

‘Het verhaal van ...’

**Negen verhalen over patiëntenparticipatie in
geneesmiddelenonderzoek**

Cees Smit

Colofon:

Tekst: Cees Smit
Illustratie voorpagina: 'A la Bonnard', Larochemillay (Morvan),
Cees Smit, 2006
Uitgever: Drukkerij De Adelaar, Badhoevedorp

Correspondentieadres: smit.visch@wolmail.nl

Deze uitgave is mogelijk gemaakt door GlaxoSmithKline BV te Zeist

© Cees Smit, 2009

Voorwoord

De afgelopen jaren is er bij patiënten en patiëntenorganisaties een toenemende belangstelling voor het onderwerp 'patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid'. Zo organiseert ZonMw al weer vijf jaar een jaarlijkse studiemiddag over dit onderwerp (1). Als onderdeel hiervan, verscheen in 2006 het 'Handboek patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek' en in 2008 een bundel achtergrondartikelen over patiëntenparticipatie in de ontwikkeling van richtlijnen en zorgstandaarden (2,3). In 2007 adviseerde de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) de overheid over het onderwerp 'Patiëntenparticipatie in gezondheids-onderzoek' (4).

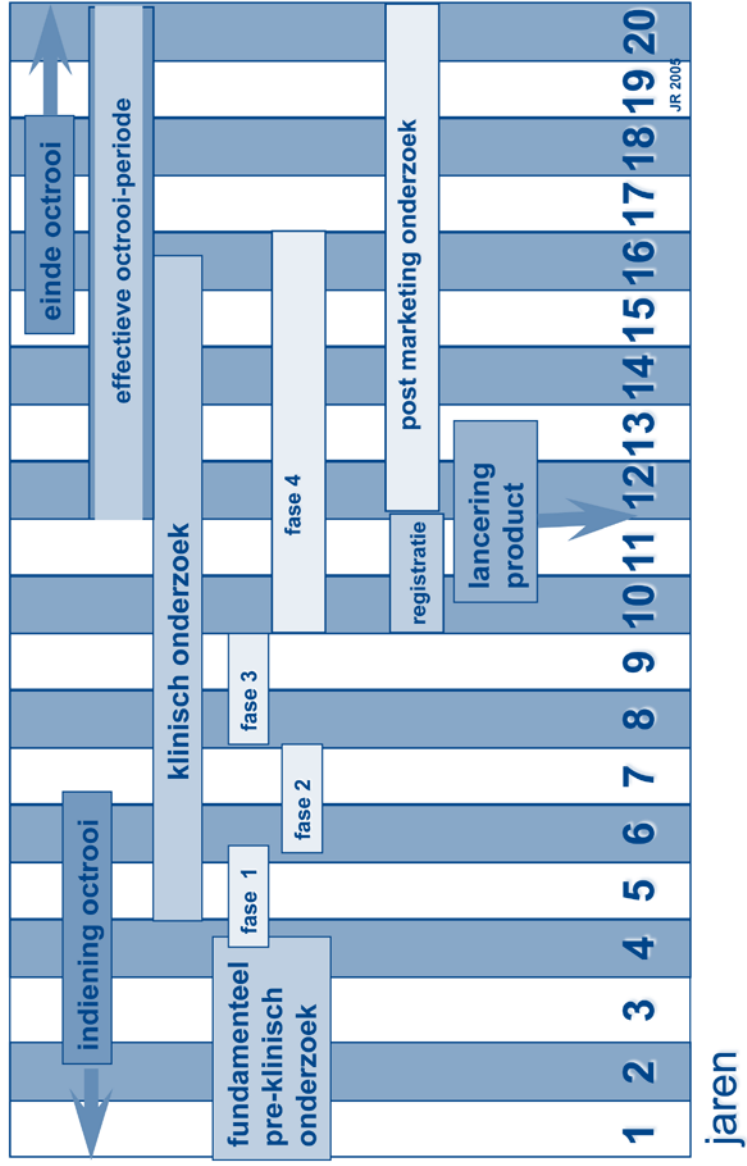
Het handboek en de bundel geven patiëntenorganisaties veel praktische informatie over hoe ze met dit onderwerp aan de slag kunnen. Het RGO-advies geeft een overzicht van de belangrijkste ontwikkelingen, spelers en knelpunten op dit terrein.

Voor 2009 heeft GlaxoSmithKline (GSK) in samenwerking met een stuurgroep van deskundigen voor haar jaarlijks symposium voor patiëntenorganisaties gekozen voor het thema 'patiëntenparticipatie in geneesmiddelenonderzoek'. Dit boekje is geschreven ter voorbereiding op het symposium van 21 april 2009. Naast een uitleg over het proces van geneesmiddelenontwikkeling, wordt door middel van voorbeelden aangegeven welke rol patiëntenorganisaties in de verschillende fases van het geneesmiddelenonderzoek kunnen spelen.

Aan de totstandkoming van dit boekje hebben een aantal mensen een bijdrage geleverd. Allereerst de stuurgroep, die het thema en de invulling van het programma voor het symposium van 21 april hebben bedacht en vormgegeven. De leden van deze stuurgroep zijn: Els Borst-Eilers, Luc Debruyne, Michael Rutgers, Atie Schipaanboord en Wim Wientjens. Ik wil hen met name bedanken voor de uitnodiging dit boekje te schrijven. Verder hebben Tineke Abma, Ria Broekgaarden, Cecile van Dierendonck, Pauline Evers, Anja Horemans, Henriët van der Maaten, Cor Oosterwijk, Maryze Schoneveld van der Linde, Elizabeth Vroom, Sonja van Weely, Jolien Wenink, Kim Wever en Maarten de Wit met hun commentaar op eerdere versies van deze tekst een waardevolle bijdrage geleverd aan dit boekje.

Cees Smit
Hoofddorp, februari 2009

STADIA ONTWIKKELINGSPROCES GENEESMIDDEL



Het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen

Geneesmiddeleninnovatie, het proces dat tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, moet leiden wordt gewoonlijk in twee fasen ingedeeld: namelijk een ontdekkingsfase en een ontwikkelingsfase (5). In de **ontdekkingsfase** staat creativiteit centraal. In deze fase, de fase van het **fundamenteel pre-klinisch onderzoek** hoopt iedere onderzoeker op de vondst die tot een wetenschappelijke doorbraak, een Nobelprijs of een octrooi-aanvraag leidt. Octrooien zijn belangrijk voor een bedrijf, omdat zij op die manier de investeringen in onderzoek kunnen terug verdienen. In een groot farmaceutisch bedrijf worden door wetenschappers jaarlijks honderden voorstellen gedaan voor een nieuw geneesmiddel. Daarnaast worden vele duizenden stoffen bekeken op de mogelijkheid dat ze gebruikt kunnen worden voor de productie van geneesmiddelen. Slechts een zeer klein deel van deze ideeën en stoffen bereikt uiteindelijk de markt.

Als een idee of een stof door de ontdekkingsfase heen is gekomen, begint de **ontwikkelingsfase**, de **fase van het klinisch onderzoek**. Op deze fase wordt later in dit boekje nog uitgebreid terug gekomen. In deze fase wordt de weg van chemische stof naar nieuw geneesmiddel op de markt afgelegd. Voordat een product daar is, wordt gesproken van de preregistratie- of premarketingfase. Als het product eenmaal op de markt is, wordt gesproken van de postregistratie- of postmarketingfase. De registratie van een nieuw geneesmiddel is voor een farmaceutisch bedrijf een belangrijk moment. Op dat moment is namelijk voldaan aan strenge regels van werkzaamheid en veiligheid van nationale en internationale registratie-autoriteiten. De stap van ontdekkingsfase naar ontwikkelingsfase tot het moment van toelating op de markt is een lange weg. Vaak is hier een periode van tien tot vijftien jaar mee gemoeid en de ontwikkelingskosten van een nieuw geneesmiddel bedragen gemiddeld 800 miljoen Euro (6). De verschillende stadia die tot de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel leiden, zijn samengevat in de figuur op bladzijde 4 van dit boekje (7, bron JR 2005). Meer informatie over het proces van geneesmiddeleninnovatie is te vinden in het boek 'Het geneesmiddel' (5).

Geneesmiddelenontwikkeling vindt niet alleen plaats binnen de grote farmaceutische bedrijven, maar ook daarbuiten. In toenemende mate spelen kleine - vaak vanuit de academische onderzoekswereld tot stand gekomen – biotechnologische bedrijven een rol bij de ontwikkeling van nieuwe diagnostische tests, hulp- en geneesmiddelen. Voor het gemak worden deze private en van oorsprong publieke bedrijven hierna verder aangeduid als het bedrijfsleven.

De rol van patiëntenorganisaties bij geneesmiddelenontwikkeling

Vroeger werd de patiënt vaak in een laat stadium geconfronteerd met de inspanningen van wetenschappelijk onderzoek (8). Het traditionele model van onderzoek en ontwikkeling naar een nieuw geneesmiddel was een lineair model (zie figuur 1-A).

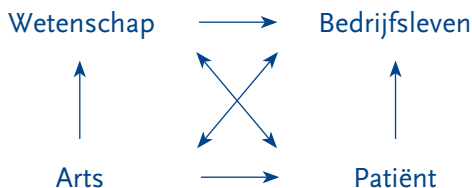
Figuur 1-A *Lineair model*

Wetenschap → Bedrijfsleven → Arts → Patiënt

Het was in deze situatie vaak de arts die bijna aan het einde van het ontwikkelingsproces aan een patiënt vroeg of hij wilde deelnemen aan een klinisch onderzoek (clinical trial) naar de effecten van een nieuw geneesmiddel.

Tegenwoordig wordt dit lineaire model meer en meer vervangen door een interactief model met in principe dezelfde partners, maar in dit model wordt de bijdrage van de patiënt herkend en erkend om problemen op te lossen (zie figuur 1-B).

Figuur 1-B *Interactiemodel*



In dit interactiemodel zijn patiënten en hun organisaties onderdeel van het onderzoeksnetwerk geworden en zij kunnen nu:

- zelf met innovatieve ideeën komen
- druk uitoefenen op onderzoekers en bedrijfsleven, opdat hun aandoening onderzocht wordt. Deze druk kan bijvoorbeeld uitgeoefend worden door het beschikbaar stellen van geld, de patiëntenorganisatie als fondsenwerver en -verstrekker.
- samenwerken met belangrijke onderzoekers en bedrijven om gegevens te verstrekken ten aanzien van hun aandoening, de inbreng van specifieke ervaringskennis en de formulering van relevante uitkomstmaten voor hun aandoening.

- samenwerking en coördinatie tussen partijen versterken en de snelheid, kwaliteit en effectiviteit van het onderzoek in alle stadia propageren, vanaf de eerste omschrijving van de aandoening tot de uiteindelijke informatieverstrekking over werkzame producten om de aandoening te behandelen.
- verzekeren dat het onderzoeksprotocol van het klinisch onderzoek, de clinical trial, realistisch is en aansluit op de noden van patiënten.
- helpen om toegankelijke schriftelijke informatie voor patiënten te ontwikkelen over het fundamenteel pre-klinisch onderzoek en het benodigde klinische onderzoek.
- helpen bij het beoordelen van de resultaten van onderzoek.

In dit interactiemodel vervullen patiëntenorganisaties, naast het feit dat ze nu ook zelf deel uitmaken van het onderzoekswerk een aantal innovatieve rollen, bijvoorbeeld:

- als een lobbygroep richting overheden en subsidiegevers – zowel nationaal als internationaal – om onderzoeksprioriteiten aan te geven. Dit kan ook in de vorm zijn van een ervaringskundige deelnemer(s) aan een commissie of een gebruikersgroep.
- als een databank voor lichaamsmateriaal en gegevens (DNA, cellen, weefsels) en informatie over het verloop van een ziekte over een lange(re) periode. Op deze databanken, die de vorm kunnen aannemen van een biobank of een patiëntenregister wordt later nog terug gekomen.
- als een financieringsbron voor onafhankelijk, wetenschappelijk onderzoek.
- als aandeelhouder/financier van het bedrijfsleven.
- als waakhond ter bescherming van deelnemende patiënten aan klinisch onderzoek of andere onderzoeksprogramma's.

Voorbeelden van de rol van patiëntenorganisaties in geneesmiddelenonderzoek

Tot nu toe is het met name voor het onderzoek naar de oorzaken van en een behandelmethode voor zeldzame aandoeningen, voor patiëntengroepen mogelijk een vernieuwende rol te spelen. Speciale wetgeving om de behandeling van mensen met een zeldzame aandoening te stimuleren, heeft hierbij een belangrijke rol gespeeld. Hierbij kan vooral gedacht worden aan de Amerikaanse 'Orphan Drug Act' uit 1983 en de Europese variant hiervan, die eind 1999 van kracht werd. Om deze innovatieve rol van patiëntenorganisaties concreet te maken, hierbij een uit Amerika afkomstig voorbeeld, het verhaal van Sharon en Patrick Terry (9).

Het verhaal van Sharon en Patrick Terry

Vlak voor Kerstmis 1995 bleken hun twee kinderen een zeldzame erfelijke ziekte te hebben: PXE, pseudoxanthoma elasticum. PXE is een ziekte, waarbij de elastische vezels in het lichaam gaan verkalken en hun elasticiteit kwijt raken. Met een jaar of dertig leidt de ziekte doorgaans tot blindheid en met vijftig tot hartaanvallen. Meestal duurt het zo'n 13 jaar na de eerste klachten voordat de juiste diagnose gesteld wordt. Net als veel andere ouders met een kind met een zeldzame ziekte, doken de Terry's de bibliotheek in om zoveel mogelijk informatie over PXE te verzamelen. Het resultaat stelde Patrick, bouwondernemer en zijn vrouw Sharon, theologe tamelijk somber. De ongeveer 250 artikelen die de laatste honderd jaar over PXE waren geschreven, spraken elkaar voornamelijk tegen. Ook de contacten met wetenschappers stelden teleur. Zij bleken ook niet echt geïnteresseerd in een speurtocht naar de oorzaak van PXE en de weg naar een behandeling. Vanuit de Amerikaanse 'can do' mentaliteit richtten de Terry's het non-profit bedrijf PXE International op, dat wetenschappelijk onderzoek uitzet en coördineert. Het bedrijf groeide uit tot een multinationale groep met 52 kantoren in de hele wereld, veelal bij andere ouders van patiënten thuis. Het bedrijf financiert 19 laboratoria – in Gent, Boedapest, Modena, enz. Ook heeft PXE International een bloed- en weefselbank. Aanvankelijk stuurden de Terry's setjes op naar ouders om bloed van hun kinderen af te nemen en bewaarden dat in een vrieskist bij de buurman. Tegenwoordig heeft PXE International een professionele biobank in Arizona. Uiteindelijk slaagden ze er in om samen met onderzoekers van de Universiteit van Hawai en het interuniversitaire oogheilkundig instituut in Amsterdam, het gen voor PXE te vinden en octrooieerden dat in 2000. Op dit moment wordt gewerkt aan een diagnostische test voor PXE. In een interview met wetenschapsjournalist Simon Rozendaal van Elsevier, zegt Patrick Terry over deze ongewone handelwijze: 'Eerst was ik de baas van een bouwbedrijf, nu van een ziekte. Ik heb me voorgenomen om de aandoening waar mijn kinderen aan lijden, aan te pakken. Dat is alles'. Om ervaring met wetenschappelijk onderzoek te krijgen, werkte Patrick Terry gedurende drie jaar in een laboratorium. 'Ik heb geleerd om DNA af te lezen en genen te bepalen'. Patrick en Sharon hebben vanaf het begin veel aan fundraising gedaan om voldoende geld voor het doen van onderzoek bijeen te krijgen. Voor het vinden van het PXE-gen, gingen de Terry's met twee elkaar beconcurrerende wetenschappelijke groepen in zee om zo het vinden van het gen te versnellen. Het geld dat met de nu ontwikkelde test voor PXE verdiend wordt, vloeit terug naar het verdere onderzoek naar de ziekte. Om de prijs verder zo laag mogelijk te houden, hebben de

Terry's ook andere bedrijven opgezet. Een van deze bedrijven Genomic Health heeft een genentest voor erfelijke borstkanker op de markt gebracht. Zelf vinden Patrick en Sharon Terry het niet zo bijzonder wat zij hebben gedaan. 'Iedereen kan wat wij gedaan hebben. Het gaat om passie en toewijding. Ouders van zieke kinderen hebben dat allemaal'.

Verdere info: www.pxe.org

Vaak wordt gedacht dat dit soort verhalen alleen maar uit Amerika komt, maar dat is een misverstand. Zo beschrijft de Nederlandse wetenschapsjournalist Simon Rozendaal in zijn boek 'Het is mijn lijf' en de uitgebreidere Engelse versie 'It's my life, a new revolution patient power' meerdere voorbeelden uit de gehele wereld, waaronder Nederlandse (10). Een verhaal dat in dit boek had kunnen staan, maar er niet in staat, is het onderstaande verhaal over het Nederlandse Duchenne Parent Project. Terwijl in het voorbeeld van de Terry's vooral het fundamentele pre-klinische onderzoek (identificeren van het gen en het opzetten van biobanken) is gestimuleerd, heeft het Duchenne Parent Project de expertise van onderzoekers en het (klinisch) onderzoek naar behandeling zelf gestimuleerd.

Het verhaal van het Duchenne Parent Project

Het gezicht van het Nederlandse Duchenne Parent Project, is Elizabeth Vroom. Haar zoon heeft de ziekte van Duchenne, een progressieve spierziekte. Elizabeth Vroom woonde in 1994 in Amerika een congres bij over deze ziekte. Daar kwam aan de orde dat er minimaal 40 miljoen dollar nodig was om het onderzoek naar een behandeling voor Duchenne verder op weg te helpen. Elizabeth Vroom besloot op dat moment twee miljoen van dat bedrag voor haar rekening te nemen. Vier jaar later was het zover. Van dat geld, kreeg een talentvolle Nederlandse onderzoekster Judith van Deutekom een beurs om in Amerika onderzoek te gaan doen. Na een jaar voorbereidend werk in Amerika, kwam zij terug naar Nederland om bij de afdeling Humane Genetica van Gert-Jan van Ommen in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) verder te werken aan een bepaalde vorm – exonskipping - van gentherapie voor Duchenne. In oktober 2007 werd bekendgemaakt dat het begin van een behandeling er aan zit te komen. Dat doen ze door een soort RNA-pleister in te spuiten, die het defect in het Duchenne-gen als het ware afplakt. Bij muizen en in menselijke cellen slaat de therapie aan. De eerste resultaten bij patiënten (alleen in een klein stukje van het onderbeenspier) waren zeer positief. Inmiddels is Judith van

Deutekom overgestapt naar het Leidse biotechbedrijf Prosensa, waar de RNA-pleisters gemaakt worden en zijn de eerste systemische trials (het hele lichaam) bij kinderen met Duchenne in België en Zweden van start gaan. Helaas kon geen toestemming worden verkregen van de CCMO, de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek om dit onderzoek ook in Nederland te starten. Dit omdat de Nederlandse wetgeving strenger is in haar voorwaarden om medisch-wetenschappelijk onderzoek bij kinderen toe te staan dan in andere Europese landen. Het Nederlandse Duchenne Parent Project gaat voor kwaliteit, alleen de allerbeste onderzoekers krijgen geld en de patiëntenorganisatie laat zich daarbij adviseren door een internationale wetenschappelijke adviesraad. Zij sponsorde meer dan dertig onderzoeksprojecten wereldwijd en investeerde in biotechnologische bedrijven, waaronder Prosensa. Ook de internationale organisatie van Duchenne ouders, UPPMD, is in Nederland gevestigd en wordt door de voorzitter van het Duchenne Parent Project geleid. Deze organisatie is ingebed in een internationaal samenwerkingsverband van vergelijkbare, door patiënten opgezette, spierziekte organisaties die een belangrijke rol spelen in het financieren en stimuleren van onderzoek. Begin 2007 hebben zij Duchenne Research Collaborative International (DRCI) opgericht, waar ook de AFM, de Franse Vereniging voor Spierziekten en de Amerikaanse MDA in deelnemen. Belangrijkste doelstellingen van het DRCI zijn: het samenbrengen van alle patiënten ter wereld in een grote database, die gebruikt kan worden voor het uitvoeren van klinisch onderzoek. DRCI slaat hiermee een brug tussen activiteiten in Europa en de VS. Daarnaast wordt een database ontwikkeld met gegevens van de belangrijkste lopende onderzoeksprojecten (Clearinghouse), met name de door de leden gefinancierde projecten. Het geld voor het Duchenne onderzoek wordt geworven via onder andere kunsttentoonstellingen, het inzamelen van oude mobieltjes, mountainbike races en een kinderfilmfestival. Met de publiciteit rond die activiteiten gaat de fondsenwerving steeds beter lopen en door een minimale overhead (alle mensen werken vrijwillig aan het project mee), gaat vrijwel al het geld naar onderzoek. Inmiddels investeert het Duchenne Parent Project 1,5 miljoen euro per jaar in onderzoek.

Verdere info: www.duchenne.nl

Patiëntenparticipatie in de onderzoeksagenda

In de hiervoor beschreven verhalen over PXE en de ziekte van Duchenne, stonden de zoektocht naar de oorzaak (PXE) en een behandeling (Duchenne) centraal. In deze voorbeelden hadden de betrokken ouders

een duidelijk doel voor ogen. Maar voor veel patiëntengroepen is het niet altijd even duidelijk wat ze op het gebied van onderzoek voor activiteiten willen ondernemen. Soms is de stap naar het zoeken naar een onderzoek of naar een behandeling ook nog niet te maken. Om duidelijkheid te krijgen over het samenstellen van een onderzoeksagenda voor een patiëntengroep, is in Nederland veel ervaring opgedaan met een stappenplan voor onderzoeksprioritering dat door Abma en Broerse is ontwikkeld (11). Dit model is toegepast voor de Dwarvlaesie Organisatie Nederland (DON), evenals voor nierpatiënten en mensen met een verstandelijke beperking. Ook in andere agenderingsprojecten, zoals bij patiënten met astma, diabetes, en mensen met brandwonden is volgens dit stappenplan gewerkt. In onderstaand verhaal is aangegeven hoe de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) dit stappenplan heeft opgepakt.

Het verhaal van de Vereniging Spierziekten Nederland

Onderzoek naar neuromusculaire aandoeningen (spierziekten) in Nederland is van vrij recente datum en heeft de afgelopen jaren een enorme ontwikkeling doorgemaakt. De Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) heeft hierin een belangrijke stimulerende rol gespeeld, onder meer bij de oprichting van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO). Onderzoekers in Nederland specialiseren zich zowel in fundamenteel als klinisch onderzoek. Vanwege het hoog specialistische karakter van het onderzoek en door het gebruik van geavanceerde technieken vindt het voornamelijk plaats in academische centra. De VSN en het ISNO achten fundamenteel onderzoek van belang, maar willen zich in de nabije toekomst tevens richten op onderzoek naar symptomen (waaronder pijn, vermoeidheid, slaperigheid en vallen) en zorgaspecten. Ook vanuit de revalidatie verwacht men innovaties.

Met behulp van een subsidie van ZonMw, heeft de VSN samen met de Universiteit van Maastricht een onderzoeksproject opgezet, dat zowel beoogt het perspectief van mensen met een spierziekte als het perspectief van (klinische) onderzoekers op het gebied van neuromusculaire aandoeningen in kaart te brengen. Dit heeft geresulteerd in een onderzoeksagenda met onderzoeksthema's en vragen vanuit het perspectief van de patiënt en een onderzoeksagenda vanuit het perspectief van de onderzoeker. Vervolgens is een dialoog georganiseerd tussen mensen met een spierziekte en onderzoekers.

Over de onderzoeksagenda van de patiënt valt het volgende te zeggen. Natuurlijk heeft onderzoek naar de genezing van spierziekten een hoge prioriteit. Daarnaast hechten patiënten veel waarde aan onderzoek waardoor hun leven van alle dag kan verbeteren. De patiënten geven zelf aan dat de hoop op een genezende behandeling voor de huidige generatie patiënten niet realistisch is en dat onderzoek naar een symptomatische behandeling van klachten waarschijnlijk eerder resultaat oplevert. Patiënten vinden daarnaast onderzoek belangrijk dat aandacht heeft voor een heel breed scala aan klachten en knelpunten op andere vlakken. Bovenal hopen patiënten dat onderzoek hen uiteindelijk in staat zal stellen om 'een zo normaal mogelijk leven' te leiden.

Van de kant van de onderzoekers is er in hun agenda meer aandacht gekomen voor onderzoek naar het verhogen van een algemeen gevoel van welbevinden bij patiënten, zoals onderzoek naar factoren en interventies die de kwaliteit van leven bevorderen en onderzoek op het gebied van de zorg aan mensen met een spierziekte.

De onderzoeksagenda van beide partijen was vervolgens het uitgangspunt voor een gesprek tussen onderzoekers en mensen met een spierziekte. De patiënten gaven hierbij aan waarom deze onderwerpen volgens hen van belang zijn voor onderzoek. Vervolgens reageerden de onderzoekers hierop, door aan te geven of er al onderzoek plaatsvindt op het betreffende onderwerp en of zij de vraag van de patiënten begrepen. In de dialoog die hierop ontstond, kwamen de onderwerpen naar boven waarop beide partijen het eens waren. Deze hoofdonderwerpen waren:

- * Onderzoek naar de symptomatische behandeling van klachten die men in het dagelijkse leven ervaart,*
- * Onderzoek naar factoren en interventies die de kwaliteit van leven bevorderen,*
- * Onderzoek naar het beter toepassen van bestaande kennis over spierziekten, bijvoorbeeld door de reguliere hulpverleners en*
- * Interdisciplinair onderzoek, waarin onderzoekers en hulpverleners vanuit verschillende achtergronden betrokken worden.*

Verdere samenwerking tussen mensen met een spierziekte, onderzoekers en hulpverleners kan het draagvlak en de toepassing van de onderzoeksagenda vergroten. Het gaat erom dat alle partijen van elkaar kunnen leren, en dat hierdoor nieuwe inzichten kunnen ontstaan, zowel bij onderzoekers als bij mensen met een spierziekte.

Op grond van dit onderzoek zijn aanbevelingen gedaan, die bedoeld zijn voor de VSN en haar leden, de leden van het ISNO en de onderzoeksfondsen. De VSN gaat hier meer bekendheid aan geven, door hierover in gesprek te gaan met fondsen die wetenschappelijk onderzoek naar spierziekten financieren en met onderzoekers. Een eerste stap hierin was het aanbieden van het rapport aan de financier van dit onderzoek, ZonMw. Bij deze overhandiging waren onderzoekers en – naast ZonMw – ook andere financiers van wetenschappelijk onderzoek aanwezig.

Verdere informatie: www.vsn.nl

Klinisch onderzoek

Na de ontdekkingsfase, komt de fase van het klinisch onderzoek. Het klinisch onderzoek is een belangrijke, volgende fase in het ontwikkelingstraject en vindt pas plaats nadat er eerst voldoende laboratoriumonderzoek is gedaan of onderzoek bij proefdieren. Patiënten, of ze nu een zeldzame of een veel voorkomende aandoening hebben, verwachten dat geneesmiddelen veilig en werkzaam zijn wanneer ze deze gebruiken. In de afgelopen veertig jaar is er rond deze eis van veiligheid en werkzaamheid een systeem ontwikkeld, de klinische onderzoeksfase òf in het Engels het ‘clinical trial process’. Dit proces is omgeven door strenge, wettelijke regels en dit wetgevende kader moet vanzelfsprekend gevolgd worden voordat een nieuw geneesmiddel of een behandeling op de markt toegelaten wordt en voorgeschreven mag worden aan een patiënt. Deze klinische onderzoeksfase neemt veel tijd in beslag, gemiddeld vijf tot tien jaar. Veel van de wetgeving op dit terrein is afgestemd op landelijke omstandigheden, zoals bij het uitvoeren van klinische studies bij patiënten in een ziekenhuis. Maar in aanvulling daarop is er een toenemende hoeveelheid internationale maatregelen genomen, die er voor moeten zorgen dat wereldwijd dezelfde veiligheids- en werkzaamheidseisen worden gevolgd. En in principe zou het dan ook niet moeten uitmaken of een onderzoek in Nederland of in China wordt uitgevoerd. De Internationale Conferentie over Harmonisering (ICH), die Europa, Amerika en Japan omvat, heeft een aantal ‘Good Clinical Practice (GCP)’ richtlijnen opgesteld, waaraan klinisch onderzoek (clinical trials) moet voldoen. Deze GCP-richtlijnen moeten deelnemers aan klinisch onderzoek beschermen tegen onnodige risico’s en misbruik. Andere, meer specifieke richtlijnen geven aanwijzingen hoe om te gaan met de opzet van onderzoek als daarbij speciale ziekten (bijvoorbeeld kanker of hart- en vaatziekten) of kwetsbare groepen (kinderen, wilsonbekwamen) betrokken zijn.

Er moet vervolgens een gedetailleerd dossier gemaakt worden, waarin uitgelegd wordt wat de noodzaak is om een bepaald klinisch onderzoek uit te voeren en waarom dan dit speciaal daarvoor ontworpen onderzoeksvorstel het meest geschikt is. Deze informatie wordt nauwkeurig bekeken door de regelgevende instanties in het land waar het onderzoek is gepland. Wanneer toestemming is verkregen, kan het onderzoek beginnen. In Nederland wordt deze toestemming verleend door regionale Medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) of de landelijke Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

De fasen van het klinisch onderzoek

Klinisch onderzoek verloopt vervolgens in onderscheiden fases, die in een bepaalde volgorde moeten worden afgelegd. Een fase moet eerst goed zijn afgerond, voordat aan een volgende fase begonnen kan worden. In **Fase 1-onderzoek** kijkt men naar het effect van een nieuwe stof (het nieuwe geneesmiddel) op het menselijke lichaam. Men noemt dit ook wel 'in vivo' onderzoek, dat wil zeggen binnen het lichaam. Dit in tegenstelling tot 'in vitro' onderzoek, dat buiten het lichaam plaatsvindt en dat in dit geval al gedaan is in de fase voor het klinisch onderzoek. Dit fase 1-onderzoek zal normaal gesproken gebeuren bij een klein aantal gezonde vrijwilligers.

Het **Fase 2-onderzoek** kijkt naar de vraag wat de juiste dosering is van een nieuw geneesmiddel bij patiënten voor wie het geneesmiddel bestemd is. En ook wordt in deze fase gekeken of een bepaalde dosering ook het gewenste resultaat geeft. Fase 2-onderzoek vindt normaal gesproken plaats bij enkele honderden patiënten. De fasen 1 en 2 kunnen in elkaar overlopen. Men kan hierbij denken aan de ontwikkeling van anti-kankermiddelen, die niet zonder meer gebruikt kunnen worden bij gezonde vrijwilligers. De laatste jaren vinden in patiënten steeds meer vroege-fase onderzoeken plaats, in de vorm van 'proof of principle' of 'proof of concept' onderzoeken. Dit is het geval bij het eerder genoemde onderzoek van het Duchenne Parent Project, de testfase van het product bij een kleine groep kinderen in België en Zweden.

Na het Fase 1- en 2-onderzoek, wordt in het **Fase 3-onderzoek** het onderzoek op grotere schaal herhaald in meerdere ziekenhuizen en vaak ook in meerdere landen. Deze fase is bedoeld om het nieuwe geneesmiddel te vergelijken met een bestaande behandeling en kan betrekking hebben op duizenden patiënten. Deze fase kan inhouden dat er gewerkt wordt met placebo's. Placebo's zijn geneesmiddelen die de werkzame stof van het nieuwe geneesmiddel niet bevatten. Het is

niet altijd mogelijk placebo's in een studie te gebruiken, bijvoorbeeld omdat dit ethisch niet verantwoord is. In dat geval kan een nieuw geneesmiddel ook worden vergeleken met het geneesmiddel dat op dat moment het meest gangbaar is. Dit noemt men dan een vergelijking met 'gebruikelijke zorg' of de 'gouden standaard'.

De fases 1 tot en met 3 nemen zo'n vijf jaar in beslag. Als ze alle drie goed zijn uitgevoerd, worden de resultaten voorgelegd aan de nationale of de internationale autoriteiten en als deze overtuigd zijn van de veiligheid en werkzaamheid, alsmede van een zorgvuldige uitvoering van het onderzoek, wordt het nieuwe geneesmiddel of de behandeling toegelaten op de markt. Toelating tot de markt wil nog niet zeggen, dat hiermee ook de vergoeding al geregeld is. Hier wordt later in de tekst nog op teruggekomen. Met de toelating wordt de fase, die hiervoor is aangeduid als de preregistratie- of premarketingfase afgesloten. In Nederland gaat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) over de toelating, de registratie van geneesmiddelen op de markt. In Europees verband is hiervoor in 1995 de European Medicines Agency (EMA) opgericht. Het EMA coördineert taken die door de lid-staten worden uitgevoerd, zoals het toezicht op klinische proeven en de productie van geneesmiddelen. In diverse commissies en werkgroepen van EMA hebben patiënten- en consumentenvertegenwoordigers zitting.

In de fase die hierna komt, het **Fase 4-onderzoek** wordt het gebruik van een nieuw geneesmiddel in de praktijk volgens de daarvoor opgestelde officiële richtlijnen gevolgd. Ook wordt hier nauwkeurig bijgehouden of er nieuwe bijwerkingen optreden en zo ja, of dit de veiligheid voor de gebruikers in gevaar brengt.

Patiëntenorganisaties en klinisch onderzoek

In alle drie van de hiervoor genoemde fases van het klinisch onderzoek zijn er mogelijkheden voor patiëntenorganisaties om een actieve rol te spelen. Veel patiëntenorganisaties zullen in de praktijk ook te maken hebben met de vraag om medewerking vanuit de hoek van onderzoekers of het bedrijfsleven. Dit kan een verzoek zijn om eventueel bekendheid te geven aan lopend onderzoek of meer actief om een oproep te doen voor deelname aan onderzoek. Ook worden patiëntengroepen vaak gevraagd te kijken naar de leesbaarheid van teksten, die onderdeel uitmaken van de voorlichting over clinical trials aan potentiële deelnemers. Ook publiceren de meeste patiëntenorganisaties in hun verenigingstijdschriften over lopend of nieuw onderzoek.

De HIV-Vereniging Nederland heeft een lange traditie op dit terrein. Zij hebben in het verleden geijverd voor een versnelde toelating op de markt voor mogelijk levensreddende medicijnen. Patiëntenorganisaties voor zeldzame aandoeningen bundelen vaak op internationaal niveau de krachten en brengen de leden van hun organisaties zoveel mogelijk onder in registers om zo voldoende aantallen patiënten voor trials beschikbaar te krijgen. Deze organisaties zijn vaak ook heel kritisch aan welk onderzoek hun leden wel of niet deelnemen, omdat ze maar over een beperkte achterban beschikken. Voor zowel onderzoekers als het bedrijfsleven is in deze gevallen een goede samenwerking noodzakelijk met deze patiëntenorganisaties om onderzoek te doen slagen. En omgekeerd geldt voor deze patiëntengroepen ook, dat zij alleen maar baat hebben bij het bundelen van de krachten om tot resultaten te kunnen komen. Zie het verhaal van het Duchenne Parent Project hiervoor. De rol van patiënten en hun organisaties is ook op het terrein van het klinisch onderzoek de afgelopen jaren duidelijk verschoven van een passieve rol naar een actieve rol, namelijk de daadwerkelijke beïnvloeding van het klinisch onderzoek. Een voorbeeld hiervan is ook het verhaal achter het project 'PatientPartner', dat opgezet is vanuit de VSOP, alliantie voor erfelijkheidsvraagstukken.

Het verhaal van PatientPartner

Vanouds heeft de VSOP, al een grote bemoeienis met het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zo heeft de VSOP een grote rol gespeeld bij het tot stand komen van het erfelijkheidsonderzoek in ons land (www.erfocentrum.nl en www.erfelijkheid.nl) en is zij erg betrokken bij het stimuleren van ontwikkelingen op het terrein van de medische biotechnologie (www.biomedisch.nl). Op het terrein van het klinisch onderzoek heeft de VSOP de afgelopen jaren gewerkt aan een brochure met veel gestelde vragen en antwoorden. Deze Engelstalige brochure is te downloaden via www.egan.eu en naar verwachting komt hiervan binnenkort ook een Nederlandse versie beschikbaar. De VSOP participeert voorts in de activiteiten van het Dutch Clinical Trial Forum (DCTF) en het patiëntenplatform van het Medicines for Children Research Network(MCRN).

De VSOP is in 2008 begonnen met een studie naar de huidige en wenselijke rol van patiëntenorganisaties bij klinisch onderzoek (clinical trials). Dit project heeft de naam PatientPartner gekregen en daarbij wordt met name aandacht besteed aan onderzoek bij kinderen, de rol van biobanken en aan ethische aspecten. Zowel veel voorkomende ziekten als zeldzame aandoeningen worden in het onderzoek meegenomen.

PatientPartner is een driejarig project binnen het 7e Kaderprogramma van de Europese Commissie. De VSOP werkt daarbij samen met een drietal Europese partners, te weten de Genetic Interest Groep (GIG), de Engelse VSOP, het European Genetic Alliances' Network (EGAN) en het European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP).

De resultaten van het onderzoek zullen worden besproken in een aantal conferenties op diverse plaatsen in Europa. Vervolgens worden adviezen opgesteld betreffende de wenselijke rol van patiëntenorganisaties in het klinisch onderzoek, bestemd voor Europese en nationale beleidsmakers, wetenschappers en het bedrijfsleven. Ook het oprichten van een Europees netwerk voor patiëntenorganisaties die intensiever willen gaan participeren in klinisch onderzoek, maakt deel uit van PatientPartner.

De VSOP is van mening dat het in een vroeg stadium betrekken van patiëntenorganisaties bij experimenteel klinisch onderzoek, als gelijkwaardige partners, bijdraagt aan onderzoek dat beter is afgestemd op de feitelijke problematiek van de patiënt, aan kwalitatief beter en sneller onderzoek, aan een betere weging van de mogelijke voor- en nadelen en uiteindelijk aan een betere gezondheidszorg.

Als eerste onderdeel van het PatientPartner project is in de tweede helft van 2008 een enquête gehouden onder Europese patiëntengroepen. Inmiddels zijn de eerste resultaten van de enquête bekend en te vinden op www.patientpartner-europe.eu. De respons was daarbij gelijk verdeeld over de veelvoorkomende aandoeningen als de meer zeldzame ziekten. Uit de eerste resultaten is duidelijk gebleken dat dit initiatief van de VSOP bij Europese patiëntenorganisaties erg goed is ontvangen.

Voor verdere informatie: www.vsop.nl

Uitkomstmaten van klinisch onderzoek

Uitkomstmaten zijn criteria aan de hand waarvan onderzoekers kunnen vaststellen hoe werkzaam een behandeling of een medicijn is. Het meten van de uitkomst van de werking, de effectiviteit van een nieuw medicijn of een behandeling is daarom een belangrijk doel van het klinisch onderzoek. Een duidelijk voorbeeld van een uitkomstmaat is de levensverwachting. Van iedere nieuwe behandeling – zeker als er tot die tijd geen behandeling was - mag je verwachten dat de levensverwachting zal toenemen. Een duidelijk voorbeeld is de beschikbaar-

heid van medicijnen voor de behandeling van hiv (aids). Sinds de introductie van de zogenaamde aids-remmers in 1996, is het aantal sterfgevallen onder mensen met een hiv-infectie sterk gedaald. Maar voor bijvoorbeeld de behandeling van kanker geldt dat de toename van de levensverwachting veel langzamer verloopt. De introductie van een nieuwe behandelmethode levert dan misschien een verlenging van de levensverwachting met een half jaar op. Maar als zo'n verlenging tevens gepaard gaat met een vermindering van de vaak ernstige bijwerkingen, betekent dat toch een belangrijke vooruitgang. In dat geval kan worden gemeten, dat iemands 'kwaliteit van leven' is toegenomen. Voor iedere ziekte kunnen er verschillende uitkomstmaten zijn, afhankelijk van de typische kenmerken van zo'n ziekte. Voor iemand met een spierziekte bijvoorbeeld, kan het al een enorme vooruitgang betekenen als iemand zelf het eigen haar kan kammen in plaats van daarbij geholpen te moeten worden. Meer en meer, worden patiëntenorganisaties betrokken bij het formuleren van uitkomsten of eindpunten van klinisch onderzoek, zoals blijkt uit het onderstaande verhaal over mensen met een reumatische aandoening.

Het verhaal van Omeract

Sinds 2002 participeren patiënten met reuma in Omeract, een conferentie waar experts zich buigen over de 'uitkomstmaten' in het reumatologieonderzoek. Omeract is in 1992 opgericht en de naam staat voor 'Outcome Measurement in Rheumatology'. Sinds die tijd heeft Omeract zich ontwikkeld tot een internationaal, informeel netwerk waar alle relevante partijen in het reumaonderzoek - inclusief de patiënten - bij betrokken zijn. Het doel van Omeract is om te komen tot uniforme definities van relevante eindpunten, uitkomstmaten van het onderzoek. Het hoopt daarmee de onderlinge vergelijkbaarheid van klinisch onderzoek te verbeteren.

Omeract houdt iedere twee jaar consensusconferenties over het onderzoek naar betere uitkomstmaten. Er is een contactgroep van patiënten binnen Omeract, die bestaat uit 25 mensen uit 9 landen en een dagelijks bestuur van vijf mensen uit drie continenten. De contactgroep maakt een nieuwsbrief en er is ook een verklarende woordenlijst, een glossary gemaakt voor de patiënt-onderzoekspartners binnen Omeract.

Tijdens de Omeract conferentie van 2002 hebben de patiëntvertegenwoordigers het onderwerp vermoeidheid (fatigue) ingebracht als relevante uitkomstmaat. Sindsdien staat het thema op de onderzoeksagenda van diverse onderzoeksinstituten. Iedere twee jaar wordt gerapporteerd over de

voortgang van het onderzoek. Dat heeft geleid tot onderzoek naar de eigenschappen van vermoeidheid en de ontwikkeling en validering van meetinstrumenten voor vermoeidheid. Sinds kort zijn ook de eerste interventiestudies gestart. Inmiddels zijn alle betrokkenen ervan doordrongen dat vermoeidheid een uitkomstmaat is die in clinical trials niet mag ontbreken. En hoewel vermoeidheid nog niet formeel deel uitmaakt van de core-set, de gereedschapskist voor Reumatoïde Artritis (RA), is het een algemeen aanvaardbare uitkomstmaat die door iedere onderzoeker wordt meegenomen. De deelnemende patiëntvertegenwoordigers zijn ook co-auteur van menige publicatie in 'The journal of rheumatology'.

Behalve in Omeract, is de patiëntengroep met reuma ook vertegenwoordigd in Eular, de European League against Rheumatism. Eular is een wetenschappelijke koepelorganisatie van onderzoekers, patiënten en paramedici. Ook binnen Eular wordt uitgebreide aandacht geschonken aan patiëntervaringen en de betekenis hiervan voor bijvoorbeeld de ontwikkeling van richtlijnen vanuit patiëntenperspectief.

In de in de inleiding genoemde bundel achtergrondartikelen over patiëntenparticipatie in de ontwikkeling van richtlijnen en zorgstandaarden (3), beschrijft de Belgische Nele Caeyers haar ervaringen met richtlijnontwikkeling. In haar voorbeeld gaat het om de richtlijn voor het gebruik van corticosteroïden in de behandeling van reumatische aandoeningen. Haar specifieke inbreng had betrekking op het effect van het gebruik van deze corticosteroïden tijdens de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding. Dat was door de betrokken deskundigen over het hoofd gezien, maar haar eigen twee zwangerschappen leverden voldoende materiaal op om dit punt op te nemen in de richtlijnen.

Voor meer informatie: www.omeract.org en www.eular.org

Patiëntenregisters en klinisch onderzoek

Hiervoor is uiteen gezet dat in Fase 2 van het klinisch onderzoek een nieuw ontwikkeld geneesmiddel voor het eerst wordt uitgetest bij patiënten met die betreffende ziekte. Vooral als het om een weinig voorkomende aandoening gaat, kan het problemen opleveren om voldoende patiënten te vinden die mee willen doen aan een bepaald type onderzoek. Soms ook is er behoefte aan een bepaalde groep patiënten voor het betreffende onderzoek, bijvoorbeeld patiënten met een ernstige vorm of juist een lichtere vorm van de ziekte. En soms ook wil

men weten hoe het natuurlijk beloop van een ziekte is, om vervolgens goed te kunnen meten wat de gevolgen zijn van een behandeling met een nieuwe therapie. In die gevallen kan het handig zijn als een groep onderzoekers of een patiëntenvereniging de beschikking heeft over een goed gegevensbestand, een register van hun patiënten. Vanzelfsprekend geldt hier dat een patiëntenorganisatie voorzichtig om dient te gaan met de vaak zeer persoonlijke gegevens van mensen die in hun bestanden zijn opgenomen en dat deze bestanden niet zomaar aan onderzoekers of bedrijven ter hand worden gesteld (10). In het onderstaande voorbeeld over de ziekte van Pompe wordt aangegeven wat het belang van zo'n patiëntenregister kan zijn.

Het verhaal over de ziekte van Pompe

De ziekte van Pompe is een spierziekte die veroorzaakt wordt door een gestoorde stofwisseling in de spieren. De ziekte komt in veel varianten voor met als uitersten een vroeg optredende ernstige vorm bij baby's en kinderen en een later optredende langzaam progressieve vorm bij volwassenen. De ziekte van Pompe komt gemiddeld bij één op de veertigduizend mensen voor. Nederland speelt een belangrijke rol bij het onderzoek naar de oorzaak en de behandeling van de ziekte van Pompe. Vandaar dat onderzoekers van het ErasmusMC te Rotterdam, samen met de Internationale Pompe Association (IPA) in 2002 het 'IPA/Erasmus Pompe Survey' project zijn gestart.

Dit is een doorlopende internationale studie waarin door middel van vragenlijsten gegevens verzameld worden van kinderen en volwassenen met de ziekte van Pompe. Het doel van dit onderzoek is om uiteindelijk een goede beschrijving te kunnen geven van natuurlijk beloop, ernst van de ziekte en de invloed op het dagelijkse leven. Patiënten worden dus meerdere malen gevraagd om de vragenlijst in te vullen. De gegevens van patiënten worden geanonimiseerd en zijn alleen door de hoofdonderzoeker terug te herleiden. Een tweede doel is het ontwikkelen en testen van meetschalen voor het bepalen van de ziekte-ernst en het meten van veranderingen in de tijd. Hiervoor wordt een speciaal voor dit doel samengestelde Pompe-vragenlijst gebruikt, die onderwerpen bevat als diagnose, ziektegeschiedenis, ontwikkeling als kind, mobiliteit, ademhaling, specifieke symptomen, dagelijkse activiteiten en gebruik van zorg. Ook worden al bestaande meetschalen gebruikt voor het meten van vermoeidheid (fatigue severity scale), zelfverzorging en mobiliteit, de mate van handicap (Rotterdam 9-items handicap scale), en kwaliteit van leven (SF-36 health survey). Op dit moment heb-

ben meer dan 300 Pompe- patiënten aan het onderzoek deelgenomen via de bij de IPA aangesloten patiëntenverenigingen.

Het 'Pompe Survey' project is gestart voordat er een behandeling voor de ziekte van Pompe was, maar een nieuwe behandeling zat er wel aan te komen. Vandaar dat de resultaten en de verkregen inzichten met het 'Pompe Survey' project meegenomen konden worden in het onderzoeksdesign voor de fase 3 trial van de nieuwe behandeling. Vanwege de ernst van de aandoening is dit onderzoek eerst begonnen bij baby's en kinderen en pas later bij volwassenen.

De patiëntenorganisaties die aangesloten zijn bij de IPA, zijn geïnformeerd over de survey en de survey werd in diverse talen vertaald. De directe contacten van de IPA met haar leden, hebben er voor gezorgd dat uit alle delen van de wereld mensen met de ziekte zich hebben aangemeld als deelnemer aan het project.

Door de nauwe samenwerking tussen de patiënten, de onderzoekers en het bedrijfsleven, is het vervolgens goed gelukt voldoende patiënten voor het onderzoek naar de nieuwe behandelwijze te vinden en de uitkomsten te vergelijken met de gegevens uit het 'Pompe Survey' project. Ook bij het uiteindelijke verzoek tot registratie van het betreffende product op de markt heeft de patiëntengroep nauwkeurig aangegeven waar de voordelen van het nieuwe product op neer kwamen en wat daarvan het belang, de meerwaarde was.

Voor meer informatie: www.worldpompe.org en www.pompecenter.nl

Registratie van een geneesmiddel, een behandelmethode

Zoals hiervoor al is aangegeven, worden de resultaten van het fundamenteel onderzoek, het proefdieronderzoek en de fasen van het klinisch onderzoek – de fasen 1, 2 en 3 - gezamenlijk ingediend bij de verantwoordelijke autoriteiten met daarbij de vraag de nieuwe behandelwijze toe te laten tot de markt. Voor de fabrikant is dit een spannende periode, want toelating betekent dan of het werk van de voorgaande tien jaar voldoende is gebleken om in de volgende periode het geïnvesteerde geld terug te kunnen verdienen. Naast de beoordeling van de medische effectiviteit, spelen tegenwoordig ook meer en meer economische aspecten een rol bij de beoordeling.

Deze *farmaco-economische toetsing* wordt steeds belangrijker en er wordt al over gesproken als **Fase 5** van het klinisch onderzoek. In deze fase moet worden aangetoond dat het middel ook in financiële termen voor de gezondheidszorg acceptabel is. In dit kader komen dan zaken als kosteneffectiviteit, budgetimpact en dergelijke aan de orde en wordt door betalers gekeken of het nieuwe middel voldoende innovatie biedt ten opzichte van het prijskaartje dat er aan verbonden is. Om kostenbeheersing niet ten koste te laten gaan van de kwaliteit van de zorg, is een beslissingsmodel nodig. Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ), dat de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) adviseert over de omvang van het verzekerde pakket, hanteert daartoe vier pakketprincipes; noodzakelijkheid van zorg, de therapeutische waarde, de kosteneffectiviteit en de uitvoerbaarheid. CVZ biedt belanghebbende partijen, waaronder patiëntenorganisaties gelegenheid om commentaar te geven op haar advisering naar de minister.

De achtergronden van kosteneffectiviteitsstudies zijn niet bepaald een gemakkelijk onderwerp voor patiëntenorganisaties, maar er begint langzaam maar zeker wel aandacht te komen binnen - vooral Europese - patiëntenorganisaties om hier op een meer eenvoudige wijze uitleg over te geven. Zo is er recent een Engelstalige 'Frequently asked questions' brochure over Health Technology Assessment (HTA) verschenen en naar verwachting zal daar op korte termijn ook een Nederlandse versie van verschijnen (12). Verdere uitleg over dit onderwerp is te vinden in het al eerder genoemde boek 'Het geneesmiddel' (5). Ook recente adviezen van de Raad voor Volksgezondheid en Zorg (RvZ) en het boek 'Van kosten tot effecten' geven informatie over dit onderwerp (13, 14, 15).

Het opstellen van richtlijnen en zorgstandaarden

Beoordeling van zowel medische effectiviteit als economische effectiviteit worden na de fase van registratie meegenomen bij het opstellen van richtlijnen. Richtlijnen worden meestal opgesteld door de betreffende beroepsverenigingen van medische beoefenaren. Richtlijnen dienen duidelijk op bewijs gebaseerd te zijn, de zogenaamde 'evidence based' richtlijnen. Evidence-based betekent dan dat drie elkaar aanvullende bronnen van kennis gebruikt moeten zijn, de wetenschappelijke kennis, de ervaring van hulpverleners en de ervaringen en voorkeuren van hulpvragers, de patiënten. In toenemende mate, worden patiëntenorganisaties dan ook betrokken bij het opstellen van richtlijnen. In Nederland gebeurt het opstellen van richtlijnen door het CBO, het

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg en door het NHG, het Nederlands Huisartsen Genootschap. Over niet al te lange termijn komt er een Regieraad voor de Zorg, waar het opstellen van de richtlijnen onder gaat vallen.

Het CBO en de NPCF, de Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie hebben een praktische handleiding voor patiënten ontwikkeld, die patiëntenorganisaties kunnen gebruiken als zij gevraagd worden mee te werken aan het opstellen van een richtlijn. De VSOP, de Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken heeft recent een vergelijkbare handleiding uitgebracht om patiëntenorganisaties steun te bieden bij het opstellen van zorgstandaarden. Het eerste document is vooral gericht op veel voorkomende aandoeningen, het laatste document is meer geschikt voor zeldzame aandoeningen. Beide handleidingen zijn te vinden in de 'Bundel achtergronden', die gemaakt is voor de vijfde ZonMw studiemiddag over patiëntenparticipatie in onderzoek (3). In onderstaand verhaal wordt de meerwaarde van patiëntenparticipatie toegelicht aan de hand van de richtlijn 'Pijn bij patiënten met kanker' (16).

Het verhaal van de NFK

In een evidence-based richtlijn dient, naast het wetenschappelijke bewijs en de klinische expertise van zorgverleners, het patiëntenperspectief te zijn geïntegreerd. De juiste invulling hiervan is regelmatig opnieuw onderwerp van gesprek. Ter discussie staat of een (ex-)patiënt aan een richtlijnwerkgroep moet deelnemen. Professionals zijn vaak bang dat patiënten niet boven hun eigen ziekteverhaal uit kunnen stijgen. Patiënten zijn bang dat ze niet gehoord worden of denken dat zij niet goed in staat zijn een waardevolle bijdrage te leveren. Deze onzekerheid komt vaak ook voort uit het feit, dat een richtlijnwerkgroep uitsluitend uit professionals bestaat.

Bij de ontwikkeling van de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' hebben de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), het CBO en de leden van de werkgroep nauw samengewerkt met de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen (NFK). Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is gezocht naar een optimale structuur en invulling van de patiënteninbreng. Dit heeft geleid tot het participeren in de werkgroep van een patiëntenvertegenwoordiger en een beleidsmedewerker, beide namens de NFK. Bij de evaluatie van het richtlijnproces is door de werkgroepleden veel waardering uitgesproken voor de inbreng van de NFK-afgevaardigden. Om deze inbreng te objectiveren hebben zowel de voorzit-

ter van de werkgroep als de patiëntenvertegenwoordiger in een schriftelijke evaluatie aangegeven welke inbreng zij van de patiënt hadden verwacht en welke feitelijke inbreng was ervaren. Van beide kanten werd de waarde van de patiëntenparticipatie veel groter ervaren dan verwacht.

Door de specifieke inbreng van de patiëntvertegenwoordiger, kwamen in deze richtlijn de volgende zaken naar voren:

- de invloed van het gebruik van opiaten en/of medicijnen op de rijvaardigheid*
- andere ziekten, die de patiënt kan hebben naast kanker, de zogenaamde comorbiditeit, het hebben van méér dan een ziekte*
- en in het verlengde hiervan, de polyfarmacie, het gebruik van meerdere medicijnen en de mogelijke bijwerkingen die hiervan het gevolg kunnen zijn*
- de rol van de apotheker*
- het betrekken van de naasten van de patiënt*
- het benoemen van een hoofdbehandelaar*
- het optimaliseren van de continuïteit van de verleende zorg*
- aandacht voor de geestelijke, spirituele kanten van het ziek zijn*

Voor meer informatie: www.nfk.nl

Implementatie van richtlijnen en zorgstandaarden

Met het opstellen van richtlijnen voor een optimale behandeling is men er nog niet. Het zal ook zo moeten zijn dat de richtlijnen in de praktijk daadwerkelijk worden toegepast. Bij die implementatie kan een patiëntenorganisatie een belangrijke rol spelen, zoals uit onderstaand verhaal blijkt waar Freya, de patiëntenorganisatie voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen bij betrokken is.

Het verhaal van Freya

Eind 1999 heeft het Ministerie van VWS aan ZonMw gevraagd om nieuw doelmatigheidsonderzoek rond vruchtbaarheidsstoornissen op te zetten. Samen met alle betrokken partijen, waaronder Freya, zijn onderzoeksprioriteiten vastgesteld en op basis hiervan zijn in 2001 zes studies van start gegaan. In interviews gaven partijen aan wat de doelmatigheidsproblemen waren en welke instrumenten hen ter beschikking stonden om doelmatig-

heid te bevorderen. Voor Freya stond voorop dat een belangrijk uitgangspunt de kans op een zwangerschap is. Daarnaast zijn de problemen als gevolg van het vergoedingsbeleid uiteengezet. Ook was voor veel echtparen niet altijd even duidelijk wat de voor- en nadelen waren van de wachttijd voordat tot een IVF-behandeling werd overgegaan. De onderzoeksperiode liep van 2001 tot 2005. Aan het einde van deze periode is met alle partijen, waaronder ook Freya, over de onderzoeksresultaten gesproken.

Een van de onderzoeksresultaten was, dat beter inzicht is verkregen in de periode van de wachttijd. In die periode kan de kans op een spontane zwangerschap vergroot worden door de ouders tijdens die wachttijd goed te begeleiden. Begeleiding wil in dit geval zeggen, goede voorlichting over het nut van de wachttijd en begeleiding bij het eventueel stoppen met roken en het verminderen van overgewicht. Door te stoppen met roken en overtollig gewicht kwijt te raken, wordt de kans op een spontane zwangerschap groter. Freya is op basis van dit onderzoek begonnen via haar website en haar verenigingsblad informatie te verstrekken over de wetenschappelijke basis voor het maximaal benutten van de spontane zwangerschapskans.

Gedurende het onderzoekstraject, werd met ingang van 1 januari 2004 de vergoeding van de eerste IVF-cyclus uit het ziekenfondspakket gehaald. Uit de resultaten van deze zes studies kwam tevens naar voren dat dit een ondoelmatige actie was en dat het efficiënter zou zijn de vergoeding van de eerste IVF weer op te nemen. Dit is uiteindelijk bij de invoering van de nieuwe Zorgverzekeringswet per 1 januari 2006 weer gebeurd.

Voor meer informatie: www.freya.nl

De periode na registratie, de postmarketingsurveillance

In de periode na registratie wordt onder andere de veiligheid van het nieuwe product nauwkeurig in de gaten gehouden. Dit wordt de postmarketingsurveillance of postmarketing onderzoek genoemd. Ook voor patiëntenorganisaties wordt deze fase steeds belangrijker. Met name als het gaat om relatief dure behandelingen, kunnen zij er belang bij hebben dat in de tijd goed gevolgd wordt wat op de lange termijn gevolgen zijn van een behandeling voor hun patiëntengroep. In het hiervoor beschreven voorbeeld over de ziekte van Pompe gaat het om een relatief dure behandeling en door het vroegtijdig opzetten van een patiëntenregister is er een goede basis aanwezig om deze patiëntengroep over een peri-

ode van tien, twintig jaar te vervolgen. Onderstaand het verhaal over hemofilie, een erfelijke afwijking in de bloedstolling, waarbij inmiddels al meer dan dertig jaar wordt gemeten wat de effecten van de introductie van een behandeling zijn (17).

Het verhaal van ‘Hemofilie in Nederland’

Rond 1965 werd het voor het eerst mogelijk mensen met hemofilie enigszins adequaat te behandelen en het zou ongeveer vijf jaar duren voordat dit in meerdere, vaak academische ziekenhuizen in Nederland mogelijk was. De introductie van een behandeling was niet alleen aanleiding om een patiëntenvereniging op te richten, maar was voor artsen en patiënten ook aanleiding om een studie op te zetten om te inventariseren hoeveel mensen met hemofilie er in Nederland waren en hoe het gesteld was met hun medische en sociale situatie. Zo werd de eerste studie in 1972 gedaan door middel van een schriftelijke enquête die aan zoveel mogelijk patiënten of hun ouders gestuurd werd. De studie is vervolgens om de zeven jaar herhaald en inmiddels wordt aan een zesde enquête gewerkt die begin 2010 zal worden gehouden. De respons op de enquêtes is – zeker voor schriftelijke enquêtes – heel hoog. Iedere keer doet meer dan tachtig procent van alle patiënten in Nederland mee. Er is ook een behoorlijke groep patiënten, die aan alle vijf enquêtes heeft meegedaan. Het succes daarachter betreft ook het feit dat de onderzoekers iedere keer voor de patiënten een speciaal voor hen geschreven onderzoeksverslag schrijven. In dit verslag wordt op begrijpelijke wijze uiteengezet wat de resultaten van de studie zijn en wat de betekenis hiervan is voor de betreffende patiëntengroep. Uit de studie komt bijvoorbeeld naar voren dat de levensverwachting van mensen met hemofilie vrijwel gelijk is geworden aan die van de Nederlandse bevolking zonder hemofilie. Voor jonge mensen betekent dit dat zij gemakkelijker en zonder beperkende voorwaarden of premieverhogingen een levensverzekering of hypotheek kunnen afsluiten.

Hemofilie is op dit moment een van de weinige ziektebeelden die door de tijd op deze wijze gevolgd worden. En dat is iets waar veel onderzoekers en patiëntenverenigingen jaloers op zijn. In de praktijk blijkt wel dat het niet gemakkelijk is voor dit type onderzoek subsidie te krijgen. Vandaar dat de Stichting Vrienden van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten in de praktijk de belangrijkste financier is van dit onderzoek, dat nog steeds gezamenlijk wordt georganiseerd door de patiëntenvereniging en de hun behandelende artsen.

Voor meer informatie: www.nvhp.nl

Nawoord

Op de vorige bladzijden is de theorie van het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen beschreven. Door middel van negen voorbeelden is aangegeven hoe op alle niveau's van dit ontwikkelingsproces het voor patiëntenorganisaties mogelijk is om hieraan een stevige bijdrage te leveren. Dat het mogelijk is om op alle niveau's een bijdrage te leveren, is misschien wel een verrassende conclusie van dit boekje.

Vaak wordt gedacht dat de inbreng van patiënten stapsgewijs moet verlopen, via eerst eens een bijdrage aan een commissie en dan bijvoorbeeld via een prioriteringsstudie over wat een patiëntengroep met onderzoek wil bereiken (18). De voorbeelden in dit boekje geven aan, dat eigenlijk op alle niveau's een bijdrage mogelijk is en dat dit ook de moeite waard is. De inbreng van de ervaringskennis vanuit de patiëntenbeweging voegt iets toe – geeft een meerwaarde – aan de wetenschappelijke kennis van onderzoekers en de ondernemingskennis van het bedrijfsleven. Er ontstaat voor alle betrokken partijen een 'win-win' situatie.

Als de inbreng van ervaringskennis vanuit de patiëntenbeweging zo'n meerwaarde heeft, waarom gebeurt het dan niet vaker of wordt er niet vaker een beroep op gedaan? Wat zijn de eventuele belemmeringen die hieraan ten grondslag liggen?

Een belangrijk punt is wel, dat over deze positieve ervaringen weinig wordt geschreven. Geschreven, in termen van wetenschappelijke publicaties. Het is kennis, die vaak opgesloten zit in de hoofden van de mensen die dit werk doen voor patiëntenorganisaties en te weinig tijd hebben om het op te schrijven, zoals bijvoorbeeld in dit boekje is gebeurd.

Daarnaast moeten partijen er ook voor open staan, het de gewoonste zaak van de wereld vinden dat patiëntenorganisaties een belanghebbende partij zijn in de gezondheidszorg en daarom gehoord worden of betrokken worden in het beslissingsproces. In Europa, is dit soms vanzelfsprekender dan in Nederland. Zo kent, zoals gezegd EMEA een werkgroep van consumenten en patiënten en beslissen patiënten mee over de toelating van nieuwe geneesmiddelen in Europa, maar dit is in Nederland veel minder uitgesproken het geval bij het CBG. Ook is het in Nederland bij wet verboden, dat patiënten lid zijn van METC's en de CCMO. Ook is het voor patiëntenorganisaties in Europa gemakkelijker om een beroep te doen op wetenschappelijke onderzoekssubsidies dan in Nederland vaak het geval is.

Het lastige is vaak dat andere partijen eerst zo'n samenwerkingsproces moeten hebben meegemaakt om overtuigd te raken van de vele mogelijkheden en voordelen die patiëntenparticipatie kan bieden. En ook patiëntenvertegenwoordigers moeten vaak enige schroom, enige aarzeling overwinnen om te zien dat zij een wezenlijke bijdrage kunnen leveren. Het eerder genoemde 'Handboek patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek' biedt verdere ondersteuning bij het nadenken over hoe een bijdrage vanuit een patiëntenorganisatie kan worden ingevuld (2). In de literatuurlijst bij dit boekje en op de diverse websites waar in de tekst naar verwezen wordt, is aanvullende informatie te vinden. Ook zijn er cursussen voor patiëntenorganisaties beschikbaar, waarin nader ingegaan wordt op de wijze waarop patiënten hun rol als onderzoekspartner kunnen invullen. Zo zijn er onder andere door de Stichting Tools ontwikkelde cursussen (zie: www.tools2use.org). En hopelijk start in 2009 het voorgenomen programma van het VSB-fonds en ZonMw, dat zich richt op onderzoek naar 'Patiëntenparticipatie bij onderzoek, kwaliteit en beleid' (18). Dit programma heeft tot doel bij te dragen aan een wetenschappelijke onderbouwing van patiëntenparticipatie in deze domeinen en het beschikbaar maken van effectieve methoden en (ondersteunings)instrumenten. Daarnaast willen het VSBfonds en ZonMw met het voorgenomen programma bijdragen aan de ontwikkeling van een kennis- en ondersteuningsnetwerk op het gebied van patiëntenparticipatie.

Tot slot, biedt het symposium dat op 21 april 2009 georganiseerd wordt over 'Patiëntenparticipatie in geneesmiddelenonderzoek' een mogelijkheid om door weer andere verhalen gestimuleerd te worden om als patiëntenorganisatie actief met dit onderwerp aan de slag te gaan.

Geraadpleegde literatuur

1. Zie www.zonmw.nl/patientenparticipatie
2. Handboek patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek. ZonMw, VSOP en Reumapatiëntenbond, Den Haag, 2006
3. 'Een bundel achtergronden' bij de 5e Studiemiddag Patiëntenparticipatie 'Kritische reflectie bij richtlijnontwikkeling'. ZonMw, VSOP en Reumapatiëntenbond, Den Haag, 2008
4. Patiëntenparticipatie in gezondheidsonderzoek. Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO), Publicatie nr. 56, Den Haag, 2007
5. Het geneesmiddel. Onder redactie van: H. Buurma, H.J. Beudeker, L.T.W. de Jong-van den Berg en H.G.M. Leufkens. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, vijfde, herziene druk, 2009
6. DiMasi JA et al., The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 2003;22:151-85
7. J.A.M. Raaijmakers, persoonlijke communicatie, 2009
8. 'Getting involved in research', a guide for individuals, families and the groups that support them'. EAGS, London, 2000
9. Simon Rozendaal. Het is mijn lijf: een nieuwe revolutie Patient Power. Aspekt, Soesterberg, 2006
10. Simon Rozendaal. It's my life: a new revolution Patient Power. Aspekt, Soesterberg, 2007
11. Tineke Abma en Jacqueline Broerse. Zeggenschap in wetenschap: patiëntenparticipatie in theorie en praktijk. Uitgeverij Lemma, Den Haag, 2007
12. Understanding Health Technology Assessment (HTA). Health Equality Europe (HEE), Switzerland, 2008
13. Zinnige en duurzame zorg. RvZ, Den Haag, 2006
14. Rechtvaardige en duurzame zorg. RvZ, Den Haag, 2007

15. Van kosten tot effecten, een handleiding voor evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Onder redactie van: M.P.M.H. Rutten-van Mólken, J.J. van Bussbach en F.F.H. Rutten. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, 2001
16. Saskia Vonk e.a., Patiënteninbreng bij richtlijnontwikkeling. Tijdschrift Kanker, februari 2008, Uitgeverij Misset
17. Werkgroep ‘Hemofilie in Nederland’. Hemofilie in Nederland 5, verslag 30 jaar onderzoek (1971-2001) naar de medische en sociale omstandigheden van mensen met hemofilie in Nederland. Leiden, 2004
18. Inventarisatie patiëntenperspectief in onderzoek, kwaliteit en beleid. H. van de Bovenkamp, K. Grit en R. Bal, iBMG, Rotterdam, 2008

