut Nederland (hierna Zorginstituut) uitvoeren op effectiviteit en toegevoegde waarde van nieuwe geneesmiddelen. Nederlandse onderzoekers hebben bovendien veel interesse en expertise op het terrein van het effectief, doelmatig en veilig gebruik van geneesmiddelen.⁵

Passende zorg

In 2022 hebben het Zorginstituut en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) het begrip ‘passende zorg’ geïntroduceerd, waarmee wordt bedoeld: ‘zorg die werkt, tegen een redelijke prijs, waar mogelijk dicht bij de patiënt en waarbij patiënt en hulpverlener samen beslissen’ (NZa en Zorginstituut Nederland, 2020). Het onderdeel ‘zorg die werkt’ betreft zorg die bewezen effectief is. Dit begrip werd breed omarmd, bijvoorbeeld door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) die in 2023 schreef: ‘Ik zie dat er in de afgelopen jaren steeds vaker geneesmiddelen geregistreerd worden met een beperkte meerwaarde. Dat vraagt van alle partijen dat zij keuzes maken om de uitgaven te beheersen zodat innovatieve geneesmiddelen beschikbaar en betaalbaar blijven voor patiënten. Het uitgangspunt hiervoor is dat patiënten passende zorg ontvangen.’ (Rijksoverheid, 2023).

Het belang van onderzoek naar de effectiviteit van zorg en behandeling wordt al lang onderkend. In 1993 adviseerde de Ziekenfondsraad dat nieuwe, kostbare ingrepen alleen vergoed hoefden te worden als onderzoek de waarde ervan had aangetoond (Ziekenfondsraad, 1993). In de jaren negentig presenteerde de comissie Dunning, in een rapport over zorgvergoedingen in tijden van schaarste, met de zogeheten trechter van Dunning waarin ‘bewezen effectiviteit’ een van de vier criteria was (Commissie Keuzen in de Zorg, 1991). Voor geneesmiddelenzorg is het de vraag of deze echt van meerwaarde is voor patiënten en hoe die zich verhoudt tot geen of andere mogelijke zorg en de benodigde inzet van mensen en middelen. Hiervoor worden een aantal termen gebruikt die grotendeels hetzelfde betekenen zoals: passende zorg, zinnige zorg, waardegedreven zorg, gepast gebruik en goed gebruik.

Geneesmiddelenzorg

Geneesmiddelen vormen een belangrijke basis voor geneeskundig handelen. Of patiënten ook daadwerkelijk baat kunnen hebben bij bepaalde geneesmiddelenzorg zou idealiter vooraf bekend moeten zijn. Niet alleen onder- maar ook overbehandeling is immers onwenselijk: geneesmiddelen hebben bijwerkingen, de toediening ervan kost tijd van patiënten en zorgverleners en zij hebben impact op het milieu. Geneesmiddelengebruik brengt dus directe en indirecte kosten met zich mee. Daarom is het essentieel om zowel de beschikbare geneesmiddelen als de tijd van medische beroepsgroepen zo effectief mogelijk in te zetten. Dat betekent niet dat

5 Zie bijvoorbeeld de kennis opgedaan in het kader van het sinds 2012 lopende ZonMw Programma: Goed Gebruik Geneesmiddelen. <https://www.zonmw-geneesmiddelenmagazines.nl/magazine/tien-jaar-ggg/feiten-en-cijfers/> (Geraadpleegd op 7 januari 2026).

(dure) geneesmiddelen geen plek hebben, maar wel dat ze ingezet moeten worden bij mensen voor wie ze daadwerkelijk voldoende (kosten)effectief zijn op patiëntrelevante uitkomstmaten. Dat gaat al heel goed in Nederland; we besteden ten opzichte van vergelijkbare OECD-landen minder geld aan geneesmiddelen⁶. Tegelijkertijd zijn bijvoorbeeld oncologische geneesmiddelen relatief snel en goed beschikbaar.⁷ Toch zijn er uitdagingen.

In het langdurige proces van geneesmiddelontwikkeling moet de fabrikant voldoen aan strikte regelgeving en de werkzaamheid en veiligheid aantonen bij een geselecteerde groep patiënten. Bij toelating van (dure) geneesmiddelen tot het basispakket is er desondanks vaak onzekerheid. Dit is bijvoorbeeld het geval als de werkzaamheid is gebaseerd op onderzoek gebaseerd op surrogaat-uitkomstmaten, zonder controlegroep, of in geselecteerde populaties die niet representatief zijn voor Nederland. In de praktijk kunnen de effecten dan tegenvallen; patiënten kunnen onvoldoende baat hebben bij een middel, of bijwerkingen komen pas laat aan het licht. De effectiviteit van een geneesmiddel wordt mede bepaald door relevante langetermijnuitskomsten.

Wetenschappelijk onderzoek kan in alle fases van geneesmiddelontwikkeling en -gebruik, bijdragen aan het verminderen van onzekerheid door het leveren van betrouwbare gegevens, zodat er betere beslissingen genomen kunnen worden. Dit rapport benadrukt dat een gedegen en wetenschappelijk onderbouwde kennisbasis essentieel is voor het passend gebruik van geneesmiddelen. Patiënten profiteren van effectievere behandelingen met minder bijwerkingen, terwijl het op maatschappelijk niveau bijdraagt aan lagere zorgkosten en een duurzaam zorgsysteem.

1.2 Samenstelling van de adviescommissie

De door het KNAW-bestuur ingestelde adviescommissie bestond uit de volgende leden:

- Liesbeth de Vries (voorzitter), hoogleraar medische oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Jako Burgers, huisarts en bijzonder hoogleraar ‘persoonsgerichte zorg in richtlijnen’, Universiteit Maastricht en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Marleen Kemper, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Apotheek A15

⁶ OECD Health Statistics 2024. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2024/11/health-at-a-glance-europe-2024_bb301b77/b3704e14-en.pdf.

⁷ Bijvoorbeeld in de oncologie: in het OECD-rapport *Access to oncology medicines in EU and OECD countries*, Hofmarcher, 2024; figuur 3.5, waaruit blijkt dat Nederland in een steekproef van indicaties met een hoog klinisch voordeel bij borst- en longkanker de dekking/vergoeding in Nederland heel hoog is (92%) en de tijd tot dekking van kankermedicijnen relatief snel.

- Xander Koolman, hoogleraar gezondheidseconomie, Vrije Universiteit
 - Rob van Marum, bijzonder hoogleraar farmacotherapie bij ouderen, Amsterdam Universitair Medisch Centrum; klinisch farmacoloog en klinisch geriater Jeroen Bosch Ziekenhuis
 - Sjoerd Repping, hoogleraar Zinnige Zorg Amsterdam Universitair Medisch Centrum; voorzitter programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) en voorzitter van de werkgroep gepast gebruik dure geneesmiddelen van het Landelijk Overleg Dure Geneesmiddelen (LODG)
 - Ghislaine van Thiel, universitair hoofddocent medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - Christiaan Vinkers, psychiater en hoogleraar stress en veerkracht, Amsterdam Universitair Medisch Centrum en GGz InGeest
 - Adriaan Voors, hoogleraar cardiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Met ondersteuning van Eva Naninck en Maartje Aukes (Bureau KNAW).

1.3 Aanpak en werkwijze

De commissie kreeg van het bestuur van de KNAW de opdracht (zie bijlage 1 'Instellingsbesluit') om knelpunten in kaart te brengen van het huidige zorgsysteem, met geneesmiddelen als voorbeeld, en te inventariseren hoe de wetenschap kan bijdragen aan een 'lerend gezondheidszorgsysteem' waarin continu, op basis van klinische gegevens, nieuwe wetenschappelijke kennis gegenereerd wordt die gebruikt kan worden voor medische besluitvorming.

De commissie heeft invulling gegeven aan de opdracht door mogelijkheden, knelpunten en kritieke beslismomenten voor passende geneesmiddelenzorg te identificeren. Dit wordt beschreven in hoofdstuk 2. Als leidraad heeft de commissie de levensloop van een geneesmiddel genomen, van eerste ontwikkeling, via registratie, tot het gebruik in de dagelijkse praktijk. Hiermee wil de commissie stapsgewijs laten zien waar mogelijkheden en knelpunten zijn en op welke momenten de wetenschappelijke basis van passende geneesmiddelenzorg versterkt kan én moet worden. In hoofdstuk 3 wordt dieper ingegaan op uitdagingen en voorwaardelijke zaken bij het bereiken dat wetenschappelijk onderzoek de benodigde kennis kan verzamelen en aanleveren, zodat deze ook geïmplementeerd en benut kan worden voor een 'lerend gezondheidszorgsysteem'. In het afsluitende hoofdstuk worden de voorgestelde verbeteringen samengenomen en worden aanbevelingen gedaan aan betrokken partijen.

Dit rapport bouwt voort op bestaande analyses van en aanbevelingen over geneesmiddelenzorg en vult deze aan met nieuwe inzichten. De hier gevolgde aanpak biedt perspectief om in de toekomst te worden verbreed naar andere domeinen van de gezondheidszorg.

Eerder heeft de KNAW een advies geschreven over de mogelijkheden die de wetenschap biedt om het onderzoek naar de ontwikkeling van en de toegang tot nieuwe geneesmiddelen efficiënter te laten verlopen, zonder dat dit ten koste gaat van de kwaliteit en de veiligheid (KNAW, 2021). Dat adviesrapport was mede aanleiding voor de oprichting van het Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development (FAST) als regiehouder. In het huidige rapport worden aanbevelingen gedaan die ook in het vorige advies aan de orde kwamen, zoals een tijdige dialoog tussen wetenschappers en regelgevende autoriteiten. Waar het vorige rapport zich richtte op het efficiënter ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelenzorg, richt het huidige rapport zich meer op het passend inzetten van nieuwe en bestaande geneesmiddelenzorg.

Voor dit rapport heeft de commissie de literatuur, en ook een groot aantal deskundigen geraadpleegd (zie bijlage 2 ‘geraadpleegde deskundigen’). Naast de reguliere commissievergaderingen werden vier expertmeetings georganiseerd om meer inzicht te krijgen in de volgende vier vragen, die op verschillende plaatsen in het rapport worden beantwoord:

- I. Wanneer kan en moet er in de levensloop van een geneesmiddel zinvol gestuurd worden op basis van wetenschappelijke kennis?
- II. Wat zijn de methodologische knelpunten bij het beoordelen van geneesmiddelen?
- III. Waar en hoe kan wetenschappelijk onderzoek een bijdrage leveren aan de besluitvorming en beleid, om het maatschappelijk belang van passende farmaceutische zorg te dienen?
- IV. Hoe kunnen patiënten een rol spelen om wetenschappelijk onderzoek betekenisvoller te maken voor passende zorg?

Ook heeft de commissie werkbezoeken afgelegd bij het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency, EMA) bij de Regulatory Science and Academia workstream en de Innovation Task Force, de directie Geneesmiddelen en Medische Technologie van VWS en de commissie Maatschappelijk Aanvaardbare Uitgaven Geneesmiddelen (MAUG). De commissie is alle experts zeer erkentelijk voor hun waardevolle inbreng tijdens deze bijeenkomsten.

Het rapport is afgerond na beoordeling van het concept door externe referenten (zie bijlage 3) en de adviesraden van de KNAW. Van de aanbevelingen van de referenten van het conceptrapport is dankbaar gebruikgemaakt.

2. DE RELEVANTIE VAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK GEDURENDE DE LEVENSLLOOP VAN EEN GENEESMIDDEL

Wanneer een arts een geneesmiddel voorschrijft, is dat het resultaat van een lang traject met een hele reeks stappen: het geneesmiddel is ontwikkeld, de werkzaamheid en veiligheid zijn getest, het registratiedossier is beoordeeld door regelgevende instanties, er is een besluit genomen over vergoeding en vaak zijn er medische richtlijnen opgesteld die beschrijven bij wie, wanneer en hoe het geneesmiddel te gebruiken. Als we de levensloop van een geneesmiddel – van het eerste idee totdat het middel uit de handel wordt genomen of langdurig in gebruik blijft – systematisch bekijken, zien we dat er in elke fase belangrijke beslismomenten zijn waarvoor wetenschappelijke kennis wordt en kan worden verzameld en benut.

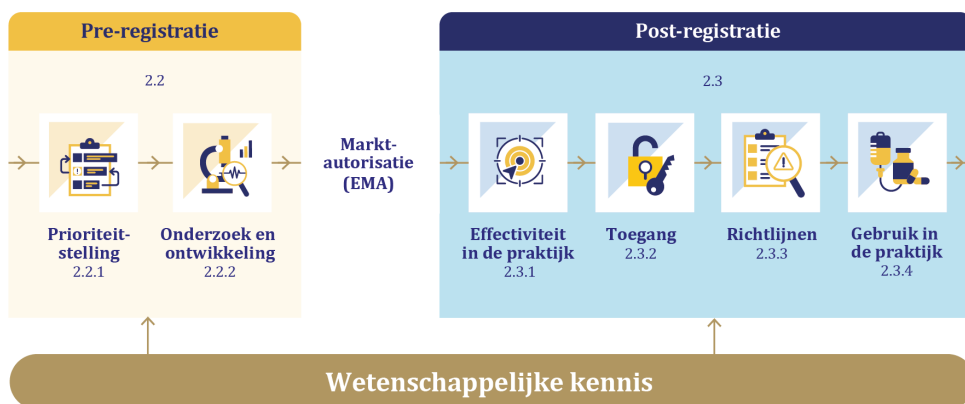
Dit hoofdstuk bevat een deel over de pre-registratiefase (vóór de goedkeuring door de EMA of het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen [CBG]) en over de post-registratiefase (na de goedkeuring), zoals weergegeven in figuur 1. Voor elke fase worden in dit hoofdstuk de belangrijkste mogelijkheden, knelpunten en kritieke beslismomenten beschreven en wordt toegelicht hoe wetenschappelijke inzichten kunnen bijdragen aan verbeteringen. Eerst volgt een korte beschrijving van de verschillende fases in de levensloop.

2.1 De levensloop van een geneesmiddel

Onderzoek en ontwikkeling

Onderzoeksinstituten, universitaire medische centra, universiteiten en farmaceutische bedrijven spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van geneesmiddelen. In de eerste fase wordt bepaald of en voor welke aandoening(en) een geneesmiddel ontwikkeld gaat worden, een keuze die grotendeels door de farmaceutische industrie en deels aan academische instellingen wordt gemaakt.

Levensloop geneesmiddel



Figuur 1. De verschillende beslismomenten in de levensloop van een geneesmiddel waar wetenschappelijk onderzoek kan helpen om tot passende geneesmiddelenzorg te komen (met paragraafnummer).

Registratie van een geneesmiddel

Als een geneesmiddel na preklinisch en klinisch onderzoek zinvol lijkt, wordt het aangeboden voor registratie door een daartoe geautoriseerde partij. Binnen de Europese Unie wordt de eerste stap in dit registratieproces centraal gedaan door de EMA. De partij die het geneesmiddel op de markt wil brengen, meestal een farmaceutisch bedrijf, verstrekt zelf de wetenschappelijke gegevens aan de EMA. Deze partij bepaalt daarmee voor welke indicatie, in welke dosering en voor welke periode het geneesmiddel wordt voorgeschreven.

Op basis van de beschikbare gegevens beoordeelt de EMA of een geneesmiddel van goede kwaliteit is en of de balans tussen de effecten/werkzaamheid en de bijwerkingen en risico's van geneesmiddelen positief is. Valt deze *benefit-risk ratio* positief uit, dan wordt het geneesmiddel geregistreerd. Besluiten hierover worden in de EU veelal centraal genomen in de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMA en gelden dus voor alle EU-lidstaten. Het gebeurt nog maar zelden dat Nederland zelf, dus decentraal, een middel goedkeurt en dat het geregistreerd wordt via het CBG.

Nationale toelating

Nadat een geneesmiddel is toegelaten tot de Europese markt beoordelen de EU-lidstaten ook zelf het klinische voordeel, economische, ethische en organisatorische kwesties om te bepalen welke geneesmiddelen wel of niet vergoed worden, mede aan de hand van een *health technology assessment* (HTA). Onderdeel daarvan is het bepalen van de (kosten)effectiviteit ten opzichte van bestaande behandelingen. In

Nederland beslist de minister van VWS of een geneesmiddel wordt vergoed. In de Zorgverzekeringswet is vastgesteld dat zorg alleen maar ten laste van de basisverzekering mag worden gebracht als het voldoet aan de ‘stand van de wetenschap en praktijk’ (SWP). Daarmee wordt bedoeld dat interventies in de zorg voldoende bewezen effectief moet zijn (Zorginstituut Nederland, 2023). De minister laat zich adviseren door het Zorginstituut, dat bij zijn afwegingen gebruikmaakt van twee onafhankelijke adviescommissies, namelijk de Wetenschappelijk Adviesraad en de Advies Commissie Pakket. Deze commissies betrekken bij hun overwegingen de medische wetenschappelijke verenigingen en ook patiënten, vanwege hun inhoudelijke kennis en om rekening te houden met de praktische implementatie.

Binnen het Nederlandse vergoedingssysteem worden geneesmiddelen via verschillende routes in het basispakket opgenomen. Geneesmiddelen die buiten het ziekenhuis worden voorgeschreven en verkrijgbaar zijn via de openbare apotheek, vallen onder het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor intramurale geneesmiddelen, die worden gebruikt tijdens medisch-specialistische zorg, geldt een andere route. Deze middelen kunnen direct beschikbaar komen of moeten eerst de zogenaamde ‘sluisprocedure’ doorlopen. In dat geval moet worden aangetoond dat de verhouding tussen werkzaamheid en kosten redelijk is. Vervolgens voert het ministerie van VWS prijsonderhandelingen met de fabrikant over de kosten en het afnamevolume. Het ministerie van VWS heeft onlangs een nieuwe brochure uitgebracht die helder de verschillende stappen en keuzes rond toelating van geneesmiddelen tot de markt toelicht.⁸

Met de stapsgewijze invoering van de Europese wet evaluaties gezondheidstechnologie (EU HTA, verordening 2021/2282) zijn vanaf 1 januari 2025 EU-lidstaten begonnen gezamenlijk klinische evaluatieverslagen op te stellen voor nieuwe oncologische therapieën en Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's), geneesmiddelen voor somatische celtherapie, gentherapie en weefselmanipulatie. Voorheen deden de meeste EU-lidstaten die evaluaties zelf. Nu komt er één gezamenlijke Europese beoordeling, die de werking en veiligheid van een nieuw geneesmiddel of nieuwe medische technologie vergelijkt met standaardzorg. Economische, ethische, organisatorische, sociale, ecologische en juridische kwesties maken hier géén onderdeel van uit. Deze aspecten blijven lidstaten zelf beoordelen als ze bepalen welke geneesmiddelen ze wel of niet willen laten vergoeden.

Van toelating medicijn tot einde van geneesmiddelgebruik

Als een medicijn beschikbaar komt voor patiënten in Nederland zijn er door de betrokken beroepsgroepen vaak richtlijnen ontwikkeld over hoe ze te gebruiken. Zorgverleners zijn volgens de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg gehouden aan de zogenoemde professionele standaard waaronder ook richtlijnen vallen. De

⁸ https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2024Z21509&id=2024D50793.

rijksoverheid ondersteunt de financiering van ontwikkeling en herziening van richtlijnen gezien de sleutelrol van richtlijnen in de wet- en regelgeving.

De gemiddelde levensduur van een geneesmiddel varieert sterk, maar ligt grofweg tussen de tien en dertig jaar. Vanaf de indiening van een octrooi is een patent twintig jaar geldig. Door de lange ontwikkeltijd blijft daarvan vaak zo'n acht tot twaalf jaar over waarin de producent het middel exclusief op de markt kan brengen. Na patentverloop kunnen geneesmiddelen beschikbaar komen als generiek middel of, in het geval van biologische geneesmiddelen, als biosimilar. Beide varianten worden doorgevoerd tegen een lagere prijs aangeboden en kunnen bijdragen aan een forse kostenbesparing binnen het vergoedingssysteem.

De levensloop van een geneesmiddel eindigt wanneer de registratiehouder (de formele eigenaar) de handelsvergunning intrekt en stopt met de levering. Als het middel nog marktbescherming geniet (bijvoorbeeld een patent) dan verdwijnt de werkzame stof van de markt. Als het middel al van het patent af is en er zijn generieken, dan is de impact beperkt en blijft de molecuul beschikbaar. Daarnaast kan het Zorginstituut een uitstroombadvies geven voor een geneesmiddel. Het geneesmiddel voldoet dan mogelijk nog wel aan generieke eisen, maar er zijn redenen om de minister te adviseren een middel toch van vergoeding uit te sluiten. Meestal spelen hierbij maatschappelijke afwegingen een rol, bijvoorbeeld rond klinische effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid of uitvoerbaarheid van de therapie en in de toekomst mogelijk ook ecologische impact.

2.2 Onderzoek naar en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

In de fase voor registratie van een geneesmiddel spelen veel kennisvragen, die we in twee categorieën kunnen indelen:

1. Prioriteitstelling: welke geneesmiddelen worden voor welke indicaties ontwikkeld?
2. Onderzoek en ontwikkeling.



2.2.1 Prioriteitstelling: welke geneesmiddelen worden ontwikkeld voor welke indicaties?

Voordat geneesmiddelen worden ontwikkeld en onderzocht spelen er vragen als: Welke middelen moeten ontwikkeld worden? Wie of wat bepaalt dit, en voor welke indicatie? Zetten we in op geneesmiddelen voor aandoeningen met een grote ziektelast of voor aandoeningen waarvoor geen enkele andere therapie beschikbaar is? Ligt de focus op middelen met de grootste potentie om ziektelast te verminderen, of

op commerciële potentie? En in hoeverre bepaalt wetenschappelijke kennis welke geneesmiddelen ontwikkeld zouden (moeten) worden? Welke middelen hebben we echt nodig?

Mogelijkheden, knelpunten en beslismomenten waarbij wetenschappelijk onderzoek een rol kan en zou moeten spelen liggen in deze fase op het vlak van een betere prioriteitstelling bij geneesmiddelenontwikkeling vanuit de principes van passende zorg: zorg die werkt, tegen een redelijke prijs, waar mogelijk dicht bij de patiënt en waarbij patiënt en hulpverlener samen beslissen. Daarbij spelen zowel de maatschappelijke behoefte als private investeringen een rol. We lichten die hieronder toe.

Maatschappelijke behoefte

Wetenschappelijke kennis is onmisbaar om te bepalen welke maatschappelijke behoeften prioriteit of meer aandacht moeten krijgen bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het gaat dan om inzicht in de ziektelast, de on vervulde medische behoeften, maar ook inzicht in oorzaken van bestaande gezondheidsverschillen, de milieueffecten van geneesmiddelen en hun ontwikkeling (meer hierover in paragraaf 2.3.4) en de benodigde investeringen in onderzoek en ontwikkeling (research & development, R&D) van geneesmiddelen. Een geneesmiddel voor een veelvoorkomende aandoening helpt een groot aantal mensen, terwijl een geneesmiddel voor een ernstige ziekte mogelijk het verschil maakt tussen leven en dood. Geneesmiddelen voor specifieke kleine doelgroepen, zoals kinderen, verdienen aandacht. Bij de ontwikkeling van sommige geneesmiddelen kunnen ook nieuwe technologieën worden toegepast, zoals de door EMA en FDA goedgekeurde *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR)-genbewerking bij sikkelcelanemie, waarmee de productie van gezond hemoglobine wordt hersteld.

Een belangrijke maatschappelijke behoefte is de on vervulde medische behoefte (*unmet medical need*, zie een voorbeeld in box 1). Hiervan spreken we wanneer er voor patiënten met een bepaalde aandoening of symptoom slechts matige of helemaal geen beschikbare behandelopties bestaan. Dan wordt, vanuit maatschappelijk perspectief, een groter belang gehecht aan de ontwikkeling van een nieuwe therapie. Wetenschappelijk onderzoek kan deze behoefte in kaart brengen, maar dat betekent niet automatisch dat er ook passende geneesmiddelenzorg wordt ontwikkeld. Anderzijds bestaat er een risico dat de term te snel gebruikt wordt om behandelingen met minimale of nog onduidelijke meerwaarde voor patiënten toch vergoed te krijgen. Om in dit krachtenveld meer houvast te bieden wordt bij nieuwe farmaceutische wetgeving op Europees niveau gewerkt aan een nieuwe definitie voor 'on vervulde medische behoefte' (Europese commissie, 2025). Specifiek voor weesgeneesmiddelen, geneesmiddelen voor zeldzame ziekten die normaal gesproken niet ontwikkeld zouden worden vanwege de kleine patiëntengroep, wordt 'hoge on vervulde medische behoefte' gedefinieerd, om de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen in gebieden waar die ontbreken te stimuleren.

Het stimuleren van geneesmiddelenontwikkeling vraagt zowel publieke als private investeringen. Of ze willen investeren in het (door)ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel bepalen farmaceutische bedrijven in belangrijke mate op grond van de verwachte financiële opbrengst en het commerciële potentieel (SiRM, L.E.K. Consulting, RAND Europe, 2022). Dit commerciële belang sluit echter niet altijd aan bij de maatschappelijke behoefte aan nieuwe geneesmiddelen (voor voorbeelden zie box 2).

Het ministerie van VWS liet onderzoeken welke hiaten geneesmiddelenontwikkeling laat zien en wat de onderliggende oorzaken zijn.⁹ Naast gebrek aan commercieel potentieel spelen ook andere factoren een rol, zoals de stand van de wetenschap, beschikbaarheid van onderzoekspopulaties en de kwaliteit van de samenwerkingsinfrastructuur tussen betrokken partijen. Welke factor het meest bepalend is wisselt per ziektebeeld.

Wetenschappelijk onderzoek is onmisbaar bij prioriteitstelling in de ontwikkeling van geneesmiddelen door kennishiaten te definiëren en het daarvoor relevante onderzoek te initiëren of te vergemakkelijken. Onafhankelijk onderzoek naar vragen die van publiek belang zijn en die investeerders niet agenderen, verdient daarbij bijzondere aandacht. Daarnaast draagt wetenschappelijk onderzoek bij door uitgangspunten te formuleren en betere methoden te ontwikkelen voor prioriteitstelling bij geneesmiddelenontwikkeling. Dit is te organiseren door het opstellen van onderzoeksagenda's of het opzetten van gerichte onderzoeksprogramma's.

Private investeringen

Private investeerders spelen een belangrijke rol in het opschalen en versnellen van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Anders dan nationale overheden kunnen private partijen wereldwijde winsten maken bij succes. Daardoor zijn zij beter in staat risicodragend kapitaal aan te trekken om onderzoek en ontwikkeling te betalen. Het wordt aantrekkelijker voor private investeerders om in onderzoek en ontwikkeling te investeren wanneer de investeringsrisico's van verder onderzoek naar een werkzame stof afnemen.

Farmaceutische bedrijven kunnen gemiddeld hoge rendementen behalen. Vanuit een maatschappelijk perspectief roept dit vragen op, omdat het mogelijk betekent dat er potentieel maatschappelijk rendabele investeringen in geneesmiddelenontwikkeling niet zijn gedaan, waarschijnlijk omdat het rendement niet hoog genoeg werd geacht. De meest waarschijnlijke verklaring voor deze achterblijvende investeringen echter is de sectorbrede onzekerheid over het rendement. Hoewel die onzekerheid meerdere oorzaken heeft, nemen de risico's ook toe door onvoorspelbaar gedrag van overheden.

⁹ <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2023/08/17/kwalitatieve-verdieping-hiaten-geneesmiddelenontwikkeling>.

Een belangrijke vraag is welk rendement een investeerder mag verwachten (zie box 2).

De overheid heeft de mogelijkheid om marktbescherming in te zetten ter stimulering van private investeringen in onderzoek en ontwikkeling, omdat de prijzen van de betreffende geneesmiddelen anders zouden dalen met meer dan 95%. Kijken we naar de verdeling van de uitgaven over de groepen geneesmiddelen met en zonder marktbescherming dan schatten we dat de marktbescherming de Nederlandse samenleving ruim 5 miljard euro per jaar kost (Zorginstituut Nederland, 2025b; Rijksoverheid, 2025). Het ontwikkelen van een visie en beleid op die bestedingen van de Nederlandse overheid is daarom van belang voor de samenleving. Daar staat tegenover dat de Nederlandse markt voor geneesmiddelen met marktbescherming slechts rond de 1% van de wereldmarkt betreft. Een verandering van het Nederlandse beleid zal daarom weinig wereldwijde impact op investeringen hebben. Daarnaast heeft de Nederlandse overheid, vanwege internationale verdragen, slechts beperkte ruimte om haar beleid ten aanzien van marktbescherming af te laten wijken van dat van andere landen. Een goede, mede wetenschappelijk, onderbouwde visie zal de Nederlandse overheid helpen bij internationale samenwerking, om prikkels zo aan te passen dat private investeringen beter aansluiten bij maatschappelijke behoeften.

Een voorbeeld waarbij overheidsbeleid noodzakelijk is, is de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen voor ernstige en zeldzame aandoeningen. Voor de ontwikkeling van deze middelen is zelfs een zeer hoge prijs vaak niet voldoende om private investeringen te stimuleren. De ontwikkeling van deze geneesmiddelen is daarom mede afhankelijk van de bereidheid van overheden en verzekeraars om ervoor te betalen. Daarnaast heeft een overheid de mogelijkheid om de risico's voor investeerders te verkleinen, bijvoorbeeld door een deel van de financiële risico's te dragen of langdurige marktexclusiviteit te garanderen, of de eisen die aan de ontwikkeling gesteld worden te versoepelen. Een voorbeeld hiervan is de weesgeneesmiddelenstatus (EU Regulation 141/2000). Deze status garandeert een monopoliepositie voor de fabrikant van ten minste tien jaar indien deze een nieuw weesgeneesmiddel op de markt brengt. Deze maatregel heeft slechts geleid tot het op de markt brengen van een klein aantal geregistreerde geneesmiddelen met een weesgeneesmiddelenstatus (Europese commissie, 2020). Soms heeft zo'n maatregel zelfs een averechts effect, bijvoorbeeld doordat onbedoeld partijen met een commercieel belang ervan gebruikmaken of eraan verdienen (Van den Berg, 2021).

Een evaluatie van de gevolgen van het huidige Nederlandse beleid is daarom belangrijk. Voor de bijdrage van Nederland aan de wereldwijde prikkel in innovatie, dient dit beleid in internationale context te worden gezien. Dit helpt om te navigeren in het spanningsveld tussen het streven naar winst met veel verkochte geneesmiddelen – zoals *blockbusters* die minimaal 1 miljard dollar omzet per jaar opleveren – en beleid dat juist is bedoeld om ook zeldzame ziekten te bestrijden. Beide opties horen bij

verschillende stromingen in de ethiek: de eerste past bij een utilitaristisch perspectief, gericht op zo veel mogelijk welzijn en geluk in absolute zin, de tweede optie sluit aan bij ethische benaderingen die andere invullingen geven aan medemenselijkheid en rechtvaardigheid, en ook voor kleine groepen patiënten wil zorgen als dit economisch niet loont.

Wetenschappelijke kennis die kan bijdragen aan het stimuleren van private investeringen in maatschappelijk gewenste geneesmiddelenontwikkeling komt voort uit economisch onderzoek naar de werking van verschillende prikkels in de markt voor innovaties. Om te zorgen dat geneesmiddelen worden ontwikkeld waar maatschappelijke behoefte aan is, is het belangrijk te begrijpen welke beloning of prikkels kapitaalverschaffers ervaren om te investeren in innovatie van bepaalde behandelingen of geneesmiddelen, inclusief vaccins, en minder in andere. Het is van belang te weten of de Nederlandse vergoeding voor geneesmiddelen, bijvoorbeeld door marktbescherming en overig beleid dat kosten beïnvloedt, de gewenste innovatie in de beoogde mate stimuleert en of maatregelen ter bevordering van geneesmiddelen zonder commercieel potentieel effectief zijn.

Waarde van informatie

Overheden stellen gedetailleerde eisen aan de bewijsvoering die farmaceuten moeten aanleveren voor het toelaten van geneesmiddelen tot de markt of het opgenomen worden in het verzekerde zorgpakket. Die eisen verhogen de kosten voor het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel en remmen daarmee de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het effect van de hogere kosten verschilt afhankelijk van het type geneesmiddel; voor een middel met het potentieel om een *blockbuster* te worden is de impact anders dan voor een middel met een beperkte afzetmarkt.

De hoge eisen aan de bewijslast liggen voor de hand gezien de potentieel ernstige gevolgen voor de volksgezondheid, maar ook vanwege de grote financiële belangen die op het spel staan. Deze grote financiële belangen kunnen onethisch gedrag in de hand werken. Enkele casussen waarin farmaceuten onethisch en onwettelijk hebben gehandeld hebben de media bereikt en hebben dit gevoel versterkt. De prijs ervan is dat partijen zonder grote financiële belangen te maken hebben met de grote financiële barrières die door de hoge eisen aan bewijslast zijn opgeworpen. Voorbeelden hiervan zijn academisch onderzoek naar lagere doseringen, afbouwschema's en *repurposing* van reeds ontwikkelde medicijnen voor een andere aandoening.¹⁰

De overheid weegt daarom zorgvuldig af en onderzoekt welk niveau van bewijsvoering vereist is en welk effect dat zal hebben op de prikkel om te innoveren. Bij die

¹⁰ Zie bijvoorbeeld het rapport van FAST over *drug repurposing* als snelle route naar betaalbare nieuwe behandelingen (FAST, 2023).

overweging staat de *waarde van informatie* (Value of Information, VOI) centraal. Zo heet het vakgebied dat rationele prioritering van onderzoeksmiddelen en beleid onderzoekt. VOI verwijst naar de waarde die wordt toegekend aan het verminderen van risico's of onzekerheden bij besluitvorming.

Wetenschappelijk onderzoek kan bijdragen aan het rationaliseren van de eisen die overheden stellen aan de bewijsvoering, bijvoorbeeld rondom repurposing (herbestemming) van geneesmiddelen, zodat ze bijdragen aan het optimaliseren van de prikkel tot onderzoek en innovatie. Een manier is het creëren van meer inzicht in de balans tussen de kwaliteit van het farmaceutisch dossier en het effect van de kosten ervan op de gewenste innovatie. Hierdoor kunnen ook onderzoeksideeën vanuit academische instituten gestimuleerd worden die tegen weinig geld kunnen worden onderzocht maar vanwege de eisen die overheden stellen niet aantrekkelijk zijn om te onderzoeken.

BOX 1. ONVERVULDE MEDISCHE BEHOEFTE

Een onvervulde medische behoefte speelt soms voor grote groepen patiënten. Een voorbeeld daarvan is therapieresistentie bij patiënten met een depressie. Er zijn elk jaar 800.000 Nederlanders met een depressie (jaarprevalentie) (Trimbos-instituut, 2025). Voor patiënten met therapieresistente depressie zijn er effectieve en goed onderzochte behandelingen beschikbaar, waaronder psychotherapie, antidepressiva en neuromodulatie, zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie of elektroconvulsietherapie. Toch is er nog steeds een grote groep patiënten die onvoldoende baat heeft bij deze standaardtherapieën en bij wie depressies vaak terugkeren. Psychedelica zoals (es)ketamine zijn recent toegevoegd aan het therapeutisch arsenaal voor depressie, maar daarvan is de precieze plaatsbepaling en effectiviteit op de langere termijn nog onduidelijk (Kishon, 2024). Voor depressie is er daarnaast nog een grote medische behoefte aan werkzame innovatieve behandelingen, en is er nog onvoldoende bekend wie behoort tot de groep die zeer goed op antidepressiva reageert, en wie behoort tot het deel dat er weinig baat bij heeft (Stone, 2022).

BOX 2. WAT MAG JE VERWACHTEN ALS RENDEMENT?

Een nieuw antibioticum voor een gevaarlijke bacteriële infectie is belangrijk om op de plank te hebben liggen voor noodsituaties. Het middel heeft de grootste waarde indien het niet wordt gebruikt, omdat er dan geen resistentie ontstaat. Dat betekent dat er wel geïnvesteerd moet worden in ontwikkeling van het antibioticum en dat er misschien een voorraad van moet worden aangelegd, maar dat er geen voorspelbaar gebruik is. Daardoor is de ontwikkeling van zo'n geneesmiddel commercieel niet interessant. Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij antilichamen voor patiënten die geïnfecteerd raken

met het Ebola-virus, waarbij deze geneesmiddelen beschikbaar moeten zijn voor het geval zich een grotere uitbraak voordoet.

Als we als samenleving dergelijke geneesmiddelen wensen, en we verwachten dat private partijen hierin investeren, dan moet hiervoor een prikkel zijn. De Nederlandse overheid heeft de mogelijkheid gericht beleid te ontwikkelen voor marktcondities die het investeren in onderzoek en ontwikkeling van maatschappelijk gewenste geneesmiddelen bevorderen. Daarbij kunnen resultaten van onderzoek verricht naar de waardering van reële opties ondersteuning bieden. Samenwerking met andere landen zal daarvoor nodig zijn aangezien private partijen wereldwijd opereren voor een markt die groot genoeg is.



2.2.2 Onderzoek en ontwikkeling

De fase voorafgaand aan marktautorisatie, de pre-registratiefase, bestaat voornamelijk uit onderzoek en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Omdat er bij de registratie van geneesmiddelen door de EMA getoetst wordt op werkzaamheid en veiligheid staat in deze fase het aantonen van een gunstige verhouding tussen de gezondheidsvoordelen en -risico's (*benefit risk ratio*) centraal.

Mogelijkheden, knelpunten en beslismomenten waarbij wetenschappelijk onderzoek een rol kan en zou moeten spelen liggen in deze fase op het vlak van methodologie, de kwaliteit van het bewijs, het gebruik van objectieve klinisch relevante uitkomstmaten, het meten van ervaringen van patiënten, een optimale samenwerking tussen regelgevers, academische instellingen, medische beroepsgroepen en industrie, en kennis over en gebruik van biomarkers. Hieronder wordt de inzet van wetenschappelijk onderzoek op al deze punten toegelicht. Uitdagingen in de preklinische fase en hoe wetenschappelijk onderzoek kan bijdragen tijdens de ontwikkelketen om te komen tot efficiëntere geneesmiddelontwikkeling werden al eerder beschreven door de KNAW (KNAW, 2021).

Kwaliteit van bewijs

Voor een goed verloop van de onderzoeks- en ontwikkelingsfase is het van belang dat er duidelijke afspraken en randvoorwaarden zijn over de kwaliteit van bewijs. Dat betreft de methodologie van studies, zoals bij voorkeur een *randomised controlled trial* (RCT), dubbelblinde onderzoeksopzet, tijd van opvolgen van metingen, en de klinisch relevante uitkomstmaten.

Om aan te kunnen tonen dat een middel effectief is, moet gekeken worden welke gezondheidswinst geboekt wordt. Dus wat de uitkomstmaat van de studie is en hoe er gekeken wordt naar de bijwerkingen. Er bestaan harde, patiëntrelevante uitkomstmaten en surrogaat- uitkomstmaten. Bij het eerste gaat het erom of patiënten in de praktijk baat zullen hebben bij het geneesmiddel of welke winst er te behalen is bij

patiënten. Voorbeelden van harde uitkomstmaten zijn: overleving, hoeveel mensen met een bepaalde indicatie na een bepaalde tijd nog in leven zijn, kwaliteit van leven, het functioneren van een persoon op fysiek, psychisch en sociaal gebied en de subjectieve evaluatie daarvan.

Surrogaat-uitkomstmaten worden gebruikt als vervanging van harde uitkomstmaten. Voorbeelden zijn de bloeddruk, cholesterol- en HbA1c-waarden (bloedsuikerwaarden), of tumorgrootte. Hoge meetwaarden zijn risicofactoren, maar hoeven zelf geen klachten te geven. Van surrogaat-uitkomstmaten wordt verondersteld dat ze verband houden met klinische uitkomsten. Toch is een significant effect op een surrogaat-uitkomstmaat niet noodzakelijkerwijs ook klinisch relevant. Als een geneesmiddel tegen kanker een significant effect heeft op tumorgrootte, hoeft het nog niet de overlevingstijd te verlengen (Schuller, 2018). Door de tumorgrootte te meten in plaats van overleving is het geneesmiddel, door een kortere studieduur, eerder te registreren. Om gezondheidswinst te meten wordt daarom in registratiestudies vaker voor indirecte, surrogaat-uitkomstmaten gekozen dan voor harde klinisch relevante uitkomsten (Brinkhuis, 2024). Hoewel dit waardevolle informatie geeft, hebben duidelijke en relevante uitkomstmaten waar mogelijk de voorkeur. Bovendien maakt het uit wanneer uitkomstmaten gemeten worden. Soms zijn de uitkomsten alleen gedurende een korte periode bestudeerd of ontbreken data over kwaliteit van leven, zodat de toegevoegde waarde van een (nieuw) geneesmiddel moeilijk te beoordelen is.

Kortom, surrogaat-uitkomstmaten zijn 1) niet met zekerheid relevant voor de patiënt en 2) zorgen ervoor dat we meer onzekerheid accepteren dan wanneer de werkelijke effecten van een geneesmiddel worden onderzocht. Het identificeren en valideren van uitkomstmaten is in brede zin relevant voor passend gebruik, niet alleen in deze fase vóór het besluit over vergoedingen. Maar door de onzekerheid die surrogaat-uitkomstmaten met zich meebrengen bemoeilijken ze het om met onder andere HTA te beslissen of een geneesmiddel wel of niet moet worden vergoed (zie ook paragraaf 2.3.1). In internationaal verband is het wenselijk om deze onzekerheid onder de aandacht van regelgevers te brengen, en bijvoorbeeld te pleiten voor voorwaardelijke of cyclische beoordeling. Met de nieuwe EU-farmaceutische wetgeving, is het waarschijnlijk ook mogelijk voor *not-for-profit*-organisaties in de EU om een dossier bij EMA in te dienen en zo keuzes te beïnvloeden.

Wetenschappelijk onderzoek is onmisbaar voor de ontwikkeling van innovatieve methodologie en studieopzet voor het meest relevante en efficiënte onderzoek en duidelijke afspraken over en voorwaarden voor de kwaliteit van bewijs. Onderdeel daarvan is het opstellen en valideren van klinisch relevante uitkomstmaten in de fase vóór marktautorisatie zodat deze in het marktautorisatiedossier komen. Daarvoor is kennis nodig over wat relevante uitkomstmaten zijn en hoe daarvan optimaal gebruik te maken.

Patiëntervaringen en -participatie

Patiënt- en burgerparticipatie is essentieel om invulling te geven aan de maatschappelijke opgave om tot passende zorg te komen. In het hele proces van ontwikkeling van geneesmiddelen tot aan het formuleren van beleid versterkt patiënt- en burgerparticipatie de relevantie, kwaliteit en impact van wetenschappelijk onderzoek.

Er is groeiende steun om patiënten, als eindgebruikers van geneesmiddelen, een stem te geven in onderzoek dat uiteindelijk hun leven beïnvloedt (Groot, 2022). Het actief betrekken van patiënten en burgers vergroot maatschappelijke relevantie en impact, omdat bijvoorbeeld patiënten en hun naasten een uniek insiderperspectief bieden op het leven met en de behandeling van hun ziekte, en burgers waardevolle praktijkkennis en ervaringsdeskundigheid inbrengen. De inbreng van patiënten is essentieel om vast te stellen welke uitkomstmaten voor hen relevant zijn en ook hoe onderzoek haalbaar uit te voeren. Toch blijkt in alle onderzoeksfasen dat het voorkomt dat de uitvoering van het onderzoek niet patiëntgericht is en soms onnodig belastend of volgens patiënten juist niet diepgaand genoeg is om relevante vraag te kunnen beantwoorden. Daarom is het belangrijk om bij het evalueren van onderzoek en het opstellen en beoordelen van bijvoorbeeld benefit-risk-analyses voor geneesmiddelen gebruik te maken van *good practices* om patiëntervaringen en participatie te meten.

Patiënten kunnen helpen bij het identificeren van onderzoeksprioriteiten, en van uitkomstmaten die aansluiten bij hun dagelijkse realiteit, zoals het zo lang mogelijk zelfstandig kunnen functioneren. Onderzoeksresultaten kunnen effectiever worden vertaald naar de klinische praktijk en patiëntenparticipatie bevordert beleidsmaatregelen die aansluiten bij de werkelijke behoeften van patiënten. Het versterkt ook het ethische fundament van de wetenschap. Deze werkvorm erkent patiënten als gelijkwaardige partners en bevordert transparantie van onderzoek en vertrouwen tussen onderzoekers en de samenleving. Voor zinvolle patiëntenparticipatie is vroegtijdige inhoudelijke samenwerking relevant, waarbij elkaars inbreng over en weer serieus moet worden genomen.

Het opstellen van onderzoeksagenda's op basis van maatschappelijke behoefte vraagt ook om zinvolle patiënt- en burgerparticipatie. Er wordt steeds meer onderzoek gedaan naar hoe dat het beste vorm te geven (Cavers, 2020; Rathenau Instituut, 2024). Er zijn diverse organisaties, zoals internationaal de European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) en nationaal INVOLV, die zich bezighouden met patiëntparticipatie in Nederland, bijvoorbeeld door het opleiden van patiënten tot patiëntvertegenwoordiger. Belangrijk hierbij is dat deze organisaties onafhankelijk van de industrie opereren. Er zijn veel voorbeelden van patiëntorganisaties die gesteund worden door de farmaceutische industrie, wat de onafhankelijkheid van hun perspectief mogelijk beïnvloedt.

Naast trainingen zijn er voor het vormgeven van zinvolle patiëntenparticipatie adviezen, rapporten en handleidingen beschikbaar. EUPATI brengt bijvoorbeeld begeleidingsdocumenten uit die bedoeld zijn ter ondersteuning van de integratie van patiëntenbetrokkenheid in het gehele proces van geneesmiddelenonderzoek en -ontwikkeling.

Het meten van symptomen en ervaringen van patiënten, zoals kwaliteit van leven, vormt de basis voor het opstellen van *patient reported outcome measures* (PROM's) en respectievelijk *patient reported experience measures* (PREM's). Het blijkt echter dat, meestal door ontbreken van informatie, deze PROM's en PREM's slechts in iets minder dan de helft van de gevallen kunnen worden meegewogen bij het besluit tot marktautorisatie en dat het veelal secundaire of exploratieve uitkomstmaten zijn in klinische trials (Meregaglia, 2023). De invoering van PROM's wordt als essentieel gezien in de EMA-strategie 2025 (EMA & HMA, 2020; EMA, 2020).

Wetenschappelijke bijdragen zorgen voor de ontwikkeling van betrouwbare en relevante meetmethoden voor patiëntervaringen, waaronder PROM's en PREM's. Ook is wetenschappelijke onderbouwing van belang voor het vaststellen en prioriteren van relevante uitkomstmaten, zoals klachtenreductie en kwaliteit van leven, zodat geneesmiddelenontwikkeling beter aansluit bij de behoeften van patiënten. Wetenschappers kunnen betekenisvolle patiënt- en burgerparticipatie in de verschillende fases van geneesmiddelenontwikkeling helpen realiseren.

Samenwerking tussen regelgevers, academische instellingen, medische beroepsgroepen en industrie

Na registratie van een geneesmiddel spelen er in de klinische praktijk vaak nog veel vragen, bijvoorbeeld naar de beste dosering van een geneesmiddel. Om dit soort vragen vóór registratie al onderwerp van gesprek te laten zijn, is een betere interactie tussen regelgevers, academische instellingen, medische beroepsgroepen en farmaceutische industrie in de pre-registratiefase gewenst. Recent is er door de U.S. Food & Drug Administration (FDA) en EMA meer aandacht gevraagd voor het bepalen van de goede geneesmiddeldosering. De FDA ondersteunt bijvoorbeeld initiatieven gericht op dosisoptimalisatie bij oncologische geneesmiddelen (zie box 3).

Optimale samenwerking in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase tussen regelgevers, zoals de EMA, en academische instellingen, medische beroepsgroepen en industrie zal helderheid geven over wat regelgevers verwachten en zo voorkomen dat de data die regelgevers nodig hebben niet beschikbaar zijn. De EMA adviseert niet alleen farmaceutische bedrijven maar staat ook open voor contact met academische onderzoekers en biedt hun daarom vanaf 2025 gratis consultaties. Wetenschappers en medische beroepsgroepen zouden proactiever met de EMA in contact kunnen treden voorafgaande aan registratie (zoals beschreven in box 4). Ze zouden in Europees

verband samen op kunnen trekken om bijvoorbeeld aandacht te vragen voor relevante uitkomstmaten en methodologie. Omgekeerd zou ook de EMA nog actiever belangrijke onderzoeksgroepen kunnen bevragen. Die onderzoeksgroepen kunnen op hun beurt aangeven welke aanvragen eraan komen en vragen om inzichten. Door een goede samenwerking tussen betrokken partijen kunnen aspecten zoals medicijndoseringen geoptimaliseerd worden om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van nieuwe geneesmiddelen te maximaliseren.

Wetenschappelijk onderzoek in de *Regulatory sciences* draagt bij aan kennis over de ontwikkeling, evaluatie en het toezicht op medische producten en andere gereguleerde technologieën. Dit type onderzoek speelt een belangrijke rol bij het bevorderen van transparante, goede besluitvorming en het vertalen van conclusies naar effectief beleid. Een diepgaand inzicht in regelgevingssystemen – door analyse van gebruikte kaders en hun effectiviteit – is essentieel voor een goede samenwerking tussen regelgevers, wetenschappers aan academische instellingen, medische beroepsgroepen en de industrie, en daarom van belang voor passende geneesmiddelenzorg.

Optimale samenwerking in de pre-registratiefase tussen regelgevers, zoals de EMA, en academische instellingen, medische beroepsgroepen en industrie levert helderheid over zaken als dosisoptimalisatie, relevante uitkomstmaten en methodologie, om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van nieuwe geneesmiddelen te maximaliseren. Regulatory sciences vergroot de kennis voor een meer evidence-based benadering van regelgeving ter bevordering van transparante en goede besluitvorming en effectief beleid. Onderzoekers, uit de industrie en academische instellingen, hebben de mogelijkheid om al in een vroeg stadium van geneesmiddelenontwikkeling een wetenschappelijk advies via de joint scientific consultations aan te vragen bij de EMA, ter ondersteuning van bijvoorbeeld de bepaling van dosering of uitkomstmaten, wat kan resulteren in betere en snellere aansluiting bij de patiëntenzorg en daardoor passende geneesmiddelenzorg.

Biomarkers en farmacogenetica

Of en in welke mate een geneesmiddel gezondheidswinst oplevert verschilt tussen patiënten. Biomarkers zijn meetbare indicatoren van een biologisch proces, of een respons op een behandeling of interventie. Biomarkers kunnen worden gebruikt voor diagnose, prognose, monitoring van ziekteverloop of het voorspellen van de effectiviteit van een behandeling en kunnen daarmee behulpzaam zijn bij het selecteren van patiënten voor onderzoek naar een specifiek medicijn en bij het vaststellen van de gezondheidswinst. Voorbeelden van veelgebruikte biomarkers zijn bloeddruk, als klinische maat voor cardiovasculaire gezondheid, en CRP (C-reactief proteïne), als biochemische marker voor systemische ontsteking.

Onderzoek naar het ontwikkelen van biomarkers draagt bij aan de ontwikkeling van geneesmiddelen en aan een betere geneesmiddelentherapie op maat voor de individuele patiënt en ondersteunt zo passende geneesmiddelenzorg.

Een vakgebied dat biomarkers toepast, is de farmacogenetica. Informatie over het genetische profiel (DNA) of fenotypische eigenschappen van een patiënt, gemeten via biomarkers, geeft inzicht in diens klinische reactie op bepaalde geneesmiddelen, bijvoorbeeld doordat het middel sneller of juist langzamer wordt gemetaboliseerd. Dit heeft gevolgen voor de dosering of de keuze voor een ander middel. De farmacogenetica draagt daarmee bij aan een optimale studieopzet bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Genetische analyse van tumormateriaal, zoals het identificeren van specifieke mutaties, kan richting geven aan de keuze van geneesmiddelen en gepast gebruik bevorderen.

Door meer kennis over biomarkers, waaronder genetische varianten, bloed-biomarkers of moleculaire beeldvorming, kunnen sommige geneesmiddelen mogelijk veiliger en effectiever worden toegepast. Farmacogenetische biomarkers bij bloedverdunners illustreren dit (Shaw, 2015). Voor andere typen geneesmiddelen, zoals in de psychiatrie, is dat minder evident (Vinkers, 2019).

Wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan passende geneesmiddelenzorg door onderzoek naar de rol van biomarkers voor ontwikkeling en toepassing van geneesmiddelen. Dit ondersteunt geneesmiddelentherapie op maat voor de individuele patiënt en de ontwikkeling van nieuwe gepersonaliseerde geneesmiddelen. Ook draagt dit veld bij aan een betere studieopzet, bijvoorbeeld door verbetering van de patiëntselectie. Daarnaast levert onderzoek naar de relatie tussen biomarkers en de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen, zoals in de farmacogenetica, een belangrijke bijdrage in de fase van onderzoek en ontwikkeling.

BOX 3. VÓÓR REGISTRATIE DOSERINGEN OPTIMALISEREN

Het initiatief “Project Optimus van het Oncology Center of Excellence” van de FDA in de Verenigde Staten is een initiatief gericht op het optimaliseren van doseringen die zowel de effectiviteit als de veiligheid en verdraagbaarheid van nieuwe kankertherapieën maximaliseren (Levit, 2025). Door middel van samenwerking met farmaceutische bedrijven, academische instellingen en internationale regelgevende autoriteiten, en door het aanbieden van richtlijnen en workshops, wil Project Optimus ervoor zorgen dat de bepaling van de dosering, gebruikmakend van alle beschikbare informatie, beter wordt gekarakteriseerd en eerder in het ontwikkelingsproces plaatsvindt.

BOX 4. INTERACTIE TUSSEN REGELGEVERS EN ACADEMISCHE INSTELLINGEN

Oncologen zien veel patiënten met kanker die naar de hersenen is uitgezaaid, met bijbehorende klachten. Van oudsher werden deze patiënten geweerd uit klinische trials, maar omdat hersenmetastasen relatief vaak voorkomen vertekent het systematisch uitsluiten van deze groep patiënten de uitkomsten van onderzoek. Oncologen die dit signaleerden, namen contact op met de FDA en adviseerden het als eis te stellen dat er bij registratiestudies ook naar deze groep patiënten gekeken wordt (FDA, 2020). Dit soort initiatieven zorgen ervoor dat er in een vroeg stadium, liefst al voor registratie van geneesmiddelen, meer kennis beschikbaar komt over de effecten van het middel op een dergelijke relevante uitkomstmaat.

2.3 Geneesmiddelen in gebruik

Een belangrijk moment in de levensloop van geneesmiddelen is de marktautorisatiefase (of *vergunning voor het in de handel brengen*, in het Engels *marketing authorization*). Marktautorisatie van een geneesmiddel betekent dat het officieel is goedgekeurd door bijvoorbeeld de Europese Commissie (EC) die formeel de centrale marktautorisatie op basis van het EMA-advies geeft voor de Europese lidstaten. De implementatie wat betreft prijs en vergoeding wordt per land geregeld.

In deze paragraaf bespreken we de kennisgebieden waarvoor behoefte is aan aanvullende wetenschappelijke kennis in de fase nadat er voor een geneesmiddel een handelsvergunning is afgegeven. Deze kennisgebieden zijn onder te brengen in vier onderdelen: effectiviteit van het geneesmiddel (2.3.1), toegang tot geneesmiddelen in de zorg (2.3.2), richtlijnen (2.3.3) en geneesmiddelengebruik in de praktijk (2.3.4). In deze fase spelen bijvoorbeeld de volgende kennisvragen een rol:

- Van welke veelgebruikte of dure geneesmiddelen ontbreekt nog kennis over de effectiviteit of de juiste indicatiestelling?
- Welke keuzes in de vergoeding van geneesmiddelen zijn het meest wenselijk vanuit maatschappelijk en ethisch perspectief?
- Is er voldoende wetenschappelijk bewijs om bestaande richtlijnen te herzien?
- Is onderzoek in specifieke groepen zinvol, zoals ouderen, om afwegingen over het starten of stoppen met een geneesmiddel beter te faciliteren?
- Voor welke geneesmiddelen is een nieuwe toedieningsmogelijkheid gewenst om de zorg dichter bij de patiënt te leveren?
- Hoe worden verantwoorde keuzes gemaakt binnen een geneesmiddelgroep?

In deze paragraaf behandelen we elk van deze kennisvragen.



2.3.1 Effectiviteit van het geneesmiddel in de praktijk

In het algemeen geldt dat hoe groter de onzekerheid vroeg in de levensloop van een geneesmiddel, hoe langer het duurt voordat duidelijk is of een patiënt er in de praktijk baat bij zal hebben.

Deze onzekerheid op het moment van markttoelating werkt door in het bepalen van de relatieve effectiviteit (Rijksoverheid,

2023). De relatieve effectiviteit is de werkzaamheid van een geneesmiddel ten opzichte van andere zorg of een ander geneesmiddel. Goed inzicht in de relatieve effectiviteit van een geneesmiddel is nodig om in alle volgende stappen, zoals HTA-analyses over instroom in het pakket, opname in behandelrichtlijn en gebruik in de praktijk, een goede afweging te kunnen maken over het gebruik van het geneesmiddel.

In deze fase liggen mogelijkheden, knelpunten en beslismomenten voor wetenschappelijk onderzoek bij het verkleinen van de *efficacy-effectiveness gap*, het uitvoeren van pragmatische en onafhankelijke studies en het benutten van data uit de klinische praktijk, zoals hieronder wordt toegelicht.

Het verkleinen van de *efficacy-effectiveness gap*

De effectiviteit van een geneesmiddel verwijst naar hoe goed een geneesmiddel werkt bij het bereiken van het beoogde doel in de praktijk, namelijk het behandelen of voorkomen van een specifieke aandoening bij patiënten. Effectiviteit wordt vaak vergeleken met de werkzaamheid of *efficacy*, die aangeeft hoe goed een geneesmiddel werkt onder ideale omstandigheden, zoals in klinische trials. De effectiviteit van een geneesmiddel varieert, en er ontstaat geregeld discussie over de vraag of deze toereikend is. Dan gaat het om de vraag of het effect ook klinisch en voor de patiënt relevant is (zie box 5).

De praktijk laat zien dat de effectiviteitsdata uit klinische of registratiestudies (*efficacy*) niet altijd overeenkomen met de klinisch relevante effectiviteit in de patiëntenpopulatie (*effectiveness*). Dat fenomeen is de *efficacy-effectiveness gap*. Het heeft diverse oorzaken, zoals i) de samenstelling van de studiepopulatie, ii) de gekozen maat voor gezondheidswinst en iii) de controlegroep die bij de studie is gebruikt. Voor effectiviteit van een geneesmiddel moet bij voorkeur aangetoond worden dat in de groep mensen die met het geneesmiddel wordt behandeld significant vaker 'gezondheidswinst' wordt behaald dan in de onbehandelde groep. De populatie in een registratiestudie is echter niet altijd representatief voor de patiëntenpopulatie in de dagelijkse praktijk. Vaak zijn studiepatiënten jonger, fitter en hebben ze een betere prognose. Exclusiecriteria zoals bijvoorbeeld co-morbiditeit (het hebben van meerdere aandoeningen) maken dat rond de 50% van de patiënten niet in aanmerking komt voor deelname aan studies. Dit loopt soms zelfs op tot wel 80% (Taipale, 2022). De gemeten werking van een geneesmiddel in een studie hangt samen met de gekozen maat voor gezondheidswinst, bijvoorbeeld door gebruik van indirecte of surrogaat-uitkomstmaten of harde klinisch relevante uitkomsten. Ook maakt het uit

op welk moment uitkomstmaten gemeten worden. Dit komt ook aan de orde in de paragraaf over kwaliteit van bewijs (zie paragraaf 2.2.2). De controlegroep van een gerandomiseerde studie krijgt soms een behandeling die afwijkt van de standaardzorg in Nederland, waardoor de studieuitkomst voor Nederland niet meer relevant hoeft te zijn. Daarnaast worden er steeds vaker geneesmiddelen geregistreerd waarvoor vergelijkende studies ontbreken, bijvoorbeeld wanneer het gaat om indicaties voor kleine patiëntpopulaties en zeldzame ziektes. Ook kan de effectiviteit van een geneesmiddel in de loop van de tijd veranderen, bijvoorbeeld door gewenning, interacties met de leefomgeving of voeding, en verschilt deze tussen bevolkingsgroepen en tussen individuen met verschillende genetische achtergronden binnen dezelfde populatie. Waar mogelijk is het van groot belang dat gerandomiseerde studies blijven gebeuren, om zo goed mogelijk de impact van het geneesmiddel in de zorg te kunnen beoordelen. Onderzoekers kunnen hieraan bijdragen door een gedegen trial-design en de meest informatieve studiepopulatie.

De farmaceutische industrie draagt in het bijzonder bij aan onderzoek tot het moment dat een geneesmiddel op de markt komt. Zij participeert minder in studies die er bijvoorbeeld op gericht zijn om te onderzoeken of een geneesmiddel in de praktijk minder effectief is dan de registratie-trials lieten zien, of voor minder mensen. Er is dan ook grote behoefte aan pragmatische, onafhankelijke, onderzoeker-gedreven post-registratiestudies, die relevante vragen zoals indicatiestelling en start- en behandelingsduurcriteria beantwoorden (Lacombe, 2024). Dergelijke studies hanteren vaak brede inclusiecriteria, verzamelen alleen gegevens die relevant zijn voor besluitvorming, en richten zich op klinisch relevante, patiëntgerichte uitkomsten.

Het is van belang om vanuit de academische instellingen en de EMA gemeenschappelijk de waarde en voordelen van pragmatische klinische studies te bespreken en beleidsmakers bewust te maken van de noodzaak om dergelijke studies en hun uitkomsten mee te nemen in het veranderende pre- en postregistratie regelgevende en juridische landschap.

Wetenschappelijk onderzoek is in staat om bij te dragen aan het verkleinen van de efficacy-effectiveness gap. Door waar mogelijk gerandomiseerde studies met een gedegen trial-design uit te voeren, kan op de beste manier de impact van het geneesmiddel in de zorg beoordeeld worden. Daarnaast blijft het vergroten van de mogelijkheden en het uitvoeren van pragmatische, postregistratiestudies, die relevante vragen zoals indicatiestelling en start- en behandelingsduurcriteria onderzoeken, belangrijk. Het is van belang om vanuit academische instellingen en de EMA gemeenschappelijk de waarde en voordelen van pragmatische klinische studies te bespreken en beleidsmakers bewust te maken van de noodzaak om dergelijke studies en hun uitkomsten mee te nemen in besluitvorming rond het gebruik van medicijnen.

Data uit de klinische praktijk gebruiken in een lerend gezondheidssysteem

Data verzamelen uit de klinische praktijk (ook wel *real world data* genoemd), bijvoorbeeld in een register, is een manier om vast te stellen of de effectiviteit van een geneesmiddel die in een klinische trial is vastgesteld zich ook in de praktijk voordoet. Maar een dergelijke prospectieve dataverzameling kent drie belangrijke uitdagingen: (1) de mate waarin de gegevens iets kunnen zeggen over de (relatieve) effectiviteit van het betreffende middel; (2) de betrouwbaarheid van de gegevens die in de klinische praktijk worden vastgelegd en (3) de mogelijkheden tot toegang en gebruik van de gegevens gezien de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Hoewel data uit de klinische praktijk dus bruikbaar zijn om een reëlere inschatting te maken van het effect van een bepaald middel in de praktijk, zijn deze data minder geschikt voor andere vragen. Denk bijvoorbeeld aan de (relatieve) effectiviteit van het middel ten opzichte van geen behandeling of een andere interventie, of het doelmatig gebruik van het middel als het gaat om doseringsvraagstukken. De voornaamste reden hiervoor is het ontbreken van een betrouwbare en vergelijkbare controlegroep. Daarvoor is het vrijwel altijd nodig om patiënten te randomiseren. Dit is iets wat in de dagelijkse praktijk vooralsnog niet gebeurt. Voor het bepalen van de relatieve effectiviteit blijven daarom gerandomiseerde gecontroleerde trials de gouden standaard. Het impliceert dat voor de genoemde vraagstukken data uit de klinische praktijk maar beperkt bruikbaar zullen zijn. Data uit de klinische praktijk (het meten van het echte effect) en uit klinische studies (het meten van de [relatieve] effectiviteit) kunnen elkaar wel versterken.

Er is op dit moment geen goed systeem om te leren van behandelingen die patiënten in de dagelijkse praktijk ontvangen. Dit komt mede door problemen met het vastleggen en verzamelen van deze gegevens in de praktijk, onder andere vanwege de privacywetgeving, het delen van deze gegevens voor wetenschappelijk onderzoek en het mogelijk maken om patiënten, als onderdeel van de standaardzorg, te randomiseren.

Het secundaire gebruik van zorgdata – waarbij gegevens die primair voor patiëntenzorg zijn verzameld ook voor wetenschappelijk onderzoek worden ingezet, zoals in afgeschermd registers – vereist grote zorgvuldigheid, waarbij het belang van de patiënt centraal staat. Heldere voorwaarden voor gegevensuitwisseling en minimale belasting van zorgverleners zijn hierbij essentieel. Daarnaast is het belangrijk dat als de samenleving voor gewichtige beslissingen staat, bijvoorbeeld tijdens een pandemie, er snel klinische gegevens kunnen worden uitgewisseld over de impact daarvan op verschillende kwetsbare groepen.

Een lerend gezondheidssysteem (Learning Healthcare System), zoals beoogd in het EU-voorstel voor een European Health Data Space (Europees Parlement, 2025), zal het hergebruik van elektronische gezondheidsgegevens voor onderzoek, innovatie, besluit- en beleidsvorming faciliteren. Er zijn wel voorwaarden:

onderzoeksvragen en rollen in het systeem zijn helder gedefinieerd, data worden bij voorkeur centraal verzameld en het is vastgelegd hoe alle belanghebbenden met elkaar samenwerken. Health-RI is een Nederlands initiatief dat een geïntegreerde gezondheidsdata-infrastructuur ontwikkelt om datagedreven onderzoek, beleidsvorming en innovatie te bevorderen. Het is een goed voorbeeld van een non-profit-stichting die werkt aan hergebruik van data uit de gezondheids- en levenswetenschappen.¹¹

De beweging rond *Open Science* streeft naar meer open en collaboratieve onderzoekspraktijken waarbij publicaties, data, software en andere academische output in een zo vroeg mogelijk stadium worden gedeeld en beschikbaar worden gesteld voor hergebruik.¹² Daarnaast zou het helpen als onderzoekers van studies gesponsord door de farmaceutische industrie ook verzamelde gegevens zoals scans en tumorweefsel makkelijker zouden kunnen krijgen voor andere, aanvullende analyses (Kok, 2024). Dit bevordert vooruitgang in het onderzoek en het zorgt ervoor dat minder mensen onnodig worden belast met aanvullende studies.

Er zijn nu ook initiatieven om prospectieve observationele studies – waarbij onderzoekers een groep mensen over een bepaalde periode volgen zonder actief in te grijpen – te doen die zich richten op bepaalde ziektebeelden of geneesmiddelen. Hiermee wordt dus specifiek informatie verzameld over de effecten van een behandeling in de praktijk. Dit bleek bijvoorbeeld zinvol via het Drug Access Protocol (DAP) (zie box 6).

Door goed gestructureerde registers te bevorderen, samen met observationele studies en gerandomiseerde onderzoeken, wordt de wetenschap de mogelijkheid geboden een bijdrage te leveren aan passende geneesmiddelenzorg. Dit is nodig om de impact van behandelingen in de praktijk volledig te begrijpen. Hergebruik van elektronische gezondheidsgegevens voor onderzoek, innovatie, besluit- en beleidsvorming faciliteert een lerend gezondheidszorgsysteem. Wetenschappers kunnen met andere partijen werken aan oplossingen voor het vastleggen en verzamelen van deze gegevens in de praktijk, rekening houdend met privacywetgeving. Het delen van deze gegevens voor wetenschappelijk onderzoek is in de geest van Open Science.

BOX 5. AFWEGING KLINISCHE RELEVANTIE EN KOSTEN

In 2024 is door de EMA lecanemab goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer in de presymptomatische en milde fase. Lecanemab, een monoklonaal antilichaam, zorgt voor gedeeltelijke verwijdering van het schadelijke, voor de ziekte van Alzheimer karakteristieke,

11 <https://www.health-ri.nl/>.

12 <https://www.nwo.nl/en/open-science>.

herseneiwit beta-amyloid. Het middel moet tweewekelijks intraveneus worden toegediend onder regelmatige controle met behulp van MRI om het optreden van de potentiële bijwerkingen hersenoedeem of bloedinkjes te monitoren.

In Alzheimerstudies wordt vaak de *Clinical Dementia Rating*-sum of boxes als uitkomstmaat gebruikt. Dit is een samengestelde maat voor cognitief functioneren en algemeen functioneren, met een schaal van 0 tot 18 punten. In de registratievoorbereidende studie van het Alzheimer-medicijn lecanemab werd na behandeling van 18 maanden een verschil van 0,45 punten tussen de interventie- en controlegroep gevonden.

In deze studie werd een verschil van 0,373 tussen de interventie- en controlegroep als relevant beschouwd (Van Dyck, 2023). In de literatuur wordt echter doorgaans een minimaal verschil van 1 punt als klinisch relevant aangemerkt. Naar de maatstaf van de firma die de studie heeft opgezet is het middel dus klinisch relevant, maar veel wetenschappers uit het Alzheimer-veld betwisten dat. Daarnaast rijst de vraag binnen betrokken beroepsgroepen of deze beperkte effecten de enorme kosten en de forse belasting voor de patiënt en het zorgsysteem rechtvaardigen. Zo zouden in Nederland 7.000 extra patiënten tweewekelijks naar de dagbehandeling van het ziekenhuis moeten voor een infuus. De verwachte budgetimpact in Nederland is bijna 170 miljoen euro per jaar.¹³

BOX 6. INITIATIEVEN VOOR PROSPECTIEVE OBSERVATIONELE STUDIES

Om inzicht te krijgen in de ‘real-world’ effectiviteit van (vaak dure) oncologische geneesmiddelen voor zeldzame indicaties is in Nederland het DAP ontwikkeld; een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, het Antonie van Leeuwenhoek (AVL), het Zorginstituut en Zorgverzekeraars Nederland. Het streeft naar het sneller, gecontroleerd en gecoördineerd beschikbaar stellen van veelbelovende medicatie die nog niet in het basispakket zit. Aan de hand van metingen en observaties worden gegevens over de effectiviteit en bijwerkingen van de medicatie verzameld. Hierdoor is het mogelijk om sneller te bekijken of middelen in aanmerking komen voor opname in het basispakket. Zo kunnen ook buiten niet-gerandomiseerde registratiestudies verzamelde data uit de klinische praktijk – bijvoorbeeld voor zeldzame ziektebeelden – zoals recent gebeurd bij cemiplimab voor met plaveiselcelcarcinoom van de huid, zeer informatief zijn voor de Nederlandse patiënten met deze aandoening (Medische Oncologie, 2024).

13 Enkel directe kosten geneesmiddel bij geschat 7.000 patiënten die in aanmerking kunnen komen, zorgkosten niet meegenomen (Horizonscan).



2.3.2 Toegang tot geneesmiddelen in de zorg

Toegankelijkheid van geneesmiddelen is een uitdaging bij het leveren van passende zorg. Toegankelijkheid omvat drie aspecten: de fysieke beschikbaarheid, zoals door medicijntekorten; de financiële toegankelijkheid, waaronder kosten en vergoedingen; en de praktische toegankelijkheid, die kan worden beïnvloed door voorschrijfbeleid en bureaucratische drempels.

Als het gaat om toegang tot geneesmiddelen in de zorgpraktijk zien we verschillende beslismomenten, mogelijkheden en knelpunten waar wetenschappelijke inzichten kunnen bijdragen aan verbeteringen:

- gepast gebruik en doelmatigheid,
- onzekerheid na (voorwaardelijke) markttoelating en cyclische beoordeling,
- afremmen van medicalisering,
- prijsontwikkeling,
- medicijnklassensubstitutie,
- duurzaamheid en arbeidsinzet in het beoordelingskader voor verzekerde zorg.

In onderstaande paragrafen gaan we dieper op elk van deze punten in.

Gepast gebruik en doelmatigheid

Als geneesmiddelen zijn toegelaten tot het basispakket is het aan de medische beroepsgroepen om te bepalen hoe ze doelmatig moeten worden ingezet in de praktijk. Steeds vaker wordt bij de procedure van toelating door het Zorginstituut aan de beroepsverenigingen gevraagd of men een noodzaak ziet voor onderzoek naar gepast gebruik of doelmatigheid. Dit is onderzoek om vast te stellen of het geneesmiddel (kosten)effectiever en/of gerichtter toe te passen is, bijvoorbeeld door dosisreductie, intervalverlenging of scherpe start- en behandelingsduurcriteria. Bij het bepalen van wat goede criteria zijn voor gepast gebruik en doelmatigheidsonderzoek spelen niet alleen kosten, maar ook arbeidsinzet van zorgpersoneel, invloed van sociale media en farmaceutische bedrijven en milieu-impact een rol.

De toelating van geneesmiddelen tot het verzekerde pakket geschiedt op basis van klinische studies waarin werkzaamheid en veiligheid van het betreffende middel voor de betreffende indicatie is aangetoond. Bij de toepassing in de praktijk zijn er dan vaak nog vragen over hoe het middel zo (kosten-)effectief mogelijk in te zetten. Zijn de effecten bijvoorbeeld hetzelfde als er een lagere dosis wordt gebruikt? Of als de intervalperiode tussen twee giften wordt verlengd? Wanneer is het zinvol om te starten en te stoppen met het middel? Een goed voorbeeld van een studie waar dit soort vragen over de effectiviteit en doelmatigheid en vragen over combinatietherapieën centraal stonden is de SONIA-studie (zie box 7).

Het verminderen of stoppen van medicatie wordt minder onderzocht dan het starten van behandelingen. Een studie uit 2023 liet zien dat slechts 1% van de klinische onderzoeken een zogenoemde ‘*stop-trial*’ was. Dit type onderzoek evalueert of een bestaande behandeling nog steeds noodzakelijk of effectief is, of net zo goed of zelfs beter kan stoppen (Kampman, 2023). Een analyse van de Cochrane-database, waarin ongeveer 7500 systematische reviews over geneesmiddelenonderzoek zijn opgenomen, vond slechts 31 reviews over de effecten van het afbouwen of stoppen van medicatie, terwijl duizenden reviews de effectiviteit van nieuwe behandelingen evalueren. Het juiste moment om een behandeling te staken is dus een onderbelicht aspect van geneesmiddelenonderzoek.

Non-inferiority-studies, die gericht zijn op het vaststellen of een nieuwe behandeling vergelijkbaar is met een standaardbehandeling – wat ook géén behandeling (*no care*) kan behelzen – spelen hierbij een cruciale rol. Deze studies worden vaak uitgevoerd door *not-for-profit*-organisaties. Helaas zijn voor een klassieke *non-inferiority*-studie meer patiënten nodig dan voor een *superiority*-studie, wat ze moeilijk uitvoerbaarder maakt voor *not-for-profit*-organisaties. Het stimuleren van *non-inferiority*-studies met innovatieve designs draagt bij aan aanzienlijke gezondheidswinst. Ze kunnen bijvoorbeeld aantonen dat een nieuwe behandeling met een lagere dosering ten minste even effectief is als de standaardbehandeling. Dit draagt bij aan efficiëntere zorg. In 2022 sloot het ministerie van VWS het Integraal Zorgakkoord (IZA) af met dertien zorgpartijen (Rijksoverheid, 2022). In dit akkoord is afgesproken om gepast gebruik of doelmatigheidsonderzoek, daar waar relevant, standaard onderdeel te maken van de instroom van nieuwe dure geneesmiddelen in het pakket. Hiervoor wordt een gerichte procedure uitgewerkt met alle partijen op het gebied van medisch-specialistische zorg en het Zorginstituut onder begeleiding van het programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik.¹⁴ Idealiter worden *non-inferiority*-studies internationaal uitgevoerd om impact te hebben en bespreken de onderzoekers in Europa vooraf met EMA wat nodig is voor eventuele aanpassingen van het label van een geneesmiddel.

Voor doelmatigheidsonderzoek is het van belang om de effectiviteit en veiligheid van verschillende medicamenteuze behandelingen op transparante wijze kwantitatief met elkaar te kunnen vergelijken. Goede voorbeelden van wetenschappelijke methoden die beogen inzicht te geven in de bijdrage van een geneesmiddel voor de patiënt zijn de PASKWIL-criteria (Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van behandeling, Level of evidence), gemaakt door oncologen in Nederland, en de Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS-schaal)¹⁵ gemaakt door de European Society of Medical Oncology (zie box 8). Dat beroepsverenigingen zelf

14 Zie bijvoorbeeld de oproep voor impactvolle doelmatigheidsvragen: <https://zorgevaluatiegepastgebruik.nl/wat-we-doen/agenderen/systematisch-agenderen/gerichte-procedure-dgm-ronde-2-1>.

15 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>.

duidelijk maken hoe zij over wetenschappelijke evidentie denken en eisen opstellen over wat effectief is en wat niet, draagt bij aan gepast gebruik en doelmatigheid.

Naast doelmatigheid in het gebruik van een middel is het ook nodig om inzicht te verkrijgen in de opvattingen van patiënten en burgers. Keuzes over het wel of niet vergoeden van geneesmiddelen (op grond van bijvoorbeeld kosten-effectiviteitsbeoordeling) roepen bij hen veel reacties op. Mede daarom is het van groot belang om bij lastige keuzes die nodig zijn om schaarse middelen in de gezondheidszorg te verdelen belangrijke waarden niet uit het oog te verliezen. Solidariteit loopt bijvoorbeeld als een rode draad door de geschiedenis van het Nederlandse zorgsysteem. Dit komt vooral tot uitdrukking in een breed basispakket aan vergoede zorg. Om dit solidaire systeem te handhaven zullen er ook grenzen gesteld moeten worden. De overheid heeft de taak ervoor zorgen dat dit op een rechtvaardige wijze gebeurt, met zo min mogelijk verlies aan solidariteit. Onafhankelijke wetenschappelijke evaluatie helpt beleid te toetsen aan maatschappelijke waarden en bevordert zo weloverwogen en legitieme besluiten (Scheijmans, 2022). Hierbij spelen vragen als ‘Wat is voor de patiënt en wat voor de maatschappij aanvaardbaar?’ Daarover discussiëren is complex, maar deze discussie moet toch worden gevoerd (zie box 9). Uit onderzoek is overigens naar voren gekomen dat Nederlandse burgers het belang van scherpe keuzes in de zorg inzien, en dat er grote overeenstemming is over vergoeding van bepaalde typen dure geneesmiddelen (Scheijmans, 2025).

Het vereist kennis uit de geestes- en maatschappijwetenschappen om meer inzicht te verkrijgen in maatschappelijke opvattingen over welke zorg passend is en hoe keuzes in de zorg tot stand komen.¹⁶ Voorbeelden daarvan zijn: hoe dat te doen bij kleine groepen? En weegt daarbij alleen kwaliteit van leven mee of ook andere zaken? Geesteswetenschappen kunnen bovendien helpen te reflecteren op wat bedoeld wordt met waarden als solidariteit en rechtvaardigheid (ethiek en filosofie), en hoe deze waarden zich in de loop van de tijd ontwikkeld hebben en blijven ontwikkelen.

Wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan passende geneesmiddelenzorg door het uitvoeren en bevorderen van onderzoek naar gepast gebruik en doelmatigheid, onderzoek om vast te stellen of het geneesmiddel (kosten-)effectiever en/of gericht is toe te passen, bijvoorbeeld door dosisreductie, intervalverlenging of scherpe start- en behandelingsduurcriteria. Kennis hierover voor bestaande én nieuwe middelen maakt het mogelijk behandelingen minder intensief of korter te maken. Deze kennis is bijvoorbeeld te verkrijgen via ‘non-inferiority’-studies, die gericht zijn op het vaststellen of een nieuwe behandeling vergelijkbaar is met een standaardbehandeling.

16 Zie bijvoorbeeld de Burgerraadpleging Dure Geneesmiddelen: <https://www.radboudumc.nl/projecten/burgerraadpleging>.

Ook het ontwikkelen van methoden om de effectiviteit en veiligheid van verschillende medicamenteuze behandelingen kwantitatief met elkaar te kunnen vergelijken op openbare en transparante wijze draagt bij aan gepast gebruik en doelmatigheid. Onderzoekers of beroepsverenigingen kunnen zelf duidelijk maken hoe zij over wetenschappelijke evidentie denken en criteria opstellen over wat effectief is en wat niet. Onafhankelijke wetenschappelijke evaluatie helpt beleid te toetsen aan maatschappelijke waarden en bevordert zo weloverwogen en legitieme besluiten. Het vereist kennis uit de geestes- en maatschappijwetenschappen om meer inzicht te verkrijgen in maatschappelijke opvattingen over welke zorg passend is en hoe keuzes in de zorg daarmee samenhangen.

Cyclische beoordeling van geneesmiddelen

Om de beschikbaarheid van een geneesmiddel te versnellen adviseert de EMA soms, ondanks onzekerheid over de effectiviteit, om het middel al tot de markt toe te laten, onder de voorwaarde dat aanvullende wetenschappelijke data over werkzaamheid en/of bijwerkingen volgen. Dit betreft een voorwaardelijke markttoelating en versnelde beoordelingsprocedure, bijvoorbeeld binnen het PRIME-schema (PRiority MEDicines) van de EMA (EMA, 2025). Voorwaardelijke markttoelating is bijvoorbeeld mogelijk voor de ontwikkeling van een nieuwe therapie voor een on vervulde medische behoefte (zie paragraaf 2.2.1). Het aantal geneesmiddelen dat in zo'n voorwaardelijke procedure wordt toegelaten neemt de laatste jaren sterk toe: in de afgelopen vijf jaar betrof het bij de EMA, 51 geneesmiddelen, in de dertien jaar daarvoor 40 (Lasch, 2025). Dit betekent dat deze geneesmiddelen zijn toegelaten op basis van beperktere bewijslast. Een voorbeeld hiervan is de toelating van de *coronavirus disease* (COVID-)vaccins.¹⁷ EMA accepteert bij advies over registratie dat er onzekerheid bestaat over de precieze effectiviteit van deze geneesmiddelen. De EMA eist dat nieuwe data worden gerapporteerd en geanalyseerd zodra deze beschikbaar komen; bij het uitblijven hiervan kan dit leiden tot intrekken van de autorisatie. Deze regulering kent echter wel een aantal – met name ethische – spanningsvelden (Maksimova, 2024).

Ook na een 'standaard'-registratie door de EMA komt soms nieuw wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel beschikbaar op basis waarvan herbeoordeling noodzakelijk wordt. Bijvoorbeeld wanneer alsnog blijkt dat een middel niet de overleving van de gebruikers verbetert of wanneer regels rondom veiligheid in de loop der jaren strenger zijn geworden. Ook na gepast gebruik- of doelmatigheidsonderzoek door het Zorginstituut is dit mogelijk.

Besluitvorming over geneesmiddelen is vaak een eenmalig proces met een positief

¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.

of negatief oordeel, terwijl een cyclische beoordeling meer inzicht geeft in de werkelijke bijdrage en de doelmatige inzet van een middel. Daarom zou bij toelating tot het basispakket van een geneesmiddel vastgelegd kunnen worden welke aanvullende onderzoeken en evaluaties nodig zijn om inzicht te krijgen in de optimale toepassing en zouden de uitkomsten van dit onderzoek ook tot een herziening of aanpassing van een pakketbesluit moeten kunnen leiden.

Dit is bijvoorbeeld mogelijk door een aanvullend doelmatigheidsonderzoek, waar- bij wordt onderzocht hoe effectief en kostenefficiënt het middel in de praktijk is. Een soortgelijke situatie doet zich voor bij een voorwaardelijke toelating tot het verzekerde pakket. Ook dan is het van belang om relevante kennis zo snel mogelijk beschikbaar te stellen zodat weloverwogen keuzes gemaakt kunnen worden over geneesmiddelenvergoedingen. Dit geldt zeker als geneesmiddelen geregistreerd zijn uitsluitend op basis van surrogaat-uitkomstmaten of beperkte hoeveelheid bewijs.

Wetenschappers, clinici en andere stakeholders zoals patiënten, kunnen actief participeren in herbeoordelingen van geneesmiddelen en participeren in het direct in kaart brengen van wat nog getoetst moet worden zodra een geneesmiddel geregistreerd is. Dit wordt bereikt door bij beschikbaarheid van nieuwe data te controleren of deze gerapporteerd en geanalyseerd worden, zodat de autorisatie van een middel na registratie of pakketbesluit – als nodig – weer ingetrokken kan worden (Liu, 2024). Wetenschappers uit de regulatory sciences, hebben de expertise over hoe cyclische beoordeling het beste in te richten.

Afremmen van medicalisering

Bij de introductie van een geneesmiddel is een belangrijke vraag of het middel kosten-effectiever is dan niet-medicamenteuze interventies (zie bijvoorbeeld box 10). Eén van de opgaven die centraal staat in het IZA is het afremmen van medicalisering: 'niet elke hulpvraag is een zorgvraag en niet bij elke zorgvraag past een medisch antwoord'. Toegepast op geneesmiddelen betekent dit dat niet elke zorgvraag met een geneesmiddel op te lossen is en dat een geneesmiddel niet altijd de beste oplossing biedt.

Niet-medicamenteuze interventies, zoals leefstijladviezen, kunnen soms even effectief en goedkoper zijn dan de inzet van geneesmiddelen.¹⁸ Ook zijn er aandoeningen die (deels) voorkomen of uitgesteld kunnen worden met preventieve maatregelen, zoals bijvoorbeeld Type 2-diabetes (Pot, 2020).

Wetenschappelijk onderzoek levert waardevolle inzichten om te bepalen wanneer een geneesmiddel passend is, bijvoorbeeld door onderzoek naar de

18 Zie bijvoorbeeld: <https://leefstijlcoalitie.nl/> en <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2021/10/19/looptraining-voorkomt-operatie-bij-etalagebenen>.

costeneffectiviteit van geneesmiddelen versus andere interventies. Daarnaast biedt wetenschappelijk onderzoek handvatten om gezondheidsproblemen te identificeren waarbij geneesmiddelen niet zinvol zijn en medicalisering moet worden afgeremd. Inzichten uit de ethiek over concepten als ziek en gezond en de effecten van het oprekken van ziektedefinities kunnen daarbij helpend zijn.

Prijsontwikkeling

In Nederland controleert de Autoriteit Consument & Markt of aanbieders van geneesmiddelen zich aan de concurrentieregels houden. Samen met de NZa, het Zorginstituut en het ministerie van VWS probeert zij meer grip te krijgen op geneesmiddelenprijzen en uitgaven aan zorg in verhouding tot andere collectieve voorzieningen. Daarbij is gekozen om reguliere interventies en innovaties onder een budget te brengen, om zo de gezondheidswinst op enig moment te optimaliseren. Dit gebeurt in het programma MAUG (Nederlandse Zorgautoriteit, 2025).

Het verlopen van een patent is een cruciaal moment in de levenscyclus van een geneesmiddel, omdat de prijs van een geneesmiddel dan vaak sterk daalt. De prijzen van uitwisselbare geneesmiddelen die nog wel beschermd zijn met een patent dalen echter niet. Deze uitwisselbare middelen zijn na verloop van het patent van het eerste middel veelal niet meer kosteneffectief. Het wordt dan dus goedkoper om het geneesmiddel waarop het patent verlopen is voor te schrijven; toch zien we dit niet terug in de relatieve marktaandelen van vergelijkbare geneesmiddelen. Dit is deels te verklaren door de ruimte die zorgaanbieders hebben om hun eigen voorkeuren voor een middel te bepalen, ongeacht of alle vergelijkbare middelen nog onder een patent vallen. Daarnaast zijn de prijsonderhandelingen tussen farmaceuten en ziekenhuizen voor de betalende zorgverzekeraars vaak niet transparant. Hierdoor blijft de prijsdaling soms beperkt, omdat ook andere factoren een rol spelen zoals de mogelijkheden voor ziekenhuizen om een deel van de korting zelf te besteden.

Wetenschappelijk onderzoek kan bijdragen aan passende geneesmiddelenzorg door de voors en tegens van verschillende marktvormen transparant te maken en zo beleidsmakers te informeren over de gevolgen voor innovatie, toegankelijkheid en betaalbaarheid van specifieke institutionele inrichtingen van de verschillende geneesmiddelenmarkten. Daarbij speelt het actualiseren van pakketbeheer tijdens de overgang van een marktvorm naar de volgende marktvorm gedurende de levensloop van een geneesmiddel een hoofdrol.

Medicijnklassensubstitutie

Het vervangen van een geneesmiddel door een alternatief uit dezelfde farmacologische klasse wordt klassensubstitutie, of therapeutische substitutie, genoemd. Het behandelen met een goedkoper alternatief biedt mogelijkheden voor kostenbesparingen (De Smet, 2002; Goldstein, 2024). Inzicht in welke middelen elkaar kunnen

vervangen is hiervoor belangrijk, maar ook het hoge en mogelijk toenemende aantal geneesmiddelen tekorten roept deze vraag op.

Het uitwisselen van geneesmiddelen binnen een klasse brengt in bepaalde gevallen risico's met zich mee (Kramers, 2004). Doseringen zijn niet altijd uitwisselbaar, patiënten dienen goed geïnformeerd te worden om verkeerd gebruik te voorkomen, behandelaar en patiënt dienen alert te zijn op mogelijke bijwerkingen van het vervangende middel, onder andere omdat deze ongewenst kunnen zijn voor sommige patiënten, en het geneesmiddel moet bij voorkeur ook geregistreerd zijn voor de indicatie, omdat er anders sprake is van off-labeltoepassing. Voor het waarborgen van de kwaliteit van zorg is het daarom essentieel dat voldoende kennis wordt verzameld over hun onderlinge uitwisselbaarheid (zie box 11).

Equivalentiestudies, waarbij de effectiviteit van meerdere geneesmiddelen wordt onderzocht en vergeleken, kunnen kennis over onderlinge uitwisselbaarheid vergroten. Omdat dit soort studies een extra belasting vormen voor onderzoekers en deelnemers worden ze idealiter geïntegreerd in de klinische zorg, zodat de verkregen kennis sneller beschikbaar is en direct in de praktijk toepasbaar is.

Wetenschappers kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van kennis over de onderlinge uitwisselbaarheid van geneesmiddelen en het beschikbaar stellen van stroomdiagrammen met informatie over rangorde van de medicijnen, voorgestelde stof, (contra)indicatie, kosten per maand en dosering (svorm).

Duurzaamheid en arbeidsinzet in het beoordelingskader voor verzekerde zorg

Bij het beoordelen of een geneesmiddel in het verzekerde pakket behoort, toetst het Zorginstituut of het voldoet aan de pakketprincipes: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Voor effectiviteit wordt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut getoetst of het geneesmiddel voldoet aan 'de stand van de wetenschap en de praktijk'. Indien dat het geval is, wordt vervolgens getoetst of het effect van de behandeling opweegt tegen de kosten ervan. Dit wordt gedaan door de Adviescommissie Pakket. Op basis van de bevindingen van deze beide gremia adviseert het Zorginstituut de minister over de opname in het pakket. Indien het middel effectief is maar te duur, wordt vaak geadviseerd om het middel alleen op te nemen na succesvolle prijsonderhandeling met de farmaceut. Momenteel wordt bekeken of ook andere factoren, zoals de impact van de zorg op arbeidsinzet en het milieu, meegewogen zouden kunnen worden. Als een behandeling naar verhouding een groot beroep doet op de beschikbare capaciteit van zorgpersoneel, is er mogelijk meer gezondheidswinst te behalen door personeel op een andere wijze in te zetten. Een door het Zorginstituut ingestelde commissie heeft zich gebogen over een mogelijk meewegen van duurzaamheid en arbeidsinzet in het beoordelingskader voor verzekerde zorg in

het basispakket. Onderzoeksvragen die hierbij spelen gaan bijvoorbeeld over de ontwikkeling van gestandaardiseerde en praktisch toepasbare methoden om van zorginterventies ook andere aspecten van milieu-impact te kwantificeren. Op dit punt heeft de commissie arbeidsinzet en duurzaamheid een aanzet gedaan voor een onderzoeksagenda (Zorginstituut, 2025a).

Wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan passende geneesmiddelen-zorg door kennishiaten in te vullen op het gebied van de milieubelasting van geneesmiddelen(ontwikkeling), de effecten van voorschrijf- en gebruikspatronen op het milieu en de mogelijkheden van alternatieven. Deze kennis kan onder andere benut worden in het beoordelingskader voor verzekerde zorg.

BOX 7. LATER STARTEN MET BORSTKANKERMEDICIJN EVEN EFFECTIEF MET MINDER BIJWERKINGEN

De SONIA-studie is een goed voorbeeld van een studie waarin vragen over de effectiviteit bij de toepassing in de praktijk centraal stonden (Sonke, 2024). Hierbij was de vraag of er bij vrouwen met uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker direct een cyclin-dependent kinase (CDK)4/6-remmer toegevoegd moest worden aan de hormoontherapie, of dat het later geven van een CDK4/6-remmer net zo effectief was. Uit de studie bleek dat patiënten die direct een CDK4/6-remmer bij hun hormoontherapie kregen, het medicijn gemiddeld 16,5 maanden langer gebruikten dan patiënten die pas later, na falen van de eerste hormonale therapie een CDK4/6-remmer kregen samen met andere hormoontherapie. Deze 16,5 maanden langer gebruik leverden geen voordeel op in duur van ziektecontrole en overleving, maar leidden wel tot 74% meer bijwerkingen en meer ziekenhuisbezoeken voor de patiënt dan in de groep die later startte met een CDK4/6-remmer. Door het later geven van een CDK4/6-remmer wordt bovendien naar schatting alleen al in Nederland jaarlijks 45 miljoen euro aan zorgkosten bespaard.

BOX 8. WETENSCHAPPELIJKE METHODEN OM DE EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN VERSCHILLENDE MEDICAMENTEUZE BEHANDELINGEN KWANTITATIEF MET ELKAAR TE KUNNEN VERGELIJKEN

De PASKWIL-criteria, gemaakt door Nederlandse medisch oncologen, en de ESMO-MCBS schaal¹⁹ gemaakt door de ESMO, zijn goede voorbeelden van wetenschappelijke methoden om de effectiviteit en veiligheid van verschillende medicamenteuze behandelingen kwantitatief met elkaar te kunnen vergelijken zonder vooringenomenheid en zonder afhankelijk te zijn van de farmaceutische industrie. Dat beroepsverenigingen zelf duidelijk maken hoe

19 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>.

zij over wetenschappelijke evidentie denken en eisen opstellen over wat effectief is en wat niet, draagt daarmee bij aan gepast gebruik en doelmatigheid. Dit gebeurt tot nu toe in het bijzonder in de oncologie, mede ingegeven door de enorme hoeveelheid nieuwe, dure geneesmiddelen die beschikbaar gekomen zijn. In 1999 heeft de NVMO de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) ingesteld. Deze commissie beoordeelt nieuwe oncologische middelen nadat de resultaten van een studie zijn gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift en wanneer het middel door EMA is geregistreerd. Voorwaarde is dat de uitkomstmaten conform de PASKWIL-criteria zijn te beoordelen.

BOX 9: DURE GENEESMIDDELEN IN DE EERSTELIJNSZORG

De eerstelijnszorg richt zich voornamelijk op veelvoorkomende aandoeningen en gebruikt beperkt zeer dure geneesmiddelen. Wanneer er echter nieuwe, kostbare geneesmiddelen worden ontwikkeld voor deze veelvoorkomende aandoeningen, kunnen zij een aanzienlijk deel van het totale zorgbudget beslaan. Als deze middelen duidelijke meerwaarde bieden doordat ze aanzienlijk effectiever en veiliger zijn dan bestaande behandelingen zullen ze veel mensen helpen. Toch hoeft niet alles wat mogelijk is, ook daadwerkelijk gedaan te worden. Voorbeelden van recente dure geneesmiddelen die zijn ontwikkeld, richten zich op veelvoorkomende aandoeningen zoals diabetes mellitus, obesitas en dementie. Zo zijn er voor diabetes mellitus type 2 de glucagon-achtig peptide-1 (GLP1)-agonisten op de markt gekomen waarvan de kosten veel hoger zijn dan de gebruikelijke middelen die worden aanbevolen. In de herziene richtlijnen is de indicatie beperkt tot patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Vanwege de gunstige effecten zijn de middelen ook aantrekkelijk voor patiënten met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus. Hiermee zou de groep die voor de middelen in aanmerking komt aanzienlijk in omvang toenemen. In 2023 had 50% van de Nederlanders van 18 jaar en ouder overgewicht, waarvan 15% obesitas (Voedingscentrum/CBS, 2023). Wanneer al deze Nederlanders hiervoor medicamenteus behandeld zou worden, komt de betaalbaarheid van de zorg in het geding. Het Zorginstituut heeft derhalve vergoedingsvoorwaarden voor de middelen opgesteld (Zorginstituut Nederland, 2022). De plaatsbepaling van de GLP1-agonisten bij de behandeling van obesitas in de huisartsenpraktijk is uitgewerkt in de herziene Standaard Obesitas van het NHG (NHG, 2025). Daarbij wordt ook gekeken naar de effecten op de langere termijn en naar de mogelijke gevolgen voor de toegankelijkheid en beschikbaarheid van huisartsenzorg. Het feit dat er meerdere middelen in dezelfde klasse komen, zal evenwel deze medicijnen goed betaalbaar kunnen maken.

BOX 10. HEREVALUATIE VAN DE MEERWAARDE VAN ICD'S TIJDENS OPTIMALE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR HARTFALEN

Nieuwe ontwikkelingen in de zorg kunnen betekenen dat bepaalde innovatieve ingrepen weer overbodig raken. Plotselinge hartdood als gevolg van ernstige hartritmestoornissen is een belangrijke oorzaak voor het vroegtijdig overlijden van patiënten met hartfalen. Implanterbare Cardiovertere Defibrillatoren (ICD's) kunnen deze hartritmestoornissen termineren en daarmee de prognose van patiënten met hartfalen verbeteren. Het is echter een kostbare therapie en er kunnen ook bijwerkingen optreden, waaronder het onterecht krijgen van een elektrische schok. Het wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect van ICD's is verkregen uit klinische trials die tussen 1997 en 2005 zijn verricht. In de periode daarna is er wetenschappelijk onderzoek gedaan naar diverse nieuwe geneesmiddelen. Dit heeft geleid tot een duidelijke verbetering van de overleving van een patiënt met hartfalen en een lager risico op plotselinge hartdood door ernstige hartritmestoornissen. De vraag is nu of de aanvullende waarde van ICD's in de huidige tijd nog wel opweegt tegen de nadelen. Om die reden worden er op dit moment studies verricht naar de effecten van ICD's bij patiënten met hartfalen die optimaal zijn ingesteld op de huidige (wetenschappelijk bewezen) geneesmiddelen voor hartfalen.²⁰

BOX 11. MEDICIJNKLASSENSUBSTITUTIE EN TEKORTEN

Het aantal geneesmiddeltekorten is in de afgelopen jaren toegenomen. Ondanks dat er in 2024 een daling is waargenomen in absolute tekorten (van 2292 in 2023 naar 1563 in 2024) brengen de tekorten voor de zorg nog steeds onnodig kosten met zich mee en veel zorgen bij patiënten en hun artsen. De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) heeft ingeschat dat de tekorten op jaarbasis ruim 220 miljoen euro aan inzet van apotheekteams vergt.²¹ Hier komen kosten bij voor overige zorgverleners zoals voorschrijvers en (wijk)verpleegkundigen. Apothekers lossen tekorten op door beperkt geneesmiddelen aan de patiënt uit te geven (bijvoorbeeld voor 1 in plaats van 3 maanden), door geneesmiddelen uit het buitenland te importeren of door geneesmiddelen zelf te bereiden.

Uit de impactanalyse van de KNMP blijkt dat 4,5 miljoen Nederlanders geraakt zijn door medicijntekorten. Bij een op de zeven patiënten moest er gezocht worden naar een farmacotherapeutisch alternatief, waarbij patiënten mogelijk

²⁰ <https://zorgevaluatiegepastgebruik.nl/aan-de-slag/evaluatieagenda/onderwerpen/10330052310001/icd/index>.

²¹ Gebaseerd op de berekening dat er elke dag in elke apotheek gemiddeld 1 fte bezig is met de tekorten. Omgerekend zijn dat 2.000 leden van de apotheekteams, in totaal 220 miljoen euro op jaarbasis (KNMP, 2025).

suboptimaal worden behandeld. In sommige gevallen is ook substitutie binnen de therapeutische klasse niet mogelijk of niet zonder risico's. Een voorbeeld is behandeling met prednisolon dat onder andere wordt gebruikt om afstoting van transplantatieorganen te voorkomen. Omzetting naar een andere corticosteroid is bij deze indicatie niet mogelijk. Onderzoek naar uitwisselbaarheid van medicijnen reduceert dit probleem sterk. Als onderzoekers internationaal samen optrekken voor dit soort onderzoek versnelt dit de oplossingen.



2.3.3 Richtlijnen: sturen op passend geneesmiddelengebruik

Richtlijnen ondersteunen het Nederlandse zorgbeleid door voor veel aandoeningen aanbevelingen te formuleren, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg. De doelgroep van richtlijnen zijn zorgprofessionals en (potentiële) zorggebruikers,

waarbij de richtlijnen een hulpmiddel vormen bij het nemen van beslissingen en het maken van keuzes in de praktijk.

Nieuwe kennis vraagt regelmatig om herziening van bestaande richtlijnen. Dit vereist een inzet van veel partijen. De kwaliteit van wetenschappelijke studies over geneesmiddelen voor richtlijnontwikkeling wordt beoordeeld volgens een standaardprocedure. In Nederland wordt bijvoorbeeld de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE-)methodiek, de (inter)nationaal geaccepteerde standaard voor richtlijnontwikkeling, gehanteerd (Boluyt, 2012; Langendam, 2022). Op basis van een vraag met explicitering van de patiëntpopulatie (P), interventie (I), controle (C) en uitkomsten (Outcomes) (PICO), voeren richtlijnmethodologen systematisch literatuuronderzoek uit. De kwaliteitseisen van richtlijnen zijn vastgelegd in de Advies- en expertgroep kwaliteitsstandaarden (AQUA) leidraad (Zorginstituut Nederland, 2021), gebaseerd op *Appraisal of guidelines for research & evaluation* (AGREE II), de internationale standaard.²²

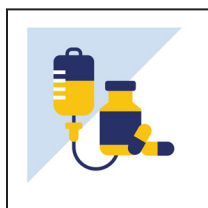
Omdat richtlijnen door zorgprofessionals veel gebruikt worden moet een nieuw geneesmiddel aantoonbaar meerwaarde hebben ten opzichte van de aanbevolen bestaande geneesmiddelen om tot richtlijnaanpassing te komen. Richtlijnontwikkelaars kijken vooral naar de klinische relevantie op PROM's, waarvoor een minimaal relevant verschil wordt vastgesteld. Bij de keuze van de PROM's worden bij voorkeur (vertegenwoordigers van) patiënten betrokken. Daarnaast geeft het NHG de voorkeur aan middelen die generiek verkrijgbaar zijn en aan middelen met de laagste kosten. Ook worden effecten op het milieu meegewogen. Zo hebben bij het NHG inhalatiepoeders de voorkeur boven inhalatiesprays, omdat poeders een aanzienlijk lagere CO₂-uitstoot veroorzaken dan drijfgasbevattende sprays, mits de patiënt voldoende inhalatiekracht heeft om het middel goed te kunnen gebruiken.

²² <https://www.agreetrust.org>.

Richtlijnorganisaties en -methodologen nemen deel aan Richtlijnen Netwerk Nederland met als doel het bevorderen van richtlijnontwikkeling en -gebruik en het verbeteren van de kwaliteit, doelmatigheid en veiligheid van zorg. Richtlijnontwikkeling en -herziening is en blijft de verantwoordelijkheid van medische beroepsverenigingen, omdat zij de inhoudelijke expertise hebben. Zij zijn eigenaar en verantwoordelijk voor de geldigheid en actualiteit van richtlijnen.

De procedure om een richtlijn te ontwikkelen of te herzien neemt doorgaans negen maanden tot meer dan twee jaar in beslag. Ook bij een gedeeltelijke herziening op basis van nieuw wetenschappelijk bewijs is er vaak minimaal negen maanden nodig voor de voorbereidingen en de goedkeuringsprocedure. Bij urgente vraagstukken, zoals tijdens de COVID-19-pandemie, is deze ontwikkeling te versnellen, mogelijk ten koste van kwaliteit en draagvlak. Bij reguliere herziening van richtlijnen kunnen onderdelen van het proces worden versneld, zoals het literatuuronderzoek.²³

Wetenschappelijk onderzoek draagt bij in deze fase in de levensloop van geneesmiddelen door het vergroten van kennis over versnelde ontwikkeling van (herziening van) richtlijnen. Ook kunnen wetenschappers helpen in het prioriteren van de vragen die bovenaan zouden moeten staan bij richtlijnontwikkeling en -herziening, maar ook hoe kennis verzameld wordt, zoals door nieuwere methodes van literatuur zoeken.



2.3.4 Passend geneesmiddelengebruik in de praktijk

Of in de praktijk daadwerkelijk sprake is van passend geneesmiddelengebruik is onder andere afhankelijk van hoe de arts voorschrijft en hoe de patiënt het geneesmiddel gebruikt. Hierbij kunnen er vele vragen rijzen zowel bij de arts als de patiënt over het gebruik van het geneesmiddel. Bijvoorbeeld of er interacties

zijn met andere geneesmiddelen of voedsel. De mate waarin een geneesmiddel in de praktijk goed kan worden toegepast, bijvoorbeeld of de dosering en het inname-schema haalbaar zijn en patiënten de behandeling goed kunnen volhouden, bepaalt vervolgens ook de impact van geneesmiddelengebruik. Dit vraagt om onderzoek waarin patiënten, verzorgers en zorgprofessionals worden betrokken, om beter te begrijpen welke aspecten van geneesmiddelengebruik door patiënten als waardevol worden ervaren en welke factoren bijdragen aan succesvol gebruik in de praktijk (Garfield, 2022).

Mogelijkheden, knelpunten en beslismomenten waaraan wetenschappelijk onderzoek in deze fase de capaciteit heeft om bij te dragen liggen in het off-labelgebruik van geneesmiddelen, artificiële intelligentie (AI) voor geneesmiddelenontwikkeling,

²³ <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/versnelde-ontwikkeling-van-aanbevelingen-richtlijnen-rapid>.

trial design en data-analyse, publiekscommunicatie en milieu-impact van geneesmiddelen. Deze punten worden hieronder toegelicht.

Off-labelgebruik van geneesmiddelen

Het off-labelgebruik van geneesmiddelen betreft een andere indicatie, dosering, patiëntgroep of toedieningsvorm dan waarvoor ze officieel zijn goedgekeurd en is relevant voor specifieke patiëntengroepen, zoals kinderen. Veel geneesmiddelen die ook relevant zijn voor kinderen zijn niet geregistreerd voor gebruik bij deze populatie. Dat betekent dat er geen grondige beoordeling van de risico's en voordelen voor deze groep heeft plaatsgevonden (Van der Zanden, 2021). Zo is er vaak een gebrek aan onderzoek en goedgekeurde behandelingen voor psychiatrische aandoeningen bij kinderen, zoals depressie of een bipolaire stoornis. In zulke situaties worden geneesmiddelen daardoor off-label voorgeschreven, dus voor een andere patiëntengroep dan waarvoor ze officieel zijn goedgekeurd. De beschikbare kennis over veiligheid en effectiviteit is dan meestal beperkt.

Ook het anders doseren of toedienen van een geneesmiddel dan in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) tekst beschreven staat, valt onder off-labelgebruik. Off-labeltoepassing van geneesmiddelen is in bepaalde gevallen zinvol, maar registratiehouders hebben vaak geen interesse in uitbreiding van de indicatie, verlaging van de dosering en het toevoegen of weglaten van veiligheidsmaatregelen zoals een bloedbeeldcontrole (Pennarts & Zurhake, 2024). Toch heeft een zorgvuldige toepassing en ondersteuning met bewijs en klinisch oordeel uiteraard de voorkeur bij off-labeltoepassingen van geneesmiddelen (Zorginstituut Nederland, 2024). Soms is meer kennis nodig over gebruik van een geneesmiddel voor een indicatie waar het niet voor geregistreerd is (*repurposing*). Studies hiernaar zijn uitdagend, omdat ze bijvoorbeeld kleine populaties (*orphan indications*) betreffen. Toch zijn ze van grote waarde en is het nastrevenswaardig om ze internationaal, bijvoorbeeld in de EU, uit te voeren.

Wetenschappelijk onderzoek levert een bijdragen aan passende geneesmiddelen-zorg door in een lerend gezondheidszorgsysteem goede zorgdata beschikbaar te maken om de effectiviteit van off-labelgebruik van geneesmiddelen te evalueren. Zo wordt het gat opgevuld dat ontstaat als een RCT niet meer haalbaar is, terwijl toch informatie nodig is voor gepast gebruik. Dit kan door het ontwikkelen van meer kennis over gebruik van een geneesmiddel voor een indicatie waar het niet voor geregistreerd is (repurposing) en door internationale samenwerking als het kleine populaties (orphan indications) betreft.

AI voor geneesmiddelenontwikkeling, trial design en data-analyse

De toenemende rol van kunstmatige intelligentie (AI) in de zorg speelt een rol bij wetenschappelijk onderzoek naar de kansen, risico's en effecten ervan gedurende de gehele levenscyclus van geneesmiddelen. AI biedt nieuwe mogelijkheden om

geneesmiddelen gericht te ontwikkelen, klinische studies efficiënter te ontwerpen en grote hoeveelheden heterogene data te analyseren, waardoor bijvoorbeeld onbedoelde bijwerkingen mogelijk eerder kunnen worden opgespoord. Ook kan AI kan helpen bij modellering van *benefit-risk*-profielen voor HTA. Tegelijkertijd roept het gebruik van AI nieuwe medische, maatschappelijke en ethische vraagstukken op, bijvoorbeeld rond de betrouwbaarheid, transparantie en uitlegbaarheid van algoritmen, wat wetenschappelijk onderzoek vraagt.

Wetenschappelijk onderzoek levert een bijdragen aan passende geneesmiddelenzorg door kennis over de kansen, bedreigingen en effecten van AI in de geneesmiddelenzorg te vergroten.

Publiekscommunicatie

Goede publiekscommunicatie over geneesmiddelen deelt in de eerste plaats betrouwbare informatie over de werking en het gebruik van geneesmiddelen. Daarnaast legt goede publiekscommunicatie de keuzes uit die gemaakt worden in de geneesmiddelenzorg. Bijvoorbeeld over het afbouwen van geneesmiddelen en het off-labelgebruik van geneesmiddelen. Publiekscommunicatie verloopt via allerlei kanalen. Betrouwbare websites zijn bijvoorbeeld Thuisarts.nl en Apotheek.nl, die hun informatie baseren op erkende richtlijnen en literatuur. Deze websites zijn onafhankelijk van private partijen en worden veelvuldig bezocht. Voor burgers is het niet per definitie wetenschappelijke kennis die bepaalt of ze een middel graag of juist helemaal niet willen krijgen. De invloed van sociale media is hierbij belangrijk. Denk bijvoorbeeld aan semaglutide, bekend onder de merknaam Ozempic. Dit middel is ontwikkeld en geregistreerd voor de behandeling van diabetes, maar werd onder invloed van sociale media een hype onder mensen die willen afvallen, terwijl de veiligheid en de langetermijneffecten bij dit gebruik nog maar beperkt bekend waren. De vraag naar het middel nam wereldwijd zodanig toe dat er leveringsproblemen voor de primaire doelgroep ontstonden – en mogelijk blijven bestaan. Soms hebben sociale media platforms juist een tegenovergesteld effect, bijvoorbeeld wanneer ouders gaan twifelen of ze er goed aan doen hun kinderen te laten vaccineren door de veelheid aan soms tegenstrijdige informatie die ze tegenkomen.

Wetenschappelijk onderzoek kan bijdragen aan passende geneesmiddelenzorg door gebruik van onafhankelijke kanalen voor publiekscommunicatie te stimuleren en innovaties, zoals de toepassing van AI, te stimuleren en te monitoren. Daarbij is het van belang om wetenschappelijke kennis genuanceerd over te brengen. Onderzoek naar optimale en nieuwe informatiekanalen om patiënten voor te lichten over geneesmiddelengebruik (inclusief vaccins) ondersteunt dit proces. Het bereiken van groepen met gezondheidsachterstanden verdient extra aandacht.

Milieu-impact van geneesmiddelen

De milieu-impact van de zorg is groot (Lenzen, 2020). In Nederland is de zorgsector verantwoordelijk voor 7% van de nationale broeikasgasuitstoot en 4% van het afval (Steenmeijer, 2022; KNAW, 2023). Geneesmiddelen geven in veel fases van hun levensloop een hoge broeikasgasuitstoot, bevatten stoffen die in het watermilieu schade toebrengen aan levende organismen, en worden vaak vóór gebruik al afval.

Meerdere partijen hebben met het ministerie van VWS afgesproken om zich in te zetten voor duurzame zorg.²⁴ Onder meer wordt gestreefd naar vermindering van geneesmiddelgebruik, met speciale aandacht voor milieuverontreiniging en oppervlaktewater. Zo werkt de Federatie Medisch Specialisten aan een kennisagenda duurzaamheid en heeft het Zorginstituut een adviesrapport over de uitwerking en weging van arbeidsinzet en duurzaamheid als criteria bij keuzen in de zorg laten opstellen (Zorginstituut Nederland, 2025a).

Duurzaamheid zal een belangrijk thema blijven, aangezien het overschrijden van planetaire grenzen een ernstige bedreiging voor menselijk welzijn vormt (IPCC, 2022) en daarom ook Nederland genooddaakt is stappen te nemen in wet- en regelgeving. Duurzamer opereren vergt een veelzijdige aanpak. Hieronder vallen het verantwoord voorschrijven en verstrekken van geneesmiddelen, correcte afvalinzameling rond geneesmiddelen en meer bewustwording bij zorgverleners en patiënten over het beperken van milieuschade. Ook bij de vroege ontwikkeling van nieuwe interventies kan worden nagedacht over manieren om zoveel mogelijk waarde voor patiënten toe te voegen tegen de kleinst mogelijke impact op het milieu. Eventuele spanningsvelden tussen betaalbaarheid en verminderde belasting voor het milieu verdienen daarbij aandacht. Verduurzaming heeft mogelijke bijkomende voordelen voor patiënten en zorgverleners (Luykx, 2025) (zie box 12). Ook de keuze van de behandeling zal worden beïnvloed. Een voorbeeld is diclofenac, de meest vervuilende ontstekingsremmer (zie box 13).

Wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan verduurzaming van de geneesmiddelenzorg door kennis op het gebied van duurzaam gebruik, ontwikkeling en productie van geneesmiddelen op te bouwen, en door ernaar te streven de impact op het milieu al tijdens de fase van onderzoek en ontwikkeling zoveel mogelijk te beperken.

BOX 12. LANGERE BEHANDELDUUR NIET ALTIJD BETER VOOR PATIËNT

Goede kennis over optimale behandeluur is belangrijk. Neem bijvoorbeeld langdurig gebruik van benzodiazepines, vaak voorgeschreven voor angststoornissen en slapeloosheid, wat kan leiden tot afhankelijkheid, tolerantie en cognitieve bijwerkingen. Onderzoek benadrukt dat kortdurende therapie

24 <https://www.greendealduurzamezorg.nl/>.

(bijvoorbeeld enkele weken) effectiever en veiliger is voor veel patiënten dan langdurig gebruik (Vinkers, 2024). Dit geldt zeker bij slaapstoornissen, waarbij kort gebruik vaak volstaat om acute klachten te verlichten. De behandeling van chronische slapeloosheid vraagt om alternatieve benaderingen, zoals cognitieve gedragstherapie, die bewezen effectief zijn zonder de risico's van medicatie (Edinger, 2021; Furukawa, 2024). Langdurig benzodiazepine gebruik vergroot de kans op verkeersongevallen en valgevaar. Het grote aantal langdurig gebruikers in Nederland is een probleem waarvoor blijvend veel aandacht nodig is. Naast voordelen voor patiënten kan het verkorten van de behandelduur ook voordelen opleveren voor het milieu. Zo worden psychofarmaca in hoge concentraties aangetroffen in oppervlaktewater, wat risico's oplevert voor het waterleven.

BOX 13. DICLOFENAC, DE MEEST VERVUILENDE ONTSTEKINGS-REMMER

De pijnstiller diclofenac vormt een belasting voor het milieu, terwijl het regelmatig vervangen kan worden door een milieuvriendelijker alternatief, zoals paracetamol. Diclofenac wordt in waterzuiveringsinstallaties nauwelijks verwijderd, waardoor resten in het oppervlaktewater terechtkomen. Deze resten zijn schadelijk voor vissen, andere waterorganismen en uiteindelijk voor de voedselketen. Bovendien draagt het gebruik van diclofenacgel, waarvan restanten via douchen of handen wassen in het riool belanden, aanzienlijk bij aan normoverschrijdingen in oppervlaktewater.

3. UITDAGINGEN EN VOORWAARDEN VOOR EEN WETENSCHAPPELIJK ONDERBOUWDE KENNISBASIS

Hoofdstuk 2 liet zien op welke momenten er in de verschillende fases van geneesmiddelenontwikkeling mogelijkheden, knelpunten en kritieke beslismomenten zijn waarop de wetenschappelijke basis van passende geneesmiddelenzorg versterkt kan én moet worden. Tijdens de verkenning werd ook duidelijk dat Nederland de grondhouding, ervaring en systemen hiervoor heeft en de rol van gidsland nog meer op zich zou kunnen nemen. Dit betreft bijvoorbeeld de goede toegang tot geneesmiddelen, kostenefficiëntie en de focus op gepast gebruik (OECD & European Commission, 2024; Hofmarcher, 2024). Er zijn ook voorbeelden van succesvolle academiegedreven geneesmiddelenontwikkeling (zie box 14). Maar er zijn ook uitdagingen en voorwaarden die bepalen in hoeverre wetenschappelijk onderzoek de benodigde kennis weet te verzamelen en aan te leveren, zodat deze ook daadwerkelijk geïmplementeerd en benut wordt. De COVID-pandemie heeft eveneens laten zien dat het belangrijk is als Nederland en Europa niet afhankelijk te zijn. In dit hoofdstuk 3 gaan we in op enkele uitdagingen en voorwaarden.

Wet- en regelgeving

Het is voor wetenschappers aan academische instellingen moeilijker geworden om geneesmiddelenonderzoek uit te voeren. Wet- en regelgeving bij zowel publieke als private ontwikkeling van complexe therapieën is niet altijd meer passend bleek uit het onderzoek *Academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling* van adviesbureau Strategies in Regulated Markets (SiRM) in opdracht van het ministerie van VWS en FAST (SiRM, 2024). Zij benoemen hiervoor twee knelpunten. Ten eerste zijn in Nederland de eisen om mee te mogen doen aan wetenschappelijk onderzoek streng,

vooral voor kinderen. Dit belemmert deelname van Nederland aan internationale samenwerkingen en legt beperkingen op aan studiepopulaties. Ten tweede moeten geneesmiddelen consistent van samenstelling en reproduceerbaar zijn om aan dosiereisen te voldoen. Dit vormt een grote uitdaging voor geavanceerde therapieën op basis van cellen, weefsels en organen (ATMP's). Het is technisch complex om deze op schaal consistent én veilig te produceren. Wet- en regelgeving moet dus beter aansluiten bij de praktijk van geneesmiddelenonderzoek. Dit is met name essentieel rondom ultra-weesgeneesmiddelen voor extreem zeldzame ziekten, opdat deze breder beschikbaar kunnen komen.

Gestegen kosten van geneesmiddelenonderzoek

De kosten van klinische trials bepalen in belangrijke mate de kosten van geneesmiddelontwikkeling. Zij zijn de afgelopen jaren disproportioneel gestegen, wat de prijs van nieuwe geneesmiddelen opdrijft (Hijma, 2024). Een belangrijke factor hierin is het meten van meer uitkomstmaten en het vaker meten. Daarnaast wordt meer geld uitgegeven aan klinische contractonderzoeksorganisaties (CRO's) (Statista, 2025). Bovendien vereist de ontwikkeling van complexere innovatieve geneesmiddelen, zoals medicijnen die zich richten op de moleculaire eigenschappen van ziektecellen (*targeted therapies*), goed toegeruste onderzoekscentra met geavanceerde infrastructuur en capaciteiten voor klinische testen. De markt voor CRO's groeide met ca. 50% sinds 2018 (Statista, 2025; Fortune Business Insights, 2025). Deels is dit verklaarbaar doordat er meer technologie nodig is, maar ook besteden de CRO's vaak veel aandacht aan minder essentiële details, wat tijdrovend is en patiënten, onderzoekers en het budget onnodig belast (Verified Market Research, 2025). Het grootste gedeelte van het wereldwijde R&D-budget wordt uitbesteed aan CRO's; in 2022 was dat 52%. De toenemende aandacht voor deze ontwikkelingen wakkert de vraag naar pragmatisch onderzoek aan. Meestal gaat het dan om academie-gedreven post-registratiestudies, die bijvoorbeeld de optimale dosering en behandelduur en de effectiviteit in de praktijk onderzoeken.

Academie en geneesmiddelenontwikkeling

Een belangrijk knelpunt dat in het rapport *Academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling* genoemd wordt, is dat de organisatie van de wetenschap niet altijd goed aansluit op de eisen van geneesmiddelenontwikkeling (SiRM, 2024). Onderzoekers hebben andere drijfveren dan productontwikkelaars, en de ontwikkeling van geneesmiddelen binnen academische instellingen is vaak versnipperd. Bovendien mist in de academische instellingen regelmatig de benodigde kennis en ervaring voor effectieve en efficiënte geneesmiddelenontwikkeling (KNAW, 2021). Het adviesbureau benoemt als een hoopvolle trend dat wetenschappers aan academische instellingen voorzichtig het omzetten van kennis naar praktische toepassingen meer beginnen te waarderen. Er is de laatste jaren geïnvesteerd in kennisplatforms; verdere benutting daarvan zou in de komende jaren vruchten moeten afwerpen. Aanbevolen wordt om academische onderzoeksfaciliteiten te centraliseren, ter verhoging van de efficiëntie

en effectiviteit. Daarnaast benoemt het adviesbureau het belang van ook publieke financiering voor de fase na fundamenteel onderzoek. Een goed voorbeeld hiervan is het ZonMw-programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) naar het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen. Een evaluatie van dat programma liet zien dat dit GGG-programma zich minstens negen keer terugverdiende.²⁵

Diversiteit in onderzoekspopulaties

Om de effectiviteit van een geneesmiddel te kunnen bepalen moeten in het onderzoek ernaar alle populaties waarin het middel gebruikt zal worden voldoende vertegenwoordigd zijn. Helaas neemt in Europa het aantal medicijnstudies uitgevoerd door de farmaceutische industrie drastisch af (EFPIA & IQVIA, 2024). Een van de oorzaken is onder andere het langzaam initiëren van studies zoals door het Europese trial portal Clinical Trials Information System, dat bedoeld was om klinisch onderzoek in Europa te bevorderen, maar in ieder geval tijdelijk het tegenovergestelde effect heeft. Studies in meerdere Europese landen lopen toch nog aan tegen een gefragmenteerd ecosysteem. Daarnaast spelen de COVID-pandemie en het verplaatsen van studies naar Azië een rol. Diversiteit in klinische trials krijgt een impuls door bij de selectie van deelnemers prioriteit te geven aan (i) het verkrijgen van wetenschappelijke kennis over groepen die nog ontbreekt, en (ii) het betrekken van ondervertegenwoordigde groepen bij het onderzoek, indien dit passend is gezien de doelstellingen van een onderzoek en de risico's en voordelen ervan (Van Rijssel, 2025).

Een belangrijk obstakel voor onderzoek in Nederland is de beperkte toegankelijkheid tot data. Toegang tot registers bij het CBS brengt voor onderzoekers hoge kosten met zich mee, terwijl sommige registers vrijwel niet toegankelijk zijn vanwege strikte privacyregels. Dit staat in scherp contrast met de situatie in Scandinavië, waar toegang weliswaar contractueel geregeld wordt maar doorgaans kosteloos is. Gevolg is dat er onevenredig veel kennis beschikbaar is over de effecten van geneesmiddelen bij Scandinavische populaties.

Sterke academische onderzoekscultuur

De ontwikkeling en toepassing van nieuwe geneesmiddelen is van grote waarde voor kwetsbare patiëntengroepen en heeft in die zin grote maatschappelijke impact. Tegelijkertijd spelen er ook financiële belangen; er gaat veel geld om in de farmaceutische markt. In dit spanningsveld tussen maatschappelijke en industriële belangen is het essentieel dat het onderzoek vrij van beïnvloeding wordt uitgevoerd, juist omdat onderzoek naar gepast gebruik en doelmatigheid vaak financieel nadeel kan opleveren voor de industrie.

²⁵ <https://www.zonmw-geneesmiddelenmagazines.nl/magazine/tien-jaar-ggg/feiten-en-cijfers/>.

Bestuurders van universiteiten, financiers, beleidsmakers en wetenschappers kunnen bijdragen aan een sterke academische cultuur door maatregelen te nemen op de volgende terreinen:

- *Open Science*: stimuleren van het delen van onderzoeksmethoden en -data, open acces publiceren en naleving van richtlijnen voor auteurschappen.²⁶
- *Onafhankelijkheid van onderzoek*: financieringsbronnen transparant maken en belangenverstrengeling voorkomen (KNAW, 2018; De Jonge Akademie, 2023).
- *Positieve en inclusieve academische cultuur*: waarborgen van een veilige werk- en leeromgeving, mentorschap en voorkomen van prestatiedruk die leidt tot onethisch gedrag.
- *Erkennen en waarderen*: weg van ‘publish or perish’ en meer focus op de kwaliteit van onderzoek; daarnaast ook verdiensten op het gebied van onderwijs, mentoring en maatschappelijke impact meewegen bij de beoordeling van wetenschappelijk personeel (UNL, NFU, KNAW, NWO & ZonMw, 2019).

BOX 14. GENEESMIDDELONDERZOEK GEÏNITIEERD DOOR ONDERZOEKERS IN ACADEMISCHE SETTING

In de afgelopen vijftien jaar zijn nieuwe behandelingen beschikbaar gekomen voor patiënten met een vergevorderde huidtumor, het melanoom. Deze behandelingen, immuuncheckpointremmers en BRAF/MEK-remmers, hebben geleid tot een aanzienlijke verbetering van de overleving: inmiddels is de helft van de patiënten na tien jaar nog in leven (Wolchock, 2025). Patiënten die onvoldoende baat hebben bij deze therapieën, hebben nog steeds een slechte prognose. Behandeling met tumor-infiltrerende T-lymfocyten (TIL) kan die verbeteren. TIL-behandeling is een complexe, sterk gepersonaliseerde therapie die uit vier fasen bestaat. In een gerandomiseerde fase 3-studie verricht door het Nederlands Kanker Instituut en Antoni van Leeuwenhoek samen met het Center for Cancer Immune Therapy in Kopenhagen, werd aangetoond dat patiënten die progressie vertoonden onder de immuuncheckpointremmer anti-PD-1-behandeling, een significant betere progressievrije overleving en kans op respons hadden na TIL-therapie in vergelijking met het middel ipilimumab, een andere immuuncheckpointremmer (Rohaan, 2022). Dit laat zien dat het mogelijk is om met overheidsmiddelen, zoals in dit geval financiering van het Nederlandse deel uit het programma zinvolle zorg van ZonMw en het ministerie van VWS, een fase 3-studie te doen met een academisch geproduceerd ATMP. Doordat in de studie TIL-behandeling in vergelijking met een standaard controlebehandeling op meerdere eindpunten, inclusief het primaire eindpunt, superieur was en de behandeling tevens kosteneffectief bleek, werd TIL-behandeling in het basispakket van de

26 <https://publicationethics.org>.

zorgverzekeringen opgenomen, terwijl er geen EMA-registratie bestaat. Voor het maken van het cel-product gaf de Inspectie voor Gezondheid en Jeugd een '*hospital exemption*'²⁷ af. De kosteneffectiviteit kon alleen worden bereikt doordat de prijs van een academisch geproduceerd ATMP wordt geproduceerd zonder winstbejag. Dit is voor het Nederlandse zorglandschap zeer goed nieuws en toont aan dat een dergelijk traject met overheidssteun uitvoerbaar is. Om de TIL-zorg ook voor de toekomst te bestendigen en te voorkomen dat de *hospital exemption* stopt bij het op de Europese markt komen van een commercieel TIL-product, zijn de onderzoekers in het Nederlands Kanker Instituut – Antonie van Leeuwenhoek (NKI-AVL) gebaseerd op de fase 3-studie in het NKI-AVL bezig met de aanvraag van een handelsvergunning bij EMA. De kosten hiervan zijn aanzienlijk, maar met financiële steun van KWF Kankerbestrijding mogelijk. Het volledige dossier is aan de EMA overhandigd. Hierna moet duidelijk worden of er een handelsvergunning komt voor een academisch TIL-product.

27 In bepaalde situaties kan een uitzondering worden gemaakt op de eis dat een ATMP een handelsvergunning via de centrale Europese procedure moet hebben. Deze uitzondering wordt een 'ziekenhuisuitzondering' (*hospital exemption*) genoemd.

4. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Passende geneesmiddelenzorg is zorg die zich richt op optimale uitkomsten voor de patiënt en een passende inzet van schaarse mensen en middelen vanuit de samenleving. Het streven naar passende geneesmiddelenzorg dient gebaseerd te zijn op gedegen wetenschappelijk onderzoek naar effectiviteit, kosten, arbeidsinzet en duurzaamheid. De besluitvorming over behandeling gebeurt in overleg met de patiënt, naasten en andere zorgverleners, waarbij persoonlijke behoeften en voorkeuren centraal staan, de geneesmiddelen worden ingezet waar ze het meest effectief zijn en preventie en het bevorderen van gezondheid krijgen prioriteit boven reactieve ziektebehandeling.

Het garanderen van passende geneesmiddelenzorg wordt steeds uitdagender door stijgende zorgkosten, tekorten aan geneesmiddelen, een toenemend personeelstekort en de negatieve effecten van geneesmiddelen op het milieu.

In hoofdstuk 2 heeft de commissie aan de hand van de levensloop van een geneesmiddel stapsgewijs mogelijkheden, knelpunten en kritieke beslismomenten verkend waar de wetenschappelijke basis versterkt moet worden zodat wetenschappelijk onderzoek nog beter bijdraagt aan passende geneesmiddelenzorg. Wetenschap als recept.

Hieronder volgt een samenvatting van de bevindingen van de commissie en de daaraan gerelateerde aanbevelingen.

4.1 Conclusies

De vijf belangrijkste conclusies zijn:

1. **Wetenschappelijk onderzoek kan op verschillende onderdelen beter worden ingezet in de fase vóór registratie van geneesmiddelen.** Van oudsher speelt wetenschappelijk onderzoek een belangrijke rol in de fase van onderzoek en ontwikkeling, vóór registratie van een nieuw geneesmiddel. Deze rol kan en moet worden uitgebreid met: a) het gebruik van objectieve klinisch relevante uitkomstmaten, waar dit mogelijk is; b) het ontwikkelen en valideren van relevante biomarkers; c) het opstellen van onderzoeksagenda's met vragen die van publiek belang zijn maar vaak niet door investeerders worden opgepakt; d) het ontwikkelen van innovatieve methoden voor relevant en efficiënt onderzoek, en e) het helpen formuleren van duidelijke afspraken en voorwaarden voor kwaliteit van bewijs.
2. **Gericht wetenschappelijk vervolgonderzoek in de fase na registratie van geneesmiddelen moet het gezondheidszorgsysteem sterker 'lerend' maken en verbetert daarmee de patiëntenzorg en de inzet van middelen en beperkt onnodige kosten en milieubelasting.** Wetenschappelijk onderzoek moet een grotere rol spelen in de fase nadat een geneesmiddel in de praktijk is geïntroduceerd. Regelmatig worden er nog geneesmiddelen toegelaten tot de markt waarvan de waarde voor de patiënt in vergelijking met andere opties beperkt duidelijk is. Wanneer direct na registratie van een geneesmiddel in kaart wordt gebracht welke relevante kennis nog ontbreekt, biedt wetenschappelijk onderzoek kansen om deze onzekerheden te verkleinen. Gerichtte, pragmatische post-registratiestudies – vaak minder interessant voor de farmaceutische industrie – helpen vervolgens de kloof te dichten tussen werkzaamheid onder ideale omstandigheden en effectiviteit in de dagelijkse praktijk, de zogenoemde *efficacy-effectiveness gap*. Daarnaast levert vervolgonderzoek naar effectiviteit, gepast gebruik en doelmatigheid mogelijkheden op om geneesmiddelen (kosten-) effectiever en gericht toe te passen, bijvoorbeeld via dosisverlaging, verlenging van doseerintervallen of duidelijke start- en behandelingsduurcriteria. Dit is niet alleen belangrijk voor betere patiëntenzorg, maar aanpassingen in gebruik kunnen leiden tot minder bijwerkingen, lagere kosten, betere inzet van zorgpersoneel en verminderde belasting van het milieu. Evenzeer is inzicht in welke middelen elkaar kunnen vervangen van belang, mede gezien de huidige frequente geneesmiddelentekorten.
3. **Wetenschappelijk onderzoek kan beter worden ingezet om investeringen beter aan te laten sluiten bij maatschappelijke behoeften.** Wetenschappelijk onderzoek kan beleidsmakers nog beter ondersteunen bij het ontwerpen van rationeel beleid en effectieve samenwerkingsrelaties op het gebied van passende

geneesmiddelenzorg. Dit vergroot de kans dat investeringen beter aansluiten bij maatschappelijke behoeften. Omdat overheidsinvesteringen in geneesmiddelonderzoek en -ontwikkeling gepaard gaan met aanzienlijke uitgaven voor Nederland, is het essentieel om blijvend te onderzoeken of dat aansluit bij maatschappelijke voorkeuren, en of het Nederlandse vergoedingsbeleid de gewenste (private) innovatie in beoogde mate stimuleert.

4. **Wetenschappelijke kennis is essentieel voor het maken van rechtvaardige, solidaire en duurzame keuzes.** Solidariteit vormt een fundament voor het Nederlandse zorgsysteem. Dit vraagt om keuzes in de zorg, bijvoorbeeld over het al dan niet vergoeden van bepaalde typen dure geneesmiddelen. Met een toekomstige langdurige schaarste zal een juiste afweging voor dit soort keuzes beleidskaders vergen die voorbij medische criteria gaan. De geestes- en maatschappijwetenschappen (waaronder economie, sociologie, ethiek en recht) kunnen belangrijke kennis aanleveren voor rechtvaardige, solidaire en duurzame keuzes in het zorgsysteem. Nader onderzoek naar de onderbouwing en effecten van (beleids-)keuzes is daarvoor nodig.
5. **Samenwerking is noodzakelijk.** Bovengenoemde ambities zijn alleen te bereiken in een goede samenwerking tussen wetenschappers en betrokken partijen, zoals patiënten- en burgerorganisaties, regelgevers, medische beroepsgroepen en waar opportuun de farmaceutische industrie. Nederland bereikt dat vaak niet alleen, aangezien voor knelpunten zoals geneesmiddelentekorten, betrokkenheid bij besluitvorming over geneesmiddelregistratie, de kentering van farmaceutisch onderzoek in Europa en behoeften aan postregistratie-onderzoek en geneesmiddelenstudies bij – in het bijzonder maar niet alleen – zeldzame aandoeningen, internationale actie vereist is.

Dit rapport benadrukt het belang van een gedegen kennisbasis voor het nemen van weloverwogen beslissingen over het gebruik van geneesmiddelen. Nederland heeft de grondhouding, ervaring en systemen daarvoor. De KNAW roept met dit rapport alle betrokken partijen op om de kansen die er zijn te benutten en internationaal de rol van gidsland op zich te nemen.

4.2 Aanbevelingen

Gerichte aanbevelingen over hoe de wetenschappelijke basis versterkt kan én moet worden, zijn per fase te lezen aan het einde van iedere subparagraaf van hoofdstuk 2. De belangrijkste aanbevelingen zijn:

1. **Vergroot de wetenschappelijke bijdrage in de fase vóór registratie van geneesmiddelen.** Dit draagt bij aan beter studieontwerp en opbrengsten van

onderzoek. Ook is een betere sturing relevant voor maatschappelijke behoeften en prioriteitstelling in de ontwikkeling van geneesmiddelen. Dit kan door kennisiaten te definiëren en het daarvoor relevante onderzoek te initiëren of te vergemakkelijken. Ook kan wetenschappelijk onderzoek bijdragen door uitgangspunten te formuleren en methodologische innovaties voor betere eindpunten en betere biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling. Daarbij kan een visie ontwikkeld worden, met behulp van wetenschappelijke kennis, op de wijze waarop Nederland het beste bij kan dragen aan private innovatie van geneesmiddelen.

2. **Versterk een lerend gezondheidszorgsysteem voor passende geneesmiddelenzorg**, met wetenschappelijk onderzoek als essentieel onderdeel en met betrokkenheid van de relevante zorgpartijen. Stimuleer kennisontwikkeling over passende geneesmiddelenzorg en bevorder daarmee kwaliteit van leven, betaalbaarheid van geneesmiddelenzorg, toegankelijkheid van zorg en verminderde belasting van het milieu. Gericht wetenschappelijk vervolgonderzoek, naar de optimale dosis en duur van behandeling zal bijdragen aan optimalisering van de zorg en aan een cyclische beoordeling, zodat relevante kennis voor beslismomenten voorhanden is. Onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek naar passende geneesmiddelenzorg verdient zich op termijn terug voor patiënt en samenleving.
3. **Ontwikkel heldere voorwaarden voor gegevensuitwisseling**, waarbij het belang van de patiënt centraal staat, onderzoeksvragen en rollen helder zijn gedefinieerd, data bij voorkeur centraal verzameld worden, is vastgelegd hoe belanghebbenden met elkaar samenwerken en de belasting van zorgverleners geminimaliseerd wordt, om zo onder meer cyclische medicijnbeoordelingen en een lerend gezondheidszorgsysteem te ondersteunen. Als overheden voor beslissingen staan die de hele samenleving raken – zoals tijdens een pandemie – moet snel helderheid kunnen worden verschaft over de impact van een ziekte op de verschillende kwetsbare groepen. Internationale samenwerking is hierbij van toegevoegde waarde, zeker als het gaat om zeldzame aandoeningen.
4. **Benut Nederlandse en internationale samenwerkingen voor het gezamenlijk uitvoeren van (pragmatische) geneesmiddelenstudies**. Deze studies kunnen, indien goed en internationaal opgezet en afgestemd met de EMA, mogelijk ook tot nieuwe registraties leiden en gebruikt worden bij het evalueren van geneesmiddelen als onderdeel van de HTA. Daarnaast kunnen Europese onderzoekers en betrokken partners door waar mogelijk procedures te harmoniseren, uitstekende kwaliteit te leveren en vooraanstaande technologieën te benutten, Europa weer een meer aantrekkelijke plek maken voor het doen van innovatieve studies met de farmaceutische industrie om zo ook de terugloop in de studies met de farmaceutische industrie te keren.

5. **Organiseer betekenisvolle patiënt- en burgerparticipatie** in de fases voor en na registratie, zoals bij het prioriteren en evalueren van onderzoeken en het opstellen en beoordelen van *benefit-risk*-analyses van geneesmiddelen. Maak hierbij gebruik van *good practices* om patiëntervaringen te meten.

De KNAW roept de overheid en betrokken partijen op om gezamenlijk de wetenschappelijke onderbouwing van geneesmiddelenontwikkeling en -zorg te versterken en internationaal nog meer een rol van gidsland op zich te nemen. Dit vraagt om heldere keuzes over wanneer en op welke wijze wetenschappelijk onderzoek wordt ingezet, het beschermen en stimuleren van onafhankelijk onderzoek en internationale samenwerking om versnippering van inspanningen te voorkomen. Alleen zo wordt de belofte van passende geneesmiddelenzorg werkelijkheid – zorg die effectief, patiëntgericht, betaalbaar en duurzaam is.

Naast bovenstaande aanbevelingen gericht op de wetenschap in het algemeen, doet de KNAW hieronder aan overige specifieke doelgroepen de volgende aanbevelingen:

Rijksoverheid, Zorginstituut, ZonMw

- Gebruik wetenschappelijk onderzoek om passende geneesmiddelenzorg verder te bevorderen en onnodige kosten te voorkomen. Bevorder daarmee kwaliteit van leven en betaalbaarheid van geneesmiddelenzorg. Onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek naar passende geneesmiddelenzorg loont op termijn.
- Stimuleer een lerend gezondheidszorgsysteem waarin een structurele inbedding van wetenschappelijke kennis in de gehele levensloop van het geneesmiddel bevordert wordt en waarbij alle zorgpartijen vanuit hun rol in het stelsel betrokken worden.
- Ontwikkel een visie, met behulp van wetenschappelijke kennis, op de wijze waarop Nederland bijdraagt aan private innovatie van geneesmiddelen.
- Stimuleer het gebruik van onafhankelijke kanalen voor publiekscommunicatie en het monitoren en evalueren van innovaties in publiekscommunicatie.
- Stimuleer geneesmiddelenontwikkeling binnen academische instellingen door het makkelijker te maken om het benodigde onderzoek naar passend gebruik van nieuwe en bestaande geneesmiddelen te organiseren.
- Bevorder onderzoeksagenda's op het gebied van gepast gebruik en doelmatigheid; zoals onderzoek om vast te stellen of het geneesmiddel (kosten-)effectiever en/of gericht toe is te passen, bijvoorbeeld door dosisreductie, intervalverlenging of scherpe start- en behandelingsduurcriteria, onderzoek naar duurzaamheid en arbeidsinzet van geneesmiddelbehandelingen.
- Bevorder dat burgers, patiënten en maatschappij bij onderzoek betrokken worden en dat hun kennis benut wordt. Dit is met name relevant bij onderzoek naar het versterken van maatschappelijk draagvlak voor scherpere keuzes, maatschappelijke opvattingen over passende zorg en de daarmee samenhangende keuzes in de zorg, en de ontwikkeling van heldere afwegingskaders.

Zorgverleners en zorginstellingen

- Maak via beroepsverenigingen duidelijk hoe zorgverleners denken over evidentie, bijvoorbeeld door het formuleren van eisen voor onderzoek dat bepaalt welke behandeling effectief is en welke niet, om zo bij te dragen aan gepast gebruik en doelmatigheid.
- Werk samen met wetenschappers, regelgevers, (andere) medische beroepsgroepen en waar opportuun de farmaceutische industrie. Doe dit ook voorafgaand aan registratie, zodat er meer relevante kennis beschikbaar komt over aspecten als relevante uitkomstmaten en doseringen.
- Implementeer kennis uit de praktijk in een lerend gezondheidssystem, waarin continu, op basis van klinische gegevens, nieuwe wetenschappelijke kennis gegenereerd wordt om medische besluitvorming te ondersteunen. Zo komt wetenschappelijk bewijs op een cyclische, toegankelijke en transparante manier beschikbaar.
- Participeer in geneesmiddelenstudies. Zorg dat medewerkers goed opgeleid worden om deze uit te kunnen voeren en stel middelen en mensen beschikbaar om deelname te faciliteren.
- Verbeter de beschikbaarheid van data uit de klinische praktijk. Bevorder goed gestructureerde registers, in combinatie met observationele studies en gerandomiseerde onderzoeken. Dit is nodig om de impact van behandelingen in de praktijk volledig te begrijpen.

Farmaceutische industrie

- Werk langdurig samen met wetenschappers aan academische instellingen om kwalitatief hoogwaardig en onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek naar innovatieve en creatieve ideeën te ondersteunen en valorisatie ervan te bevorderen. Samenwerking met wetenschappers aan academische instellingen, regelgevers en medische beroepsgroepen, voorafgaand aan registratie, zorgt ervoor dat er meer relevante kennis beschikbaar komt over aspecten als relevante uitkomstmaten en geneesmiddelen doseringen.
- Draag bij aan verduurzaming van gebruik, ontwikkeling en productie van geneesmiddelen en versterk kennis op het gebied daarvan. Beperk zoveel mogelijk de impact op het milieu tijdens onderzoek en ontwikkeling en maak daarover afspraken met andere belanghebbenden.
- Streef ernaar met alle betrokken partijen in Nederland structureel jaarlijks een vrij toegankelijke studiedag te organiseren met bijdragen van verschillende partijen uit de geneesmiddelenzorg in Nederland over onderzoek naar innovatieve en passende geneesmiddelenzorg.
- Maak in geneesmiddelenstudies gebruik van biomarkers die kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe gepersonaliseerde geneesmiddelen en zorg op maat voor individuele patiënten.
- Blijf preregistratiestudies in Nederland uitvoeren waarin waar mogelijk de klinische onderzoekers ook bij het ontwerp van de studie betrokken blijven.

Regelgevers, EMA, CBG

- Werk samen met wetenschappers aan academische instellingen, medische beroepsgroepen en de farmaceutische industrie voorafgaand aan registratie, zodat reeds in die fase meer kennis beschikbaar komt, over aspecten als relevante uitkomstmaten en doseringen.
- Bevorder een cyclische beoordeling van geneesmiddelen om de werkelijke bijdrage van een middel beter te begrijpen. Leg bij registratie van een geneesmiddel vast welke aanvullende onderzoeken en evaluaties nodig zijn om inzicht te krijgen in de optimale toepassing.
- Ontwikkel, valideer en gebruik nieuwe methodes, zoals met AI, om cyclische beoordeling van geneesmiddelenzorg te faciliteren.

Zorgverzekeraars

- Benut de kennis bij behandelaren en onderzoekers in Nederland voor een optimale implementatie van juiste geneesmiddelenkeuzes.
- Participeer in uitvoering van postregistratiestudies die kunnen leiden tot gepastere geneesmiddelengebruik.
- Stimuleer deelname van zorgaanbieders aan geneesmiddelenstudies en stimuleer implementatie van de daaruit voortkomende en door beroepsgroepen gedeelde kennis.

Patiëntenorganisaties

- Draag bij aan consensusontwikkeling over de meetmethoden en optimalisatie van gegevensverzameling in het kader van ervaringen van patiënten.
- Leid leden van zoveel mogelijk patiëntenorganisaties op om onafhankelijk advies te kunnen geven over het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek en om resultaten van studies te kunnen beoordelen.

Richtlijnorganisaties

- Maak werk van innovatieve methodes om gevalideerd levende richtlijnen te ontwikkelen.
- Vergroot kennis over versnelde ontwikkeling van (herziening van) richtlijnen.
- Prioriteer de vragen die bovenaan moeten staan bij richtlijnontwikkeling en -herziening.
- Overweeg nieuwe manieren om kennis te verzamelen, zoals nieuwe methodes om literatuur te zoeken.

Internationale partners

- Werk samen op terreinen waar lidstaten overeenkomstige behoeftes hebben, zoals voor het uitvoeren van gemeenschappelijke (pragmatische) trials, die indien goed opgezet en afgestemd met de EMA, gebruikt kunnen worden bij het evalueren van geneesmiddelen, mogelijk kunnen resulteren in een aangepaste registratie of ter ondersteuning dienen van het HTA-proces.

- Werk samen voor het zorgvuldig verkrijgen en benutten van zogenaamde *real world data*, zeker als het gaat om zeldzame aandoeningen.
- Streef samen met Europese zusteracademies een aantal wetenschappelijk onderbouwde doelen na, zoals het doen van gezamenlijke post-registratiestudies voor ondersteuning van passende geneesmiddelenzorg, afstemming met EMA over uitkomstmaten, en wetenschappelijke onderbouwing van strategieën om geneesmiddelentekorten te ondervangen. Het succes van nationale maatregelen wordt ook bepaald door de internationale context.
- Maak gebruik van de gratis consultaties georganiseerd door EMA voor wetenschappers aan academische instellingen.
- Formuleer plannen om in Europa de omstandigheden voor het uitvoeren van klinische studies aantrekkelijker te maken. De Federation of European Medical Academies (FEAM) is een partij die hieraan bij kan dragen.

4.3 Wat is specifiek voor geneesmiddelen en wat is breder toepasbaar?

In dit rapport hebben we gekeken naar de bijdrage die wetenschappelijk onderzoek kan leveren aan passende geneesmiddelenzorg: van de vroege ontwikkeling van nieuwe middelen tot en met het onderzoek naar doelmatigheid en de daadwerkelijke effectiviteit in de praktijk. Voor de geneesmiddelenzorg specifiek geldt dat het zich goed leent voor een dergelijke analyse omdat er sprake is van een duidelijk en grotendeels gecontroleerd systeem, onder meer dankzij de toetsingen die de EMA en het Zorginstituut uitvoeren. Nederlandse onderzoekers hebben bovendien veel interesse in het passend gebruik van geneesmiddelen. Het bleek essentieel voor dit rapport om een goed beeld te krijgen van en input te verzamelen vanuit veel wetenschapsgebieden om tot afgewogen adviezen te kunnen komen. Hierbij heeft het geholpen dat onze brede divers samengestelde commissie de kans heeft gekregen om elkaars expertise te benutten, evenals de kennis die verkregen werd door gesprekken met de vele experts. De hier gevolgde aanpak biedt perspectief om in de toekomst te worden verbreed naar andere domeinen van de gezondheidszorg.

LITERATUUR

- Boluyt N, Rottier BL, Langendam MW. Richtlijnen worden transparanter met de GRADE-methode: Nieuwe methode maakt overwegingen bij aanbevelingen expliciet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4379.
- Brinkhuis F, et al. High cost oncology drugs without proof of added benefit are burdening health systems. *BMJ* 2024;384:q511.
- Cavers D, et al. Setting the research agenda for living with and beyond cancer with comorbid illness: reflections on a research prioritisation exercise. *Res Involv Engagem* 2020;6:17.
- Commissie Keuzen in de Zorg (Commissie Dunning). *Kiezen en delen*. Rijswijk; 1991.
- De Jonge Akademie. *Denkruimte: een analyse van structurele bedreigingen voor academische vrijheid en integriteit*. Amsterdam: De Jonge Akademie; 2023. <https://www.dejongeakademie.nl/publicaties/2495595.aspx?t=Denkruimte-Een-analyse-van-structurele-bedreigingen-voor-academische-vrijheid-en-integriteit>
- De Smet PAGM, Van der Kuy A, Bonsel GJ. Klassensubstitutie als doelmatigheidsinstrument in de geneesmiddelenvoorziening: mogelijkheden en beperkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:553-557.
- Edinger JD, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2021;17:255-262.
- EFPIA & IQVIA. *Assessing the clinical trial ecosystem in Europe*. Brussel: EFPIA & IQVIA; 2024. <https://www.efpia.eu/media/3edpooqp/assessing-the-clinical-trial-ecosystem-in-europe.pdf>
- EMA & HMA. *European medicines agencies network strategy to 2025: protecting public health at a time of rapid change*. Amsterdam: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf
- EMA. *EMA Regulatory Science to 2025: strategic reflection*. Amsterdam: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
- EMA. *PRIME: priority medicines*. EMA; 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>
- Europees Parlement, Raad van de Europese Unie. *Regulation (EU) 2025/327 on the European Health Data Space*. Off J Eur Union 2025;L327. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/HTML/?uri=OJ:L_202500327

- Europese Commissie. Commission staff working document on an action plan for the EU health workforce. Strasbourg: European Commission; 2012. https://health.ec.europa.eu/publications/commission-staff-working-document-action-plan-eu-health-workforce_en
- Europese Commissie. Evaluation of the medicines for rare diseases and children legislation. Brussel; 2020. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_en
- Europese Commissie. Reform of the EU pharmaceutical legislation. Brussel; 2025. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
- FAST. Drug repurposing als snelle route naar betaalbare nieuwe behandelingen - Uitzonderingspositie voor generiek merk moet bedrijven stimuleren. 2023. <https://www.fast.nl/en/activities/position-paper-sustainable-drug-repurposing/>
- FDA. Cancer clinical trial eligibility criteria: brain metastases - Guidance for industry. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/121317/download>
- Fortune Business Insights. Europe contract research organization (CRO) services market. Pune; 2025. <https://www.fortunebusinessinsights.com/europe-cro-services-market-106584>
- Furukawa Y, et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults. A systematic review and component network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2024;81:357-365.
- Garfield S, Judah G. Learning from successes: designing medication adherence intervention research so that we can learn what works and why. BMJ Qual Saf 2022; 31: 83-85.
- Geneesmiddelenwet (BWBR0021505). Den Haag: Overheid.nl; 2024. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2024-01-01>
- Goldstein DA, Saltz, LB, Pond GR, Tannock IF. Pharmacological class effects of anticancer drugs: opportunities for decreasing healthcare spending. BMJ Oncol 2024;3:e000287.
- Groot B, et al. What patients prioritize for research to improve their lives and how their priorities get dismissed again. Int J Environ Res Public Health 2022;19:1927.
- Hijma HJ, et al. Disproportional inflation of clinical trial costs: why we should care, and what we should do about it. Nat Rev Drug Discov 2024;23:85-86.
- Hofmarcher T, Berchet C, Dedet G. Access to oncology medicines in EU and OECD countries. OECD Health Working Papers No. 170. Paris: OECD; 2024. <https://doi.org/10.1787/c263c014-en>
- IPCC. Climate change 2022: impacts, adaptation and vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. Samenvatting voor beleidsmakers beschikbaar via <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/>
- Kampman JM, et al. Randomized controlled trials insufficiently focus on reducing medical overuse. Eur J Epidemiol 2023; 38: 913-916.
- Kishon R, et al. A rapid narrative review of the clinical evolution of psychedelic treatment in clinical trials. Npj Mental Health Res 2024;3:33
- KNAW. Vrijheid van wetenschapsbeoefening in Nederland. Amsterdam: KNAW; 2018. <https://www.knaw.nl/publicaties/vrijheid-van-wetenschapsbeoefening-nederland>
- KNAW. Efficiency gains through innovation in medicine development: how can science contribute? Amsterdam: KNAW; 2021. <https://www.knaw.nl/publicaties/efficiency-gains-through-innovation-medicines-development-how-can-science-contribute>
- KNAW. Planetary health: an emerging field to be developed. Amsterdam: KNAW; 2023. <https://www.knaw.nl/publicaties/planetary-health-emerging-field-be-developed>
- KNMP. 10 jaar geneesmiddelenkortingen: enorme impact. KNMP; 2025. <https://www.knmp.nl/actueel/nieuws/10-jaar-geneesmiddelenkortingen-enorme-impact>
- Kok M, et al. Academic uphill battle to personalize treatment for patients with stage II/III triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2024;42:3523-3529.
- Kramers C. Therapeutische substitutie. Geneesmiddelenbulletin 2004;38:61-3.

- Lacombe D. Pragmatic clinical trials: preliminary shared experience under the CTR. Presentatie, EMA; 2024. Cancer Medicines Forum, European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-pragmatic-clinical-trials-preliminary-shared-experience-under-ctr-d-lacombe-eortc_en.pdf
- Langendam MW, et al. Transparante wetenschappelijke onderbouwing van zorg: ontwikkeling van de GRADE-methode in de afgelopen tien jaar. Ned Tijdschr Geneeskd 2022;166:D7019.
- Lasch F, Carvalho JRB, Pothet C. Demonstration of major therapeutic advantage from a review of EU conditional marketing authorizations in oncology and hematology. Clin Pharmacol Ther 2025;117:4.
- Lenzen M, et al. The environmental footprint of health care: a global assessment. Lancet Planet Health 2020;4:e271-279.
- Levit LA, et al. Totality of the evidence: Optimizing dosage selection strategies in oncology. J Clin Oncol 2025;43:2827-2833.
- Liu ITT, Kesselheim A, Cliff ERS. Clinical benefit and regulatory outcomes of cancer drugs receiving accelerated approval. JAMA 2024;331:1471-1479.
- Luyckx JJ, et al. Environmentally conscious psychopharmacotherapy: Practice recommendations for psychiatrists. Eur Neuropsychopharmacol 2025;90:71-76.
- Maksimova MV, et al. Balancing ethical norms and duties for the introduction of new medicines through conditional marketing authorization: a research agenda. Front Med 2024;11:1408553.
- Medische Oncologie. Cemiplimab beschikbaar in basispakket. 2024. <https://medischeoncologie.nl/nieuws/cemiplimab-beschikbaar-in-basispakket>
- Meregaglia M, et al. The assessment of patient-reported outcomes for the authorisation of medicines in Europe: A review of European Public Assessment Reports from 2017 to 2022. Appl Health Econ Health Policy 2023;21:925-935.
- Ministerie van VWS. Integraal zorgakkoord: samen werken aan gezonde zorg. Den Haag: Ministerie van VWS; 2022. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2022/09/16/integraal-zorgakkoord-samen-werken-aan-gezonde-zorg>
- Ministerie van VWS. Kwalitatieve verdieping analyse hiaten geneesmiddelenontwikkeling. Den Haag: Ministerie van VWS; 2023. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2023/08/17/kwalitatieve-verdieping-hiaten-geneesmiddelenontwikkeling>
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: World Health Organization; 1996. <https://iris.who.int/handle/10665/41864>
- NHG. NHG-standaard obesitas (M95). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2025. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/obesitas>
- NZa. Programma MAUG: samenwerking NZa, ACM en Zorginstituut Nederland. NZa; 2025. <https://www.nza.nl/zorgsectoren/geneesmiddelenzorg/programma-maug-samenwerking-nza-acm-en-zorginstituut-nederland>
- NZa en Zorginstituut Nederland. Samenwerken aan passende zorg: de toekomst is nú. Actieplan voor het behoud van goede en toegankelijke gezondheidszorg. Den Haag; 2020. <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2020/11/27/advies-samenwerken-aan-passende-zorg-de-toekomst-is-nu>
- Pennarts J, Zurhake S. Farmaceut uit VS in de clinch met Nederlandse artsen over duur kankermedicijn. NOS; 20 jun 2024. <https://nos.nl/artikel/2525444-farmaceut-uit-vs-in-de-clinch-met-nederlandse-artsen-over-duur-kankermedicijn>
- Pot GK, et al. Lifestyle medicine for type 2 diabetes: practice-based evidence for long-term efficacy of a multicomponent lifestyle intervention (Reverse Diabetes2 Now). BMJ Nutr Prev Health 2020;18:188-195.
- Rathenau Instituut. Burgers betrekken bij onderzoek. Den Haag; 2024. <https://www.rathenau.nl/nl/kennis-en-innovatie-voor-transities/burgers-betrekken-bij-onderzoek>
- Rijksoverheid. Kamerbrief over naar een toekomstbestendig stelsel voor de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen uit het basispakket (Kamerstukken II 2022-2023, 29 477, nr. 838). Den Haag: Tweede Kamer der Staten-Generaal; 2023. <https://www.rijksoverheid.nl/>

- documenten/kamerstukken/2023/06/16/kamerbrief-over-naar-een-toekomstbestendigsstelsel-voor-de-vergoeding-van-nieuwe-dure-geneesmiddelen-uit-het-basispakket.
- Rijksoverheid. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer over geneesmiddelenbeleid (Kamerstukken II 2024–2025, 29 477, nr. 947). Den Haag: Tweede Kamer der Staten-Generaal; 2025. https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2025D40668&did=2025D40668
- Rohaan MW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;387:2113-2125.
- Scheijmans FEV, et al. The reimbursement for expensive medicines: stakeholder perspectives on the SMA medicine nusinersen and the Dutch Coverage Lock policy. *BMC Health Serv Res* 2022;22:1320.
- Scheijmans FEV, et al. Views and opinions of the general public about the reimbursement of expensive medicines in the Netherlands. *PLoS One* 2025;20:e0317188.
- Schuller Y, et al. Oncologic orphan drugs approved in the EU – do clinical trial data correspond with real-world effectiveness? *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:214.
- Shaw K, et al. Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in warfarin therapy. *Ther Drug Monit* 2015;37:428-36.
- SiRM. Academiegedreven geneesmiddelenontwikkeling: analyse van knelpunten, oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen. Amsterdam: SiRM; 2024. <https://www.sirm.nl/publicaties/academie-gedreven-geneesmiddelenontwikkeling>
- SiRM, L.E.K. Consulting, RAND Europe. The financial ecosystem of pharmaceutical R&D. An evidence base to inform further dialogue. Amsterdam; 2022.
- Sonke GS, et al. SONIA-Study Consortium. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature* 2024;636:474-480.
- Statista. Global pharmaceutical CRO market size by segment. Statista; 2025. <https://www.statista.com/statistics/1085601/global-pharmaceutical-cro-market-size-by-segment/>
- Steenmeijer MA, et al. The environmental impact of the Dutch health-care sector beyond climate change: an input–output analysis. *Lancet Planet Health* 2022;6:e949–57.
- Stone MB, et al. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. *BMJ* 2022;2:378.
- Taipale H, et al. Representation and outcomes of individuals with schizophrenia seen in everyday practice who are ineligible for randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2022;79:210-218.
- Trimbos-instituut. Cijfers over depressie. Utrecht: Trimbos; 2025. <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/depressie/>
- UNL, NFU, KNAW, NWO, ZonMw. Ruimte voor ieders talent; naar een nieuwe balans in het erkennen en waarderen van wetenschapper. Den Haag; 2019.
- Van den Berg S, et al. Cost-based price calculation of mexiletine for nondystrophic myotonia. *Value Health* 2021;24:925-992.
- Van der Zanden TM, et al. Benefit-risk assessment of off-label drug use in children: The Bravo framework. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:952-965.
- Van Dyck CH, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388:9-21.
- Van Rijssel TI, et al. Diversity in decentralized clinical trials: prioritizing inclusion of underrepresented groups. *BMC Med Ethics* 2025;26:51.
- Verified Market Research. Contract research organizations (CRO) market size and forecast. Pune; 2025. <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/contract-research-organizations-cro-market/>
- Vinkers CH. Te vroeg voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2019;61:298–300.
- Vinkers CH, et al. Discontinuation of psychotropic medication: a synthesis of evidence across medication classes *Mol Psychiatry* 2024;29:2575-2586.
- Voedingscentrum. Overgewicht. Den Haag: Voedingscentrum; 2023. <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/overgewicht.aspx>

- WRR. Kiezen voor houdbare zorg. Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak, WRR-Rapport 104. Den Haag; 2021.
- Wolchok JD, et al., Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med* 2025;392:11-22
- Ziekenfondsraad. Zorg voor de toekomst: naar een doelmatige en betaalbare zorgverzekering. Amstelveen; 1993.
- Zorginstituut Nederland. AQUA Leidraad (voorheen Leidraad voor kwaliteitsstandaarden). Diemen: ZIN; 2021. <https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/aqua-leidraad-voorheen-leidraad-voor-kwaliteitsstandaarden>
- Zorginstituut Nederland. GVS-advies liraglutide (Saxenda). Diemen: ZIN; 2022a. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/02/24/gvs-advies-liraglutide-saxenda>
- Zorginstituut Nederland. Kader passende zorg. Diemen: ZIN; 2022b. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/28/kader-passende-zorg>
- Zorginstituut Nederland. Stand van de wetenschap en praktijk. Diemen: ZIN; 2023. <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>
- Zorginstituut Nederland. Adviezen over off labelgebruik bij doelmatigheidsinitiatieven dure geneesmiddelen. Diemen: ZIN; 2024. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2024/10/08/notitie-off-labelgebruik-bij-doelmatigheidsinitiatieven-dure-geneesmiddelen>
- Zorginstituut Nederland. Arbeidsinzet en duurzaamheid als criteria bij keuzen in de zorg: Een advies over uitwerking en weging. Diemen: ZIN; 2025a. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapporten/2025/arbeidsinzet-en-duurzaamheid>
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Diemen: ZIN; 2025b. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/kosten>

DEFINITIES

Benefit-risk ratio (*voordeel-risico-verhouding*): is een beoordeling die wordt gebruikt om te bepalen of de voordelen van een behandeling of geneesmiddel opwegen tegen de mogelijke risico's en bijwerkingen.

Biomarker: ofwel biologische marker is een meetbare indicator van een biologische toestand of conditie die vaak gebruikt wordt om de gezondheidstoestand van een persoon te beoordelen, een ziekte op te sporen of het effect van een behandeling te monitoren.

Doelmatigheidsonderzoek: onderzoek waarbij met gelijkblijvende effectiviteit een voor de patiënt lagere behandellast plaatsvindt en tegen lagere kosten.

Drug Access Protocol (DAP): een initiatief van de NVMO, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, het AVL en Zorgverzekeraars Nederland om nieuwe, veelbelovende oncologische middelen in *compassionate-use*- en *named-patient*-programma's voor nicheziekten gecoördineerd en gecontroleerd beschikbaar te stellen nog voor er formele vergoeding is en de resultaten daarmee verkregen te verzamelen.

Dure geneesmiddelen: geneesmiddelen die worden gegeven in het ziekenhuis en meer dan €1.000 per patiënt per jaar kosten. Deze middelen worden ook wel *add-on*-geneesmiddelen genoemd.

Effectiviteit: geeft aan hoe goed een behandeling werkt in de praktijk als het geneesmiddel algemeen verkrijgbaar is.

Eindpunt: de beoogde klinische uitkomst, gerelateerd aan het doel van een onderzoek.

EU HTA: het proces binnen de Europese Unie om gezondheidszorgtechnologieën systematisch te evalueren. Dit omvat onder andere geneesmiddelen, medische apparatuur, diagnostische tests en behandelmethoden. Het doel van EU HTA is om wetenschappelijk onderbouwde informatie te bieden over de toegevoegde klinische waarde van nieuwe en bestaande gezondheidszorgtechnologieën. Het is tot stand gekomen na Europese wetgeving voor het evalueren van gezondheidstechnologie die vanaf 2025 ingaat. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on Health Technology Assessment.

Geneesmiddel (definitie EMA): elke enkelvoudige of samengestelde substantie die gebruikt wordt om ziekten bij de mens te behandelen of te voorkomen

Geneesmiddel (definitie volgens de Nederlandse Geneesmiddelenwet, 2024): een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegevoerd of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:

- het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens,
- het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of
- het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen.

Generiek geneesmiddel: geneesmiddel dat voldoet aan drie eisen: 1) het dossier van het originele middel wordt niet langer beschermd door data-exclusiviteit, 2) het octrooi van het originele middel is vervallen, 3) het generieke middel moet bio-equivalent zijn aan het originele middel.

Gepast gebruik: gepast gebruik betekent dat alleen die zorg wordt geleverd, die van meerwaarde is voor de patiënt.

Health technology assessment (HTA): de systematische evaluatie van de eigenschappen, effecten of impact van een gezondheidstechnologie in vergelijking met een andere technologie. HTA vat informatie samen over medische, economische, sociale en ethische kwesties die verband houden met het gebruik van een gezondheidstechnologie. Voorbeelden van gezondheidstechnologieën zijn geneesmiddelen, medische apparatuur voor diagnostiek en behandeling, en preventiemethoden.

Intramurale en extramurale geneesmiddelen: intramurale geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die in het ziekenhuis worden voorgeschreven. Extramurale geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die met een recept worden voorgeschreven en verkrijgbaar zijn bij een openbare apotheker, een apotheekhoudende huisarts of een poliklinische apotheker.

Kosteneffectiviteit: een afweging van de effecten van zorg op patiëntrelevante uitkomsten (hoeveel waarde deze zorg toevoegt) ten opzichte van de kosten van de betreffende zorg voor de samenleving (hoeveel deze zorg kost).

Kwaliteit van leven: functioneren van een persoon op fysiek, psychisch en sociaal gebied en de subjectieve evaluatie daarvan.

Medische richtlijn: document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met de expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers.

Morbiditeit: verwijst naar de mate van ziekte of gezondheidsproblemen binnen een bepaalde populatie of groep. Het geeft aan hoe vaak een bepaalde ziekte of aandoening voorkomt en wordt uitgedrukt in absolute cijfers, als een percentage, of als een incidentie- of prevalentiegetal.

Off-labelgebruik: het voorschrijven van geneesmiddelen voor andere ziekten of groepen patiënten dan waar ze voor zijn goedgekeurd door regelgevende instantie zoals EMA in Europa. Dit is onder voorwaarden wettelijk toegestaan. Dit wordt meestal gedaan wanneer er geen andere geschikte behandelmogelijkheden zijn.

Onvervulde medische behoefte (unmet medical need): gezondheidsproblemen of ziektes waarvoor er nog geen effectieve of voldoende behandeling beschikbaar is.

Open Science (definitie NWO): de beweging die staat voor een meer open en participatieve onderzoekspraktijk waarbij publicaties, data, software en andere vormen van wetenschappelijke informatie in een zo vroeg mogelijk stadium gedeeld worden en voor hergebruik beschikbaar gesteld worden.

Overleving: de tijd die een persoon heeft na een diagnose of behandeling van een ziekte. Dit wordt vaak uitgedrukt in termen van overlevingspercentages.

Passende zorg (volgens Kader passende zorg van het Zorginstituut Nederland; 2022): zorg die werkt, tegen een redelijke prijs, waar mogelijk dicht bij de patiënt en waarbij patiënt en hulpverlener samen beslissen.²⁸

‘Passende zorg gaat uit van vier principes: 1. Passende zorg is waardegedreven; 2. Passende zorg komt samen met en gezamenlijk rondom de patiënt tot stand; 3.

²⁸ <https://www.zorginstituutnederland.nl/passende-zorg/infographic-wat-is-passende-zorg>.

Passende zorg is de juiste zorg op de juiste plek; 4. Passende zorg gaat over gezondheid in plaats van over ziekte.

Waardegedreven betekent dat zorg waarde toevoegt aan de gezondheid en kwaliteit van leven van mensen, tegen een redelijke inzet van geld, personeel en grondstoffen. De toepassing van dit principe begint op groepsniveau met de beoordeling van de ‘stand van wetenschap en praktijk’. Voor zowel nieuwe als bestaande vormen van zorg moet aannemelijk zijn dat zorg effectief en doelmatig bijdraagt aan het leven van mensen (het populatieperspectief). Bij een positief antwoord, komt vervolgens de vraag of het aannemelijk is dat de zorg ook bijdraagt aan de gezondheid en kwaliteit van leven van de unieke patiënt/cliënt in zijn context (het individuele perspectief) en waar en hoe deze zorg beschikbaar en georganiseerd is.’

Pragmatische studies: studies die zijn ontworpen om de effectiviteit van medische behandelingen te evalueren onder realistische, alledaagse omstandigheden. In tegenstelling tot traditionele *randomized controlled trials*, die vaak plaatsvinden in streng gecontroleerde omgevingen, richten pragmatische studies zich op hoe een behandeling werkt in de dagelijkse klinische praktijk.

Sluisprocedure: de minister van VWS kan nieuwe, dure geneesmiddelen die in het ziekenhuis worden voorgeschreven tijdelijk uit het basispakket van de zorgverzekering houden. Het medicijn staat dan in de sluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert de minister vervolgens om het medicijn wel of niet te vergoeden. Ook kan de minister met de fabrikant onderhandelen over de prijs.

Stand van de wetenschap en praktijk (SWP): wettelijk criterium dat gebruikt wordt om vast te stellen welke zorg vergoed mag worden uit de basisverzekering en welke niet. Zoals beschreven in *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (Zorginstituut Nederland, 2023): ‘Het is een criterium waar alle te verzekeren zorg in ieder geval aan moet voldoen. Kort gezegd voldoet zorg aan SWP wanneer deze in voldoende mate bewezen effectief kan worden beschouwd. Een beoordeling SWP is gebaseerd op de principes van *evidence-based medicine*.

De formulering van het criterium SWP geeft aan dat het één geïntegreerde wettelijke maatstaf betreft, waarin beide elementen, wetenschap en praktijk, verenigd zijn. Hierbij gaat het bij de beoordeling SWP niet alleen om de wetenschappelijke onderbouwing, maar speelt de praktijk ook een belangrijke rol. Het betekent dat expertise en ervaring van zorgverleners en zorggebruikers worden meegenomen bij verschillende onderdelen van de beoordeling, waaronder het formuleren van de vraagstelling en het inzichtelijk maken van de contextuele factoren die een rol kunnen spelen bij de eindafweging. Het gaat dus niet om twee losse criteria (“de stand van de wetenschap” en “de stand van de praktijk”) die ieder afzonderlijk beoordeeld worden.

Evenmin betekent het dat de “praktijk” bepaalt of een behandeling voldoet aan SWP als wetenschappelijke *evidence* ontbreekt.’

Uitkomstmaat: de manier waarop een uitkomst gemeten wordt. Het is het meetinstrument of de operationalisatie van het eindpunt in een onderzoek.

Weesgeneesmiddelen: medicijnen voor zeldzame, vaak ernstige ziekten. Zie ook meer informatie bij ‘Zeldzame ziekten’.

Werkzaamheid: werkzaamheid gaat over hoe goed een behandeling werkt in klinische onderzoeken of laboratoriumstudies.

Zeldzame ziekten (*rare diseases*): ziekten met een bijzonder lage prevalentie; de EU beschouwt ziekten als zeldzaam als ze niet meer dan 5 per 10.000 mensen in de EU treffen (Europese commissie, 2020).

Ziektelast (*burden of disease*): ziektelast is een maat voor het gezondheidsverlies in een populatie dat wordt veroorzaakt door een aandoening. Deze definitie omvat twee componenten: de jaren geleefd met ziekte en de jaren verloren door vroegtijdige sterfte (Murray, 1996). De ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's (*Disability-Adjusted Life Years*), waarbij één DALY kan worden gezien als één verloren jaar van een ‘gezond’ leven. Ziektelast kan gekwantificeerd worden op basis van gegevens uit zorgregistraties, hoewel er niet voor elke aandoening een registratie is.

AFKORTINGEN

AGREE	<i>Appraisal of guidelines for research & evaluation</i>
AI	Artificiële intelligentie
ATMP's	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> : geneesmiddelen voor somatische celtherapie, gentherapie en weefselmanipulatie
AQUA	Advies- en expertgroep kwaliteitsstandaarden
AVL	Antonie van Leeuwenhoek
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CDK	Cyclin-dependent kinase
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische Middelen
COVID	<i>Coronavirus disease</i>
CRO	<i>Contract research organization</i>
DAP	<i>Drug Access Protocol</i>
DNA	Genetisch profiel (Desoxyribonucleïnezuur)
EC	Europese Commissie
EMA	Europees Geneesmiddelenagentschap (<i>European Medicines Agency</i>)
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
ESMO-MCBS	<i>European Society For Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
EU	Europese Unie
EUPATI	<i>European Patients' Academy on Therapeutic Innovation</i>
FAST	<i>Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development</i>
FDA	<i>U.S. Food & Drug Administration</i>
FEAM	<i>Federation of European Medical Academies</i>
GGG	Goed Gebruik Geneesmiddelen
GGz	Geestelijke gezondheidszorg
GLP1	Glucagon-achtig peptide-1

GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
Health-RI	<i>Health Research Infrastructure</i>
HMA	<i>Heads of Medicines Agencies</i>
HTA	Evaluëren van gezondheidstechnologie (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD's	Implanteerbare Cardiovertere Defibrillatoren
INVOLV	Stichting voor advies en opleiding voor participatie in zorg, welzijn en onderzoek
IZA	Integraal Zorgakkoord
LODG	Landelijk Overleg Dure Geneesmiddelen
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
KWF	Koningin Wilhelmina Fonds
MAUG	Maatschappelijk Aanvaardbare Uitgaven Geneesmiddelen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NKI	Nederlands Kanker Instituut
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
PASKWIL	Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van behandeling, Level of evidence
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PICO	Patiëntpopulatie, interventie, controle, uitkomst (<i>Patient, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PREM's	<i>Patient-reported experience measures</i>
PRIME	<i>Priority Medicines</i>
PROM's	<i>Patient-reported outcome measures</i>
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (<i>Randomized controlled trial</i>)
R&D	<i>Research and Development</i>
SiRM	<i>Strategies in Regulated Markets</i>
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SWP	Stand van de wetenschap en praktijk
TIL	Tumor-infiltrerende T-lymfocyten
VOI	Waarde van informatie (<i>Value of Information</i>)
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Zorginstituut	Zorginstituut Nederland
ZE&GG	Zorgevaluatie en Gepast Gebruik
ZonMw	ZorgOnderzoek Nederland / Medische Wetenschappen

BIJLAGE 1.

INSTELLINGSBESLUIT

INSTELLINGSBESLUIT COMMISSIE WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING VOOR PASSENDE ZORG: GENEESMIDDELEN ALS VOORBEELD

Het bestuur van de KNAW, gelet op artikel 5.1 van het reglement van de KNAW, besluit tot het instellen van de commissie Wetenschappelijke onderbouwing voor passende zorg: geneesmiddelen als voorbeeld, hierna te noemen 'de commissie'.

Artikel 1. Taakopdracht

Welke zorg is voor welke patiënt, op welk moment, van toegevoegde waarde? Een uitdagende vraag die speelt over de volle breedte van de zorg, waarin zich continu veranderingen voltrekken en zich diverse ethische rechtvaardigheidsvraagstukken aandienen. Wetenschappelijke kennis zou leidend moeten zijn bij het maken van de beste keuzes voor de patiënt, maar de wetenschappelijke onderbouwing van zorg kan en moet beter.

De commissie heeft als taak om in kaart te brengen wat nodig is voor een brede, ethische en *evidence-based* (door wetenschap gedreven) onderbouwing van zorg, hiertoe zal zij:

1. de knelpunten in kaart brengen van het huidige systeem;
2. inventariseren hoe de wetenschap kan bijdragen aan een 'lerend gezondheidszorgsysteem' waarin continu, op basis van klinische gegevens, nieuwe

wetenschappelijke kennis gegenereerd wordt die weer gebruikt kan worden in klinische besluitvorming;

3. gebruikmaken van casuïstiek over geneesmiddelen(gebruik), als voorbeeld;
4. voorstellen doen voor acties van op grond van 1 en 2;
5. een adviesrapport opstellen in het Nederlands met Engelse vertaling.

Kader

De noodzaak voor een brede, ethische en *evidence-based* onderbouwing van zorg is groter dan ooit nu de beheersbaarheid van de kosten in de gezondheidszorg onder grote druk staat, met gevolgen voor publieke uitgaven in andere domeinen. Knelpunt in het huidige systeem is dat een therapie enkel bij instroom in het basispakket wordt getoetst aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Omdat er niet stelselmatig een hernieuwde evaluatie plaatsvindt als er aanvullende informatie beschikbaar komt, ontbreekt het aan een cyclisch sturingselement op basis van wetenschappelijke kennis.

In Nederland is de groep die baat heeft bij een visie op de noodzaak van wetenschappelijke evidentie voor relevante zorg heel breed: VWS-beleid, het Zorginstituut, zorgverzekeraars, artsen, onderzoekers en patiënten. Dit advies kan helpen om beter te sturen op basis van wetenschappelijke kennis. De KNAW kan, anders dan bijvoorbeeld de pakketbeheerder, onafhankelijk van andere belangen, een puur wetenschappelijke benadering hanteren.

Om tot een helder, behapbaar adviesrapport te kunnen komen zal in dit advies casuïstiek over geneesmiddelen(gebruik) als voorbeeld worden gebruikt. Deze focus is gekozen omdat:

- er in Nederland veel expertise is t.b.v. het voorkomen van onnodige kosten voor geneesmiddelen en verspilling van geneesmiddelen;
- het goed aansluit op het KNAW-advies *Efficiency gains through innovation in medicine development- how can science contribute?* uit oktober 2021.

Lessen die getrokken kunnen worden uit casuïstiek over geneesmiddelen kunnen ook van toepassingen zijn op andere onderdelen van zorg.

Artikel 2. Samenstelling en instellingsduur

Tot lid van de commissie worden op persoonlijke titel benoemd:

Voorzitter

- Liesbeth de Vries (hoogleraar medische oncologie, UMCG)

Leden

- Jako Burgers (huisarts en bijzonder hoogleraar ‘persoonsgerichte zorg in richtlijnen’, Universiteit Maastricht)
- Marleen Kemper (algemeen directeur Apotheek A15 bereidingsapotheek voor producten die niet als handelsproduct verkrijgbaar zijn en producten voor klinisch onderzoek; een non-profit joint venture van het Erasmus MC, UMC Groningen, Radboud MC en UMC Utrecht)
- Xander Koolman (hoogleraar gezondheidseconomie, VU)
- Rob van Marum (bijzonder hoogleraar farmacotherapie bij ouderen, Amsterdam UMC (locatie VUmc); klinisch farmacoloog en klinisch geriater Jeroen Bosch Ziekenhuis)
- Sjoerd Repping (hoogleraar Zinnige Zorg Amsterdam UMC; Voorzitter Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG))
- Ghislaine van Thiel (universitair hoofddocent medische ethiek UMC Utrecht)
- Christiaan Vinkers (psychiater en hoogleraar stress en veerkracht, Amsterdam UMC (locatie VUmc) en GGZ InGeest)
- Adriaan Voors (hoogleraar cardiologie UMCG)

Na installatie heeft afgezien van deelname aan deze commissie:

- Jos Beijnen (hoogleraar analytische geneesmiddelentoxicologie, UU; onderzoeker NKI)

De commissie wordt ingesteld voor de duur van het traject. De commissie biedt het conceptrapport aan het bestuur aan vóór 1 mei 2024.

Als portefeuillehouder namens het bestuur treedt op Sjaak Neeffjes. Vanuit het bureau van de KNAW zal dr. Eva Naninck als secretaris de commissie ondersteunen. Vanaf 1 augustus 2024 heeft dr. Maartje Aukes als secretaris de commissie ondersteund.

Artikel 3. Kwaliteit en integriteit

De commissieleden hebben voorafgaand aan de eerste vergadering van de commissie kennisgenomen van de code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling (<https://www.knaw.nl/publicaties/code-ter-voorkoming-van-oneigenlijke-beinvloeding-door-belangenverstrengeling>) en dit in een schriftelijke verklaring bevestigd. De commissieleden hebben kennisgenomen van de *Handleiding adviezen en verkenningen* van de KNAW, die op 18 september 2017 is vastgesteld door het bestuur. Van het in deze handleiding beschreven beleid voor beoordeling van de concepttekst wordt niet afgeweken.

Artikel 4. Werkplan

De commissie stelt een werkplan op, met daarin haar werkwijze en de communicatie- en implementatiestrategie.

Artikel 5. Kosten en vergoedingen

De KNAW keert aan de commissieleden een reiskostenvergoeding uit, maar geen andere vergoedingen.

Artikel 6. Geheimhouding

De leden van de commissie nemen geheimhouding in acht ten aanzien van alle informatie die hun bij de uitvoering van dit besluit ter ore komt en waarvan vermoed kan worden dat deze vertrouwelijk is.

Aldus vastgesteld door het Bestuur van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen op 29 november 2022 te Amsterdam.

Namens het bestuur van de KNAW,

Drs. Wilma de Koning-Martens
Algemeen directeur van de KNAW

BIJLAGE 2.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN

Geraadpleegde deskundigen tijdens de verschillende expertmeetings met de centrale vraagstellingen:

1. Wanneer kan en moet er in de levensloop van een geneesmiddel zinvol gestuurd worden op basis van wetenschappelijke kennis?
2. Wat zijn de methodologische knelpunten als het gaat om het beoordelen van geneesmiddelen?
3. Waar en hoe kan wetenschappelijk onderzoek een bijdrage leveren aan de besluitvorming en het beleid, met het oog op het dienen van het maatschappelijk belang van passende farmaceutische zorg?
4. Hoe patiënten een rol kunnen spelen zodat wetenschappelijk onderzoek van betekenis is voor passende zorg.
5. EMA, met specifieke vragen:
 - a. How can scientific research in the early stages of drug development be stimulated or supported by the EMA, especially when performed outside the pharmaceutical industry?
 - b. What new information does the EMA hope will be generated after registration with relevant investigator-driven studies, and how can this influence re-evaluation by the EMA?
 - c. How can the EMA support setting up (international) RCTs outside the pharmaceutical industry, given the different regulatory requirements within and outside the EU?
 - d. How can the EMA use scientific methods not only to monitor the safety and efficacy of drugs post-approval but also to identify and act on knowledge gaps?
 - e. What information is currently lacking that hinders the EMA from making an

informed decision about drug approval, and how does EMA believe science can contribute to this?

- f. What role does the EMA see in decision-making about new (and often expensive) drugs in maintaining the overall list of available drugs, and is there consideration to ensure the availability of essential drugs on the EML is not compromised?
- g. Recently, an EMA scientific committee approved administering half a vaccination dose (Mpox vaccines) due to shortages. When good data is available, is the same possible for other medications (like immune checkpoint inhibitors)?
- h. Will the initiation of EU HTA regulation in 2025 change anything regarding EMA drug registrations, and what does this mean for countries like the Netherlands?
- i. In what way and at what point does patient participation have the most impact on the assessment process?

Naam, affiliatie (expertmeeting, indien van toepassing):

- Marieke Bakker, arts, vertegenwoordiger METC en ervaringsdeskundige (4)
- Liese Barbier, Regulatory Science and Academia workstream, EMA (5)
- Jan Benedictus, programmamanager Patiëntenfederatie Nederland (4)
- Marcel Canoy, hoogleraar gezondheidseconomie VU, lid adviescommissie pakket Zorginstituut, adviseur ACM (3)
- Giacomo Capone, Clinical Trials Transformation workstream, EMA (5)
- Lucia Caporuscio, Regulatory Science and Academia workstream, EMA (5)
- Francesca Cerreta, Scientific Evidence Generation Department, EMA (5)
- Marloes Dankers, apotheker en adviseur bij Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) (2)
- Mariette Driessens, beleidsmedewerker VSOP – Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (4)
- Joop MA van Gerven, hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, voorzitter Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) (1)
- Iordanis Gravanis, Head of Scientific Advice Office, EMA (5)
- Ralf Herold, Head of Regulatory Science and Academia workstream, EMA (5)
- Hans Hillige, hoogleraar cardiologie, CHMP vertegenwoordiger voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, EMA CHMP
- David Ikkersheim, consultant, KPMG
- Astrid Janssens, hoogleraar patiënten en burgerparticipatie
- Catherijne Knibbe, hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, LUMC (1)
- Renate Okhuijsen-Kos, onderzoeker cystic fibrose bij de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (1)
- Bert Leufkens, emeritus hoogleraar Pharmaceutical Policy and Regulatory Science, UU, CBG (3)
- Jet van Lierop, proefpersoon lid CCMO (4)

- Johan Mackenbach, emeritus hoogleraar maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus MC, voorzitter commissie van het Zorginstituut “Commissie Arbeidsinzet en duurzaamheid bij pakketbeslissingen”
- Peter GM Mol, hoogleraar Drug Regulatory Science, UMCG, EMA, CBG (1)
- Pierpaolo Moscariello, Regulatory Science and Academia workstream, EMA (5)
- Marieke Perry, huisarts en senior onderzoeker huisartsgeneeskunde en geriatrie. Radboud UMC (1)
- Ludo van der Pol, hoogleraar neurologie, hoofd SMA expertisecentrum (3)
- Annemiek van Rensen, adviseur patiëntenparticipatie zorg en onderzoek bij INVOLV en EUPATI-NL, bestuurslid FAST (4)
- Maribel Rico-Salas, Academia Liaison, Regulatory Science and Academia workstream, EMA (5)
- Philip Scheltens, emeritus hoogleraar neurologie, Amsterdam UMC (1)
- Ivana Silva, Healthcare Professionals and Learned Societies Liaison, Public and Stakeholders Engagement Department, EMA (5)
- Gabe Sonke, hoogleraar klinische oncologie, Universiteit van Amsterdam, internist-oncoloog, NKI-AVL (2)
- Elly Stolk, hoogleraar Measurement and Valuation of Health, EUR (3)
- Steffen Thirstrup, Chief Medical Officer, EMA (5)
- Ly Tran, apotheker, senior beleidsadviseur, VWS (2)
- Spiros Vamvakas, Scientific Adviser on Human Medicines, EMA (5)
- Martine de Vries, hoogleraar normatieve aspecten van de geneeskunde, LUMC (3)
- Ana Zanoletty Perez, Head of Clinical Trials Transformation workstream, EMA (5)

BIJLAGE 3.

REVIEWPROCEDURE

Een conceptversie van dit rapport is conform de *Handleiding Adviezen KNAW* (2017) beoordeeld door:

- Johan Mackenbach, em. hoogleraar maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus MC
- Carla Hollak, hoogleraar metabole ziekten, Universiteit van Amsterdam
- Ferry Breedveld, em. hoogleraar interne geneeskunde, Universiteit Leiden

Daarnaast is de conceptversie becommentarieerd vanuit de vier adviesraden van de KNAW.

De KNAW is de beoordelaars veel dank verschuldigd. Zij dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het rapport.