

Externe evaluatie Programma Goed Gebruik Geneesmiddelen 2012 - 2022

16 juni 2022



Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpoddrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail geneesmiddelen@zonmw.nl of telefoon 070-3495464.

Datum: 16 juni 2022

Oplagenummer: 3

ZonMw

Laan van Nieuw Oost-Indië

334 Postbus 93245

2509 AE Den Haag

Tel. 070 349 51 11

Fax 070 349 53 58

www.zonmw.nl

info@zonmw.nl

Inhoudsopgave

1	Inleiding	2
1.1	Werkwijze van de externe evaluatiecommissie	2
2	Reflectie op evaluatierapport SiRM	3
2.1	Procesbegeleiding en positionering	3
2.2	Opbrengsten en rendement	5
3	Aanbevelingen.....	8
A.1	Bijlage 1 Samenstelling externe evaluatiecommissie.....	10
A.2	Bijlage 2 Rapport SiRM	11

1 Inleiding

Het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) van ZonMw bestaat tien jaar. Volgens afspraak met het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft ZonMw een tweede externe evaluatie van het GGG-programma (2012 t/m 2021) laten uitvoeren, in aanvulling op een eerdere evaluatie in 2017. Voor de huidige evaluatie heeft ZonMw een breed samengestelde externe evaluatiecommissie ingesteld met verschillende stakeholders uit het veld (bijlage 1). De commissie kreeg tot taak om de evaluatie te begeleiden. Het externe onderzoek is uitgevoerd door het adviesbureau *Strategies in Regulated Markets* (SiRM). De focus van de evaluatie richtte zich op zowel de opbrengsten, als de positionering van het programma en de wijze waarop het programma werd begeleid.

Dit rapport bestaat uit het evaluatierapport van SiRM *‘Een sterke schakel, evaluatie ZonMw- programma Goed Gebruik Geneesmiddelen’* (bijlage 2) en wordt voorafgegaan door een reflectie van de externe evaluatiecommissie. Hierin reflecteert de evaluatiecommissie op het rapport van SiRM en doet ze een aantal aanbevelingen, gebaseerd op de gedachtewisseling binnen de commissie naar aanleiding van het SiRM rapport.

1.1 Werkwijze van de externe evaluatiecommissie

De startbijeenkomst van de externe evaluatiecommissie was op 1 juli 2021. Op deze bijeenkomst zijn de *‘terms of reference’* voor de evaluatie vastgesteld. Hierna is een offerteverzoek uitgegaan naar vijf externe bureaus. De ontvangen offertes voor uitvoering van de evaluatie zijn op 14 september 2021 beoordeeld, waarbij, na beoordeling van mondelinge toelichtingen van twee kandidaat-bureaus, de opdracht werd gegund aan SiRM. Op de derde bijeenkomst op 15 oktober 2021 is het plan van aanpak van de evaluatie in meer detail met medewerkers van SiRM besproken. In de volgende bijeenkomst (17 december 2021) werd de voortgang van de evaluatie geagendeerd, waarna op 22 februari 2022 de conceptversie van het evaluatierapport van SiRM is besproken. Hierna heeft de externe evaluatiecommissie haar reflectie en aanbevelingen geformuleerd. Op 15 maart 2022 is de reflectie in concept besproken waarna op 15 april 2022 voorliggend evaluatierapport is vastgesteld.

2 Reflectie op evaluatierapport SiRM

De externe evaluatiecommissie spreekt haar waardering uit voor de werkwijze, verrichte analyses en rapportage door SiRM. Het ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) zet al ruim tien jaar in op het effectiever, veiliger en doelmatiger gebruik van bestaande geneesmiddelen. Hiermee neemt het programma een zeer belangrijke plaats in binnen het onderzoek naar geregistreerde geneesmiddelen en draagt het bij aan een levendig groeiend onderzoeksveld.

Evaluatie 5 jaar GGG

Uit de evaluatie van 5 jaar GGG^a in 2017 kwam naar voren dat de opzet van het programma goed aansluit bij de doelstelling om goed gebruik van geneesmiddelen te stimuleren. De toenmalige externe evaluatiecommissie gaf in haar aanbevelingen onder andere aan om meer te sturen op gerichte programmering, implementatie, coalitievorming, patiëntenparticipatie en cofinanciering door derden.

De huidige evaluatie na 10 jaar GGG biedt een verder aangescherpt beeld op zowel de opbrengsten, als de positionering van het programma en de procesmatige aspecten.

2.1 Procesbegeleiding en positionering

SiRM concludeert dat het GGG-programma een zeer belangrijke plaats inneemt. Het programma is een belangrijke -en soms de enige- bron van subsidie voor onderzoek naar bestaande geneesmiddelen. Het GGG-bureau voert het programma zeer zorgvuldig uit en biedt onderzoekers daarbij veel ondersteuning.

De evaluatiecommissie onderschrijft de bevindingen van SiRM wat betreft de zorgvuldige begeleiding door het GGG-bureau en de mate waarin medewerkers erin slagen om in te spelen op de behoeftes van het onderzoeksveld. De drie kernactiviteiten die ZonMw in zijn beleidsplan 2020-2024^b heeft gespecificeerd zijn programmeren en financieren, stimuleren van impact en signaleren van kennisbehoeften. Op alle drie de activiteiten toont het GGG-bureau zich sterk.

Sinds de start van het GGG-programma met een open ronde zijn de afgelopen jaren ook meerdere gerichte subsidierondes opgezet. Over de evaluatieperiode van 2012-2021 heeft SiRM data van 453 gesubsidieerde projecten uit de verschillende

^a Evaluatie vijf jaar GGG

^b ZonMw Beleidsplan 2020-2024 Het verschil maken.

[Het verschil maken - ZonMw](#)

[Digitale Publicaties](#)

subsidierondes geëvalueerd. Een deel van de projecten is afgerond. Voor een aantal rondes lopen alle gesubsidieerde projecten nog. Het valt de evaluatiecommissie op dat slechts 17 van de 453 projecten (4%) zijn stopgezet. In een sterk ontwikkelend veld van geneesmiddelenonderzoek vindt de evaluatiecommissie dit verrassend laag.

Overweeg het beschikbare subsidiebudget te verruimen

De evaluatiecommissie stelt vast dat er tussen de verschillende subsidierondes variatie is wat betreft het percentage aanvragen dat gehonoreerd kan worden. Daarnaast valt op dat -globaal- slechts de helft van de honoreerbare aanvragen gehonoreerd kan worden vanwege het beschikbare subsidiebudget. Ze vindt het van belang om vroegtijdig te blijven communiceren dat ook relevante projecten van goede kwaliteit niet gehonoreerd kunnen worden vanwege de beperkte budgettaire ruimte.

Door het beschikbare subsidiebudget te verruimen zouden de opbrengsten van het programma hoger kunnen zijn. De bestaande strakke, inhoudelijke kaders dienen hierbij wel te worden gehandhaafd.

Voldoende ruimte voor differentiatie en innovatie

Het GGG-programma maakt gebruik van open rondes, Grote Trials, Drug Rediscovery, gerichte rondes als Personalised Medicine en STIP Ronde, en Patiëntenregistraties. De commissie constateert dat hiermee is voldaan aan de wens om meer te sturen op gerichte programmering, zoals geformuleerd in de evaluatie van 5 jaar GGG in 2017. Tegelijkertijd vindt de evaluatiecommissie het van groot belang dat er voldoende ruimte overblijft voor innovatieve projectideeën die buiten de kaders vallen van de geoormerkte rondes. Ook vindt de commissie het van belang dat er voldoende ruimte blijft voor differentiatie binnen een ronde. Door bijvoorbeeld te werken met budgetten met eigen ingang- en uitkomstcriteria kan beter recht worden gedaan aan de variaties in de aard van projecten binnen dezelfde ronde.

Investeer in een efficiënter ICT-systeem

De huidige ICT-infrastructuur van ZonMw vertoont belangrijke tekortkomingen concludeert SiRM. Er is potentieel veel winst te behalen met een goede database, standaardrapportages en inclusie-monitoring. De evaluatiecommissie onderschrijft dat de ICT-infrastructuur van ZonMw verbeterd dient te worden. Dit zal de werkzaamheden van de betrokken ZonMw medewerkers verlichten, zodat zij meer aandacht en tijd kunnen besteden aan inhoudelijke aspecten. Dit voorkomt ook dat talentvolle medewerkers mogelijk vertrekken.

Daarnaast kan een verbeterde ICT-infrastructuur de bureaucratische last voor commissieleden en aanvragers doen verminderen.

Als laatste geeft een goede ICT-infrastructuur ook betere mogelijkheden tot data-analyses ten behoeve van bijvoorbeeld toekomstige evaluaties.

Programma GGG als sterke schakel in het systeem

Het GGG-programma is een sterke en verbindende schakel in een systeem van professionals en organisaties die gezamenlijk gericht zijn op beter gebruik van geneesmiddelen. Op verschillende vlakken zijn initiatieven gestart waar het GGG-programma een faciliterende rol speelt zoals bijvoorbeeld de richtlijnkoppelingen en samenwerking met het Zorginstituut. De evaluatiecommissie beveelt aan om deze initiatieven voort te zetten, daarnaast stelt ze vast dat er ook ruimte is voor verbetering. Het potentiële vliegwieleffect van het GGG-programma door kruisbestuiving en kennisuitwisseling tussen (interdisciplinaire) onderzoekers biedt kans op verdere uitbouw en realisatie. Dit kan onder andere door de GGG-teamleden nog meer in te zetten bij het signaleren van ontwikkelingen en kennislacunes, het verspreiden van opgedane kennis en het verbinden van onderzoekers.

De vroegtijdige betrokkenheid van patiëntenverenigingen, wetenschappelijke verenigingen en richtlijncommissies bij het formuleren van projectvoorstellen ziet de evaluatiecommissie als een goede ontwikkeling. Daarnaast zou gezocht kunnen worden naar manieren om vragen bij (of al voorafgaand aan) pakkettoelating, bijvoorbeeld voor sluisgeneesmiddelen, tijdig te kunnen adresseren.

Ten aanzien van de positionering van het programma vraagt de evaluatiecommissie aandacht voor verbinding met Europese initiatieven, zoals bijvoorbeeld de dataregistratie met de European Health Dataspace.^c

2.2 Opbrengsten en rendement

De wetenschappelijke opbrengsten van het GGG-programma zijn groot. Ongeveer een kwart van de onderzoeksresultaten is toegepast in richtlijnen en ongeveer driekwart van de afgeronde publicaties leidde tot vervolgonderzoek.

In totaal heeft het GGG-programma in 10 jaar ongeveer 190 miljoen aan subsidies verstrekt. Op basis van 21 kwantificeerbare projecten concludeert SiRM dat het GGG-programma minimaal 9800 levensjaren in goede gezondheid opgeleverd heeft. Op basis van deze projecten kunnen de netto monetaire opbrengsten van 10 jaar GGG worden geschat op ruim een miljard, waarvan 200 miljoen gemonetariseerde QALY's betreft. Hiermee heeft het GGG-programma zich minstens 9 keer terugverdiend.

De evaluatiecommissie is onder de indruk van zowel de wetenschappelijke opbrengsten als de opbrengsten in levensjaren en de monetaire opbrengsten.

^c https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_nl

SiRM stelt terecht dat niet al het onderzoek noodzakelijkerwijs tot een richtlijnaanpassing hoeft te leiden. Daarbij wil de evaluatiecommissie benadrukken dat goed uitgevoerd onderzoek waaruit blijkt dat een interventie niet in een richtlijn komt (of tot de-implementatie leidt) minstens zo waardevol is.

Meer aandacht voor aantonen van rendement

Bij de analyse van SiRM valt het op dat maar een klein deel van de projecten kwantificeerbaar is in termen van QALY's en monetaire opbrengsten. Hoewel dit deels toe te schrijven valt aan de selectiemethode van SiRM -die een nauwe definitie heeft gehanteerd- vindt de evaluatiecommissie dat de kwantificering van uitkomsten kan worden verbeterd.

SiRM constateert dat bij de meeste oproepteksten om een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) wordt gevraagd. Bij het niet uitvoeren van een KEA dient de aanvrager een onderbouwing aan te leveren. De opvolging hiervan zou echter beter kunnen volgens SiRM. De evaluatiecommissie vindt dat daar waar een KEA relevant is (onderdeel van de criteria) dit in de toekomst meer aandacht verdient. Tegelijkertijd wil ze ervoor waken dat er niet wordt gestreefd dat er voor elk onderzoeksvoorstel een KEA vereist is; dit zal afhankelijk moeten zijn van het specifieke kader van de betreffende ronde.

Zet nog sterker in op implementatie

Gedurende de looptijd van het programma trad een verschuiving op in de accenten en doelen van het GGG-programma. De evaluatie van 5 jaar GGG leidde samen met de ZonMw evaluatie^d -beide in 2017- onder andere tot een toenemende focus op de implementatie van de onderzoeksresultaten. Ook bij VWS ontstond een toenemende vraag naar beleid gericht op implementatie. Het GGG-programma dient in algemene zin aandacht aan implementatie te besteden en zorg te dragen dat kennis beschikbaar komt en wordt verspreid.

Uit de analyse van SiRM blijkt dat het GGG-programma zich sterker dan voorheen richt op het beoordelen van de implementeerbaarheid van projecten en op de betrokkenheid van de juiste experts en stakeholders daarvoor. Verder concludeert SiRM dat de implementatie van onderzoeksresultaten regelmatig niet plaatsvindt en dat daarmee potentieel onbenut blijft.

De evaluatiecommissie is van mening dat het programma wat betreft implementatie zeker op de goede weg is, maar dat dit nog beter kan. Wel ziet ze het als een gezamenlijke verantwoordelijkheid van alle stakeholders om ervoor te zorgen dat de

^d Evaluatie ZonMw 2010-2015

<https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/positieve-evaluatie-zonmw-focus-op-impact/>

onderzoeksresultaten voldoende landen in de praktijk. Het GGG-programma heeft daar een faciliterende rol en de GGG-raad dient daarbij als schakel naar het veld.

Een deel van de financiële belemmeringen bij implementatie van projectresultaten kan worden weggenomen door onderzoekers uit te nodigen voor vervolgonderzoek specifiek gericht op implementatie stelt SiRM in haar rapport. Recent is het GGG-programma gestart met een subsidieronde gericht op de implementatie van kennis van afgeronde GGG-projecten.^e Met deze subsidieronde wil het GGG-programma kennis verder brengen met als doel structurele inbedding in de zorgpraktijk. De evaluatiecommissie ondersteunt deze ontwikkeling van harte.

Het GGG-programma kan implementatie verder faciliteren door nog meer aandacht te besteden aan communicatie van onderzoeksresultaten en gekwantificeerde opbrengsten. De eerder bepleite vergroting van de nadruk op kwantificeerbare gezondheids- en monetaire uitkomsten kan hierbij instrumenteel zijn meent de evaluatiecommissie.

^e <https://www.zonmw.nl/nl/subsidies/subsidieoproepen-op-uitnodiging/detail/item/implementatie-en-opschaling-van-kennis-van-het-goed-gebruik-geneesmiddelen-programma-in-de-praktijk-1/>

3 Aanbevelingen

De externe evaluatiecommissie sluit met haar aanbevelingen aan bij de hoofddoelstelling van het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG): het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen. In de aanbevelingen benoemt de evaluatiecommissie aangrijpingspunten voor verbetering. Deels zijn dit onderwerpen waar het GGG-programma zich al voor inzet. De evaluatiecommissie beveelt aan om deze inzet te continueren en verder te verstevigen. De aanbevelingen zijn achtereenvolgens gericht aan VWS, ZonMw in het algemeen en meer specifiek aan het GGG-programma.

Aan VWS

1. Handhaaf het GGG-programma gezien de grote waarde van het programma in het onderzoeksveld en de effecten op de gezondheidszorg.
2. Overweeg het subsidiebudget te verruimen gezien de potentiële opbrengsten van gehonoreerde aanvragen en het relatief grote aandeel niet gehonoreerde aanvragen die gezien de relevantie en goede kwaliteit wel honoreerbaar bleken.

Aan ZonMw

3. Investeer in een efficiënter ICT-systeem, ten behoeve van de kwaliteitsbewaking van de projecten en het GGG-programma in zijn geheel.

Aan het GGG-programma

4. De expertise van het GGG-team mag (nog) meer ingezet worden op inhoudelijke onderwerpen, zoals het verspreiden van kennis, het verbinden van onderzoekers en het signaleren van kennisbehoeften.
5. Laat het GGG-programma nog beter functioneren als schakel in het systeem van professionals en organisaties die gezamenlijk gericht zijn op beter gebruik van geneesmiddelen.
6. Geef meer aandacht aan (potentieel) rendement door verbetering van de kwantificering van de uitkomsten zowel in de vroege fase van beoordeling van

projectvoorstellen als tijdens de uitvoering, afronding en eindrapportage.

7. Zet nog sterker in op implementatie van de onderzoeksresultaten van de gesubsidieerde projecten. De implementeerbaarheid van onderzoeksresultaten dient meegenomen te worden in de vroege fase van de beoordeling van onderzoeksvoorstellen en verdient continue aandacht tijdens het onderzoek, met eventuele actualisatie of, waar mogelijk, al initiatieven voor daadwerkelijke implementatie.
8. Neem de aanbevelingen 6 en 7 indien mogelijk mee bij de afronding van de al lopende onderzoeksprojecten.

A.1 Bijlage 1 Samenstelling externe evaluatiecommissie

prof. dr. W.A. (Pim) van Gool (voorzitter)	neurologie, Amsterdam UMC
dr. E.W.M.A. (Erik) Bischoff	1 ^e -lijns geneeskunde, Radboudumc
drs. R.J.W.M. (Ruud) Coolen van Brakel	directeur IVM
prof. dr. M.H. (Mariëtte) Emmelot-Vonk	klinische geriatrie, UMC Utrecht
drs. J. (Joep) de Groot	bestuursvoorzitter CZ, bestuurslid ZN
prof. dr. A.D.R. (Alwin) Huitema	klinische farmacologie, NKI-AvL en UMC Utrecht
dr. ir. A.M.G. (Marjon) Pasmooy	programmamanager wetenschap CBG
drs. M.M.G. (Marijke) Pubben	Merck Sharp & Dohme
dr. E. (Eric) Roos	patiëntvertegenwoordiger, bestuurslid Parkinson Vereniging en DRCF
dr. L. (Lonneke) Timmers	adviseur Zorginstituut Nederland
dr. S.J.W. (Sylvia) Kunst (secretaris)	
dr. H.S. (Sipko) Mulder (waarnemer)	VWS
drs. P.P.J. (Peggy) van den Biggelaar (waarnemer)	ZonMw
dr. J. F. (Jasmijn) Timp (waarnemer)	ZonMw
dr. ir. H.J.J. (Harald) Moonen (waarnemer)	ZonMw

A.2 Bijlage 2 Rapport SiRM



> Een sterke schakel

Evaluatie ZonMw-programma
Goed Gebruik Geneesmiddelen

April 2022

SiRM. Strategies
in Regulated
Markets

Colofon

Projectteam

Julia de Meij

Fons Strijbosch

Tammo Zijlker

Contactpersoon: Saskia van der Erf – saskia.vandererf@sirm.nl

Werkstudenten: Sophieke Heida, Lynn Kamphof, Emma Weekamp

Copyright

Delen van dit rapport mogen gereproduceerd worden met de volgende bronvermelding: SiRM, Een sterke schakel – Evaluatie ZonMw-programma Goed Gebruik Geneesmiddelen, april 2022

Opdrachtgever

ZonMw

Executive summary

At the request of the Ministry of Health, Welfare and Sport, ZonMw (the Dutch national organisation for health research and development) commissioned an evaluation of its Rational Pharmacotherapy (Goed Gebruik Geneesmiddelen, GGG) programme to coincide with its tenth anniversary. The aim of the GGG programme is to use existing medicines more effectively, safely and efficiently. After starting with general, open subsidy rounds, more targeted rounds have also been set up in recent years. In total, approximately €190 million in subsidies was granted to projects in the GGG programme. The GGG Council has a guiding role for the programme. Assessment at the project level is done by programme committees. In addition to subsidising research, GGG carries out other activities to achieve its goals, including organising a large annual conference.

ZonMw has set up an external evaluation committee for the evaluation with representatives of the stakeholders in the programme. ZonMw has assigned SiRM – Strategies in Regulated Markets – to carry out the evaluation. The purpose of the evaluation was to map out the benefits of the programme, as well as its positioning and programme management. This report describes SiRM's conclusions on these three topics. A separate document contains the reflection of the external evaluation committee on this report and the committee's recommendations based on it.

To carry out the evaluation, SiRM conducted interviews about the positioning and programme management. In addition, we prepared a database with information for each completed project, based on the final reports and the programme administration of ZonMw. We have supplemented the database with information from an online questionnaire that we distributed to the project leaders of completed projects. We performed three analyses based on this database: an analysis of scientific results, a guidelines analysis and a health economics analysis.

SiRM concludes that the GGG programme holds a key position in Dutch research into appropriate use of existing medicines. The GGG team is committed to careful processes and offers researchers abundant support. The programme also proactively responds to the needs of the research field. There is, however, the impression that the time of those involved can be spent more effectively. For example, the GGG team itself is hindered by substandard ICT infrastructure at ZonMw. The programme as a whole can also operate more effectively if it functions as a link in a system aimed at rational pharmacotherapy even more so than it already does.

This evaluation shows that GGG contributes to a vibrantly growing field of research. The scientific benefits of the programme are considerable: completed GGG projects have resulted in at least almost a thousand scientific publications, often in leading journals, and approximately three quarters of the completed projects led to follow-up research. About a quarter of the research results have been applied in guidelines. GGG projects regularly contribute to improvements in clinical practice, but because implementation of results does not always take place, much potential remains untapped.

The health economics analysis shows that ten years of GGG has resulted in a gain of at least 9,800 years of life in good health. Since only three projects reported statistically significant gains in quality adjusted life years (QALYs), we use the words 'at least' emphatically here. Other completed GGG projects also yielded quality gains, but this was not measured in QALYs, or was ultimately not statistically significant. The net monetary gains of ten years of GGG are over €1 billion, of which €200 million are monetised QALYs. With realistically ambitious implementation rates, the number of years of life gained in good health could have been 13,500 and the net monetary gains €1.5 billion.

Managementsamenvatting

Op verzoek van het ministerie van VWS heeft ZonMw een evaluatie uit laten voeren van tien jaar programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG). Het GGG-programma heeft als doel het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen. Het bestaat sinds 2012 en komt onder andere voort uit het ZonMw-programma Doelmatigheidsonderzoek. Na een start met algemene, open rondes zijn de afgelopen jaren ook meer gerichte subsidierondes opgezet. In totaal is circa €190 miljoen aan subsidies verstrekt aan projecten binnen het GGG-programma. De GGG-raad heeft een sturende rol voor het programma. Beoordeling op projectniveau gebeurt door programmacommissies. Naast het subsidiëren van onderzoek voert GGG andere activiteiten uit om haar doelen te bereiken, waaronder het organiseren van een groot jaarlijks congres.

ZonMw heeft voor de evaluatie een externe evaluatiecommissie ingesteld met vertegenwoordigers van de belanghebbende partijen bij het programma. De uitvoering van de evaluatie heeft ZonMw bij SiRM – Strategies in Regulated Markets – belegd. ZonMw vroeg om voor de evaluatie zowel de opbrengsten van het programma in kaart te brengen, als de positionering van het programma en de wijze waarop het is begeleid. Dit rapport beschrijft de conclusies van SiRM over de opbrengsten, de positionering en de procesbegeleiding. In een separaat document staat de reflectie van de externe evaluatiecommissie op dit rapport en de aanbevelingen die de commissie op basis daarvan geformuleerd heeft.

Om de evaluatie uit te voeren heeft SiRM interviews gevoerd over de positionering en de procesbegeleiding van het programma. Daarnaast hebben we een database opgesteld met informatie per afgerond project op basis van de eindverslagen en de projectadministratie van ZonMw. We hebben de database aangevuld met informatie uit een online vragenlijst die we uitzetten onder de projectleiders van de afgeronde projecten. Op basis van de database voerden we drie analyses uit: een analyse van wetenschappelijke opbrengsten, van toepassing in richtlijnen en een gezondheidseconomische analyse.

SiRM concludeert dat het GGG-programma een zeer belangrijke plaats heeft in het onderzoek naar bestaande geneesmiddelen. GGG zet zich met hart en ziel in voor zorgvuldige processen en biedt onderzoekers daarbij veel ondersteuning. Ook speelt GGG proactief in op behoeftes van het onderzoeksveld. Wel bestaat de indruk dat de tijd van betrokkenen effectiever besteed kan worden. Het GGG-team zelf verspilt bijvoorbeeld veel tijd door ondermaatse ICT-infrastructuur bij ZonMw. Het programma als geheel kan ook effectiever opereren als het nog meer fungeert als schakel in een systeem gericht op beter gebruik van geneesmiddelen.

Uit de evaluatie blijkt dat GGG bijdraagt aan een levendig groeiend onderzoeksveld. De wetenschappelijke opbrengsten van het programma zijn groot: afgeronde GGG-projecten hebben ten minste bijna duizend wetenschappelijk publicaties opgeleverd, vaak in toonaangevende tijdschriften, en circa driekwart van de afgeronde projecten leidde tot vervolgonderzoek. Circa een kwart van de onderzoeksresultaten is toegepast in richtlijnen. GGG-projecten dragen regelmatig

bij aan verbeteringen van de klinische praktijk, maar doordat implementatie van onderzoeksresultaten niet altijd plaatsvindt, blijft wel veel potentieel onbenut.

Uit de gezondheidseconomische analyse blijkt dat tien jaar GGG minimaal 9.800 levensjaren in goede gezondheid opgeleverd heeft. Omdat slechts drie projecten statistisch significante winst in quality adjusted life years (QALY's) rapporteerden, gebruiken we hier nadrukkelijk het woord 'minimaal'. Andere afgeronde GGG-projecten hebben ook kwaliteitswinst opgeleverd, maar deze is niet gemeten in QALY's, of was uiteindelijk niet statistisch significant. De netto monetaire opbrengsten van tien jaar GGG zijn ruim €1 miljard, waarvan €200 miljoen gemonetariseerde QALY's betreft. Met ambitieus realistische implementatiegraden had het aantal gewonnen levensjaren in goede gezondheid 13.500 kunnen zijn en de netto monetaire opbrengsten €1,5 miljard.

Inhoud

Executive summary	1
Managementsamenvatting	3
1 Aanleiding en conclusie	7
1.1 Aanleiding, evaluatievragen en aanpak	7
1.2 Conclusie en leeswijzer	8
2 Het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen	9
2.1 GGG bestaat uit open en gerichte subsidierondes	9
2.2 GGG-raad geeft sturing, beoordeling subsidieaanvragen gebeurt door programmacommissies	12
2.3 Naast subsidierondes voert GGG andere activiteiten uit om haar doelen te bereiken	13
3 Positionering en procesbegeleiding	14
3.1 GGG heeft een zeer belangrijke plaats in onderzoek naar bestaande geneesmiddelen	14
3.2 GGG zet zich met hart en ziel in voor zorgvuldige processen en staat daarbij continu open voor verbetering	18
3.3 Tijd van betrokkenen bij GGG lijkt effectiever besteed te kunnen worden	21
3.4 GGG kan effectiever zijn door nog meer te fungeren als schakel in systeem	25
4 Opbrengsten	29
4.1 GGG draagt bij aan levendig groeiend onderzoeksveld	29
4.2 De wetenschappelijke opbrengsten van GGG zijn groot	30
4.3 Circa een kwart van de onderzoeksresultaten is toegepast in richtlijnen	33
4.4 GGG-projecten dragen regelmatig bij aan verbeteringen van de klinische praktijk	35
4.5 Doordat implementatie van onderzoeksresultaten regelmatig niet plaatsvindt, blijft veel potentieel onbenut	36
5 Rendement	38
5.1 Tien jaar GGG heeft minimaal 9.800 levensjaren in goede gezondheid opgeleverd	39
5.2 Netto opbrengsten van tien jaar GGG zijn ruim €1 miljard, waarvan €200 miljoen gemonetariseerde QALY's	40
5.3 Met ambitieus realistische implementatiegraden hadden netto opbrengsten €1,5 miljard kunnen zijn	42

Bijlage 1. Evaluatievragen	43
Opbrengsten en impact van het programma	43
Procesbegeleiding van het programma	43
Positionering van het programma	43
 Bijlage 2. Geraadpleegde bronnen	 44
Interviews	44
Eindverslagen	47
Projectadministratie ZonMw	47
Online vragenlijst	47
Externe evaluatiecommissie	51
 Bijlage 3. Uitgevoerde analyses	 52
Analyse wetenschappelijke opbrengsten	52
Richtlijnenanalyse	52
Gezondheidseconomische analyse	52
 Bijlage 4. Aanbevelingen evaluatie GGG in 2017	 64

I Aanleiding en conclusie

1.1 Aanleiding, evaluatievragen en aanpak

Op verzoek van het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Sport (VWS) heeft ZonMw een evaluatie uit laten voeren van tien jaar programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG).

Het GGG-programma heeft als doel het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen. Uitgangspunt is hierbij dat de kwaliteit van patiëntenzorg hierdoor verbetert en/of dat het de doelmatigheid van de farmacotherapeutische zorg verhoogt. Om deze doelen te bereiken, subsidieert ZonMw infrastructuur, onderzoek, praktijkprojecten en initiatieven die ervoor zorgen dat kennis over het goed gebruik van geneesmiddelen (sneller) in de praktijk beschikbaar komt en wordt toegepast. VWS is de opdrachtgever van het GGG-programma.

ZonMw vroeg om voor de evaluatie zowel de opbrengsten van het programma in kaart te brengen, als de positionering van het programma en de wijze waarop het is begeleid. Wat betreft de opbrengsten gaat het om kwantificeerbare opbrengsten zoals het aantal wetenschappelijke publicaties en het rendement, en om opbrengsten die meer kwalitatief te beschrijven zijn. In Bijlage 1 staat een overzicht van de evaluatievragen die ZonMw stelde.

ZonMw heeft voor de evaluatie een externe evaluatiecommissie ingesteld met vertegenwoordigers van de belanghebbende partijen bij het programma. De uitvoering van de evaluatie heeft ZonMw bij SiRM – Strategies in Regulated Markets – belegd. Dit rapport beschrijft de conclusies van de evaluatie door SiRM. In een separaat document staat de reflectie van de externe evaluatiecommissie op dit rapport en de aanbevelingen die de commissie op basis daarvan geformuleerd heeft.

Om de evaluatie uit te voeren raadpleegde SiRM verschillende bronnen.

- We hebben circa 25 (groeps)interviews gevoerd over de positionering en de procesbegeleiding van het programma.
- Daarnaast hebben we een database opgebouwd met informatie uit de eindverslagen en de projectadministratie van ZonMw voor 243 afgeronde projecten.
- Vervolgens hebben we de database aangevuld met informatie uit een online vragenlijst onder projectleiders van afgeronde projecten (respons rate 60%), deskresearch en circa 30 interviews met projectleiders over kwantificeerbare projecten.

Op basis van de opgebouwde database voerden we vervolgens drie soorten analyses uit:

- Een analyse om de wetenschappelijke opbrengsten in kaart te brengen.
- Een richtlijnenanalyse.
- Een gezondheidseconomische analyse.

Gedurende de evaluatie zijn de tussentijdse resultaten gedeeld en besproken in vier bijeenkomsten met de externe evaluatiecommissie. Een meer gedetailleerde beschrijving van de geraadpleegde bronnen en uitgevoerde analyses staat in Bijlage 2 en Bijlage 3.

1.2 Conclusie en leeswijzer

In Hoofdstuk 2 beschrijven we hoe het GGG-programma eruit ziet en is bedoeld om context te geven voor de evaluerende hoofdstukken 3, 4 en 5.

Op basis van de evaluatie concluderen we in Hoofdstuk 3 dat het GGG-programma een zeer belangrijke plaats inneemt. Het programma wordt bovendien erg zorgvuldig begeleid. Wel kan de tijd van betrokkenen effectiever besteed worden en het programma als geheel nog effectiever opereren.

In Hoofdstuk 4 zetten we de opbrengsten uiteen. Het programma draagt bij aan een levendig groeiend onderzoeksveld. De wetenschappelijke opbrengsten ervan zijn groot en circa een kwart van de onderzoeksresultaten is toegepast in richtlijnen. GGG heeft vaak impact op de klinische praktijk, maar doordat implementatie van resultaten regelmatig niet plaatsvindt, blijft wel veel potentieel onbenut.

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van de gezondheidseconomische analyse. We concluderen op basis van projecten die kwantificeerbaar waren dat tien jaar GGG *minimaal* 9.800 levensjaren in goede gezondheid opgeleverd heeft. De netto monetaire opbrengsten van 10 jaar GGG zijn ruim €1 miljard, waarvan €200 miljoen gemonetariseerde quality adjusted life years (QALY's) betreft. Met ambitieus realistische implementatiegraden¹ had het aantal gewonnen levensjaren in goede gezondheid 13.500 kunnen zijn en de netto monetaire opbrengsten €1,5 miljard.

¹ Voor ieder project is afzonderlijk een inschatting gemaakt van een ambitieus realistische implementatiegraad. Voor kosten voorkomende projecten is er geen hogere implementatiegraad aangenomen, omdat dit om hypothetisch bespaarde kosten gaat. Voor kosteneffectieve en kostenbesparende projecten met een maximale implementatiegraad van 75% of hoger is geen extra stijging opgenomen.

2 Het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen

Het programma GGG bestaat sinds 2012 en komt onder andere voort uit het ZonMw-programma Doelmatigheidsonderzoek. Na een start met algemene, open rondes zijn de afgelopen jaren ook meer gerichte subsidierondes opgezet. Aan GGG-projecten is in totaal circa €190 miljoen aan subsidies verstrekt (§2.1). De GGG-raad heeft een sturende rol voor het programma. Beoordeling van subsidieaanvragen gebeurt door programmacommissies (§2.2). Naast het subsidiëren van onderzoek voert GGG andere activiteiten uit om haar doelen te bereiken, waaronder het organiseren van een groot jaarlijks congres (§2.3).

In dit hoofdstuk beschrijven we het programma GGG op hoofdlijnen. Het hoofdstuk is bedoeld om context te geven voor de evaluerende hoofdstukken 3, 4 en 5. Voor een volledig overzicht van de activiteiten van het programma verwijzen we naar de website van ZonMw.

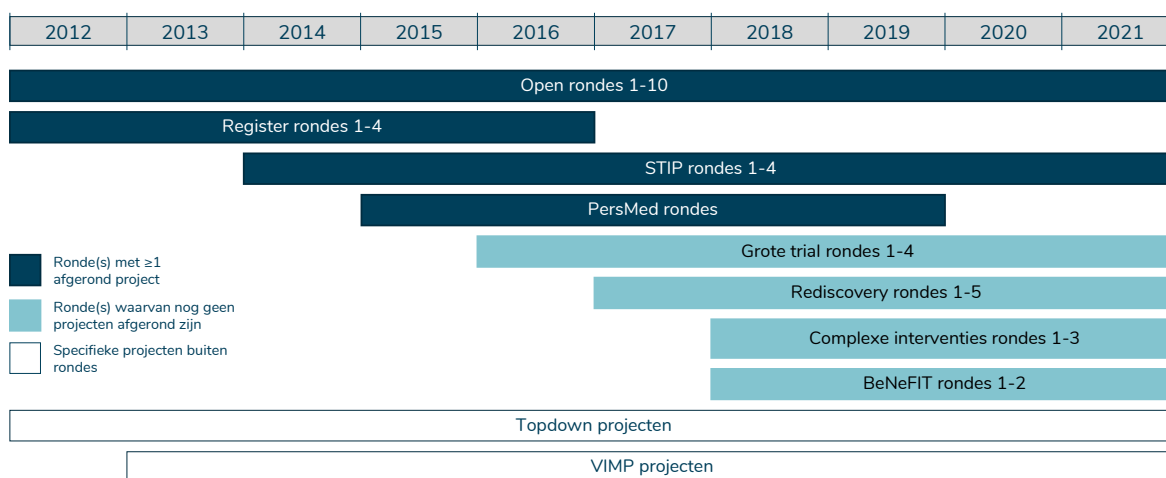
2.1 GGG bestaat uit open en gerichte subsidierondes

In 2012 startte GGG met de eerste open ronde. Het programma komt onder andere voort uit het oudere deelprogramma Doelmatigheidsonderzoek Farmacotherapie (DO Farmaco) van ZonMw. Na deze eerste open ronde zijn tot eind 2021 enkele tientallen rondes gevolgd, zowel open als gerichte rondes (Figuur 1):

- **Open Ronde.** Breed opgezette rondes gericht op relevante vragen uit de praktijk naar hoe geneesmiddelen (kosten)effectiever ingezet kunnen worden. Daarnaast kunnen geneesmiddelen worden onderzocht voor groepen waar farmaceutische bedrijven geen of beperkt onderzoek naar doen. Uitkomsten moeten direct vertaalbaar zijn naar de praktijk.
- **Register.** Projecten gericht op het opzetten van duurzame patiëntregistraties die onder meer spiegelinformatie opleveren voor de klinische praktijk en onderzoek faciliteren.
- **STIP.** 'Stimulering Toepassing in de Praktijk' betreft implementatieprojecten die toegankelijkheid en toepassing van kennis in de praktijk versnellen/verbeteren, met name in de eerste lijn.
- **Personalised Medicine** ('PersMed'). Projecten gericht op onderzoek en implementatie van interventies binnen gepersonaliseerde farmaceutische zorg.
- **Grote Trials.** Grote multicenter studies die op hoog bewijsniveau uitsluitsel geven over een doelmatigheidsprobleem en direct implementeerbare opbrengsten leveren.
- **Rediscovery.** Gericht op het onderzoek naar nieuwe indicaties voor bestaande medicijnen.
- **Complexe Interventies.** Projecten gericht op interventies die uit meerdere, op elkaar inwerkende onderdelen bestaan, zoals bij de thema's polyfarmacie of therapietrouw.

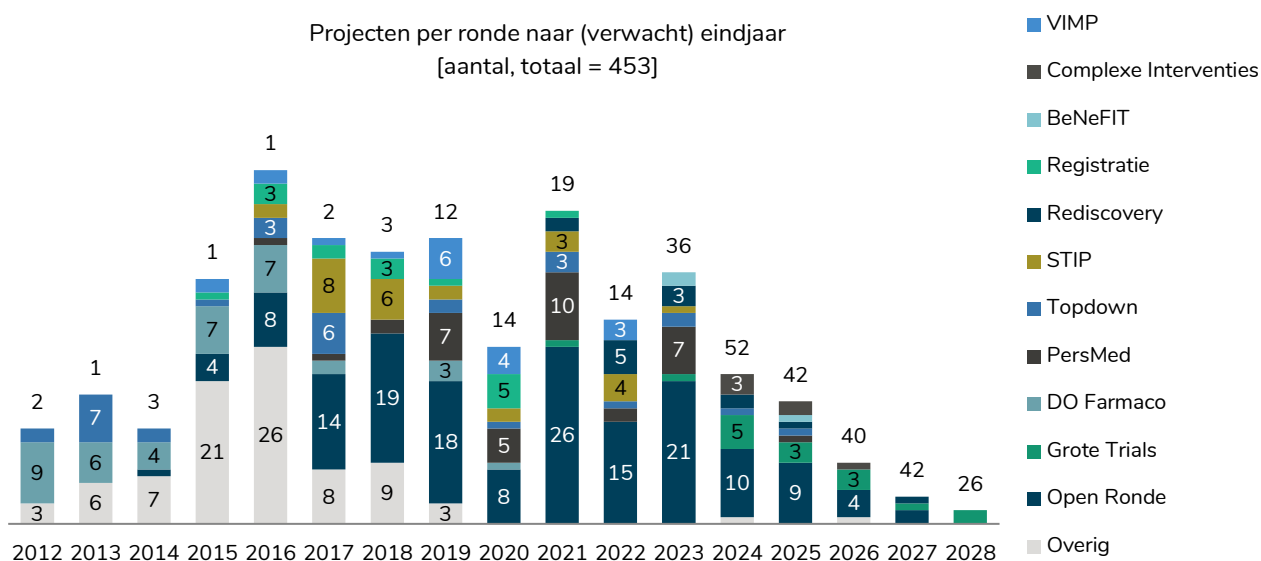
- **BeNeFIT.** ‘Belgium-Netherlands Funding of International Trials’, een samenwerkingsverband met het Belgische Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Het betreft vergelijkende, praktijkgerichte klinische multicenter studies die zowel in Nederlandse als Belgische centra worden uitgevoerd.

Het inrichten van specifieke rondes kwam voort uit de overtuiging dat een deel van de relevante onderzoeksideeën niet goed genoeg tot hun recht kwamen in de grote open rondes. Naast deze specifieke rondes subsidieert GGG ‘top-down projecten’ (onderzoeken die als doel hebben antwoord te geven op specifieke beleidsvragen) zoals de SONIA-studie (zie ook Tekstbox 2) en projecten gericht op verspreiding en implementatie van eerdere GGG-projecten (VIMP’s).



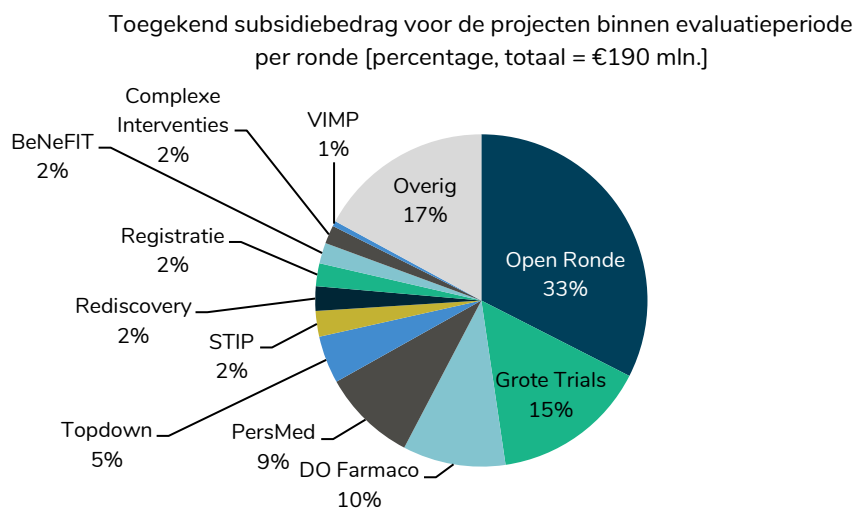
Figuur 1. Sinds de eerste ronde in 2012 is GGG tientallen subsidierondes gestart. Naast de open rondes zijn hier steeds meer gerichte rondes bijgekomen. Daarnaast kent GGG vraag-gestuurde ‘top-down projecten’ en kent het ‘verspreidings- en implementatie-impulsen’ (VIMP) toe aan geselecteerde eerdere projecten.

Voor deze evaluatie ontvingen we van GGG informatie over 478 gesubsidieerde projecten. Daarvan zijn 25 projecten afgerond vóór 2012, het startjaar van GGG. Dit betreft onderzoeken uit DO Farmaco die aan GGG zijn overgedragen ter monitoring. Voor een zuivere focus op de gekozen evaluatieperiode van 2012-2021, nemen we deze oudere projecten niet mee in deze evaluatie en betrekken we in totaal 453 projecten (Figuur 2).



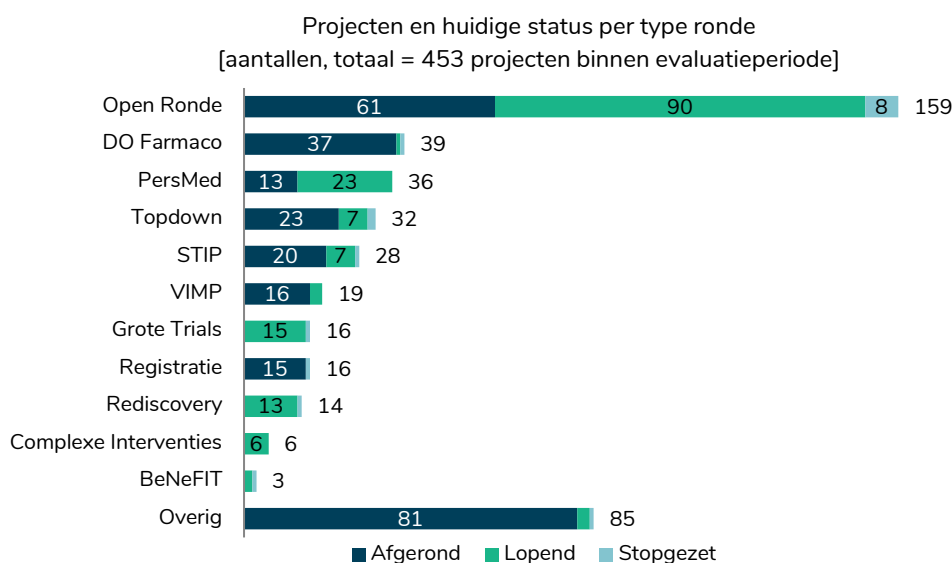
Figuur 2. Bij het GGG-programma horen 453 projecten met een eindjaar vanaf 2012, het startjaar van GGG. Deze 453 projecten worden meegenomen in de evaluatie. Onder 'overige projecten' vallen met name projecten die bij de start van GGG ter monitoring zijn overgedragen vanuit andere programma's.

Aan de 453 projecten die we in de evaluatie betrekken is circa €190 miljoen subsidiegeld toegekend. Een derde hiervan is toegekend aan de projecten in de Open Rondes (Figuur 3). Ondanks dat er slechts 16 projecten gestart zijn in de Grote Trials-rondes, is hier 15% van het totale subsidiegeld aan toegekend. Samen met de projecten in DO Farmaco en de PersMed projecten zijn de Open Rondes en Grote Trials verantwoordelijk voor circa twee derde van het toegekende budget.



Figuur 3. Twee derde van het toegekende budget gaat naar projecten binnen de Open Rondes, Grote Trials, DO Farmaco en PersMed rondes.

Aangezien de gesubsidieerde onderzoeken bijna altijd jaren lopen, zijn veel projecten nog niet afgerond. Van vier type rondes – Grote Trials, Rediscovery, Complexe Interventies en BeNeFIT – zijn alle projecten nog lopend (Figuur 4).



Figuur 4. De meeste projecten zijn vanuit de open rondes gefinancierd. Van vier typen rondes - Grote Trials, Rediscovery, Complexe Interventie en BeNeFIT - zijn nog geen projecten afgerond.

In deze evaluatie gaan we voor het in kaart brengen van de opbrengsten (Hoofdstuk 4) en het rendement (Hoofdstuk 5) uit van de 243 projecten die tussen 2012-2021 afgerond zijn.² Alleen voor deze projecten is hierover voldoende informatie beschikbaar. Daarnaast stippen we enkele lopende projecten aan in de vorm van een korte kwalitatieve beschrijving in een tekstbox.

2.2 GGG-raad geeft sturing, beoordeling subsidieaanvragen gebeurt door programmacommissies

Om het programma goed uit te kunnen voeren, zijn naast het GGG-team van ZonMw ook een GGG-raad en programmacommissies betrokken. De GGG-raad bestaat uit een onafhankelijk voorzitter en afgevaardigden van branche- en beroepsverenigingen die betrokken zijn bij geneesmiddelen – verenigingen van patiënten, voorschrijvers, zorgverleners, apothekers, farmaceuten en zorgverzekeraars. Daarnaast nemen de voorzitters van de programmacommissies deel aan de raadsvergaderingen. Het ministerie van VWS en het ZonMw-bestuur zijn waarnemers in de raad. De rol van de GGG-raad is om maatschappelijke sturing te geven, onderzoeksthema's voor te stellen en voor verbinding met het geneesmiddelenveld te zorgen.

Per deelprogramma en per subsidieronde stelt GGG een brede programmacommissie samen om subsidieaanvragen te beoordelen. GGG benoemt de commissieleden op basis van relevante expertise en de leden nemen op persoonlijke titel deel. Bij de beoordeling van subsidieaanvragen zijn daarnaast onafhankelijke externe referenten en patiënten(vertegenwoordigers) betrokken.

² Naast deze 243 projecten zijn er in de evaluatieperiode nog circa 20 andere projecten afgerond. Deze, waaronder patiëntenparticipatie-projecten, zijn dusdanig andersoortig of onvolledig gearcheveerd dat we ze niet mee kunnen nemen in de beschrijvingen van opbrengsten (Hoofdstuk 4) en rendement (Hoofdstuk 5).

2.3 Naast subsidierondes voert GGG andere activiteiten uit om haar doelen te bereiken

De belangrijkste activiteit van GGG is het subsidiëren van wetenschappelijk- en praktijkonderzoek om zo effectiever, veiliger en doelmatiger gebruik van geneesmiddelen te bevorderen. Daarnaast voert GGG ook andere activiteiten uit om de gestelde doelen te bereiken. Concrete activiteiten hierbinnen zijn onder meer het jaarlijkse GGG-congres, een nieuwsbrief, themawebinars en informatiebijeenkomsten (zie §3.2.2 voor meer informatie over deze bijeenkomsten).

Het GGG-congres vindt sinds 2013 plaats en heeft een jaarlijks wisselend programma van actuele onderwerpen in het veld van geneesmiddelenonderzoek. Het congres is gericht op het hele veld van geneesmiddelen en onderzoek, inclusief de onderzoekers die door GGG gesubsidieerde projecten uitvoeren. Deelnemers zijn naast onderzoekers veelal voorschrijvers, apothekers, beleidsmedewerkers, zorgverzekeraars en farmaceuten. Om voor dit hele veld relevant te zijn, stelt GGG het congresprogramma sinds vier jaar in samenwerking met het IVM, Lareb, CBG, ZiN en Ge-Bu³ samen.

GGG verzendt sinds 2012 maandelijks een nieuwsbrief. Deze bevat updates over subsidierondes, lopende en afgeronde projecten en ander relevant nieuws over geneesmiddelenonderzoek. Op de ZonMw-website is een archief te raadplegen met alle nieuwsbrieven sinds 2016. Het aantal abonnees op de nieuwsbrief is de afgelopen vijf jaar ruim verdubbeld tot >5.000 abonnees.

GGG organiseert sinds 2020 themawebinars.⁴ De webinars gaan over onderwerpen die interessant zijn bij het opstellen van een subsidieaanvraag en bij het uitwisselen van kennis en ervaring over inclusie en andere geleerde lessen. Denk aan het uitvoeren van een project en het implementeren van de resultaten tijdens en na afloop van een project. GGG is gestart met de themawebinars omdat er door de coronapandemie geen fysieke bijeenkomsten mogelijk waren. De toekomst en het format van de themawebinars worden op dit moment besproken.

³ Instituut Verantwoord Medicijngebruik, Bijwerkingencentrum Lareb, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Zorginstituut Nederland, Geneesmiddelenbulletin.

⁴ Themawebinars die hebben plaatsgevonden zijn: Inclusie voorop!, De perfecte subsidieaanvraag (bestaat niet) en Implementeren van start tot finish - #hoedan?

3 Positionering en procesbegeleiding

Het GGG-programma heeft een zeer belangrijke plaats in het onderzoek naar bestaande geneesmiddelen (§3.1). GGG zet zich met hart en ziel in voor zorgvuldige processen en biedt onderzoekers daarbij veel ondersteuning. Ook speelt GGG proactief in op behoeftes van het onderzoeksveld (§3.2). Wel bestaat de indruk dat de tijd van betrokkenen effectiever besteed kan worden. Het GGG-team zelf verspilt bijvoorbeeld veel tijd door ondermaatse ICT-infrastructuur bij ZonMw (§3.3). Het programma als geheel kan ook effectiever opereren als het nog meer fungeert als schakel in een systeem gericht op beter gebruik van geneesmiddelen (§3.4).

3.1 GGG heeft een zeer belangrijke plaats in onderzoek naar bestaande geneesmiddelen

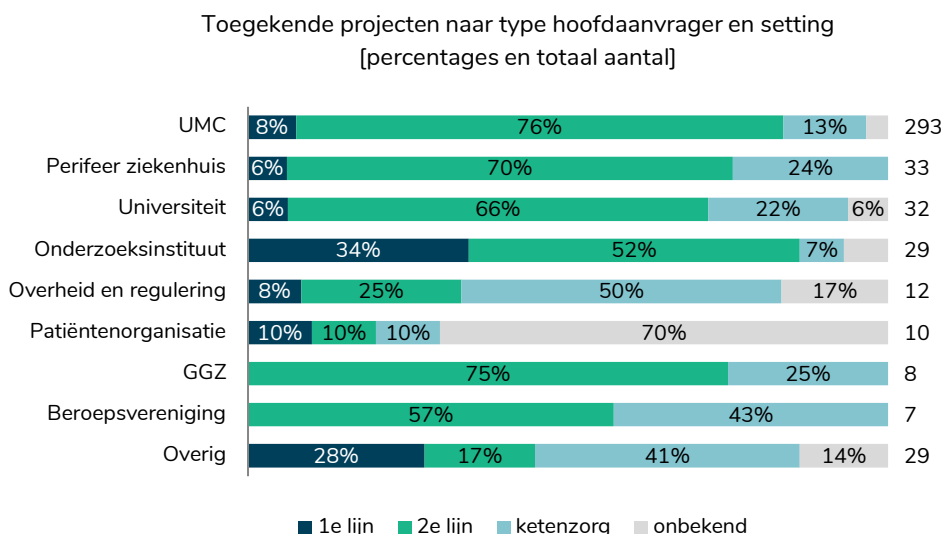
3.1.1 GGG subsidieert onderzoek in een breed scala van specialismes

Er is brede belangstelling voor GGG-subsidies. Aanvragers komen niet alleen uit de medisch specialistische zorg, maar ook huisartsgeneeskunde, ouderenzorg en openbare farmacie. Gedurende de evaluatieperiode ontvingen de specialismes psychiatrie, infectieziekten/MMB, MDL en medische oncologie voor het hoogste aantal projecten subsidie (Figuur 5). Deze projecten worden zowel in de setting van ziekenhuizen als de geestelijke gezondheidszorg uitgevoerd.



Figuur 5. GGG subsidieert onderzoek in een breed scala van specialismes.

De hoofdaanvragers zijn meestal werkzaam bij umc's. Zij vragen echter naast subsidies voor projecten in de tweede lijn, ook subsidie aan voor projecten in de eerste lijn of ketenzorgprojecten (Figuur 6). Veel projecten worden overigens gedaan in samenwerkingsverbanden.



Figuur 6. De aanvragers zijn meestal werkzaam bij umc's. Zij vragen echter naast subsidies voor projecten in de tweede lijn, ook subsidie aan voor projecten in de eerste lijn of ketenzorgprojecten. Perifere ziekenhuizen zijn voornamelijk STZ-ziekenhuizen.

3.1.2 GGG is vaak een zeer belangrijke en soms de enige bron van financiering

Uit alle gevoerde interviews blijkt dat GGG een erg belangrijke bron van subsidie is voor onderzoek naar bestaande geneesmiddelen. Er zijn naast GGG weliswaar andere mogelijkheden voor financiering, maar deze zijn slechts geschikt voor een deel van de onderzoeksvragen:

- Gezondheidsfondsen, zoals KWF, de Hersenstichting, de Hartstichting, ReumaNederland en het Longfonds. Vaak zijn gezondheidsfondsen echter op zoek naar meer 'spraakmakend' onderzoek dan onderzoek naar het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen. Overigens organiseerde GGG verschillende gerichte subsidierondes samen met gezondheidsfondsen: PersMed oncologie met KWF (en zorgverzekeraar Zilveren Kruis), PersMed reuma met ReumaNederland en meerdere rondes met de Hartstichting.
- Programma's zoals Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) en Treatmeds. De scope van deze programma's is smaller en het beschikbare subsidiebudget is kleiner. ZE&GG subsidieert zorgevaluatie onderzoek, dat wil zeggen onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van bestaande zorg, welke gericht is op een juiste plaatsbepaling van interventies. ZE&GG richt zich specifiek op de medisch specialistische zorg. Treatmeds financiert sinds 2021 onderzoeken met als doel besparingen op kosten van (dure) geneesmiddelen te bewerkstelligen. Het wordt gefinancierd door de zorgverzekeraars. Treatmeds heeft drie aandachtsgebieden: doelmatigheidsstudies, companion diagnostics en low cost alternatives.
- Europese subsidies. Het aanvragen van een Europese subsidie is omslachtig omdat het samen met andere Europese landen moet gebeuren. Ook de uitvoering van Europees onderzoek is om die reden erg arbeidsintensief.

- (Co-)financiering vanuit de farmaceutische industrie. Dit kan een mogelijkheid zijn, vooral daar waar het gaat om effectievere en veiligere inzet. Onderzoek naar doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen is niet altijd in het belang van de fabrikant en deze is daardoor wellicht minder geneigd om dergelijk onderzoek te financieren.
- Andere bronnen van financiering zijn daarnaast nog individuele zorgverzekeraars, het Zorginstituut (ZiN), het ministerie van VWS, de KNMP of onderzoeksfondsen binnen ziekenhuizen. Deze partijen verstrekken vaak meer ad hoc subsidies voor onderzoek naar bestaande geneesmiddelen. Bovendien is de beschikbare subsidie per project – zeker bij onderzoeksfondsen van ziekenhuizen – vaak een stuk kleiner.

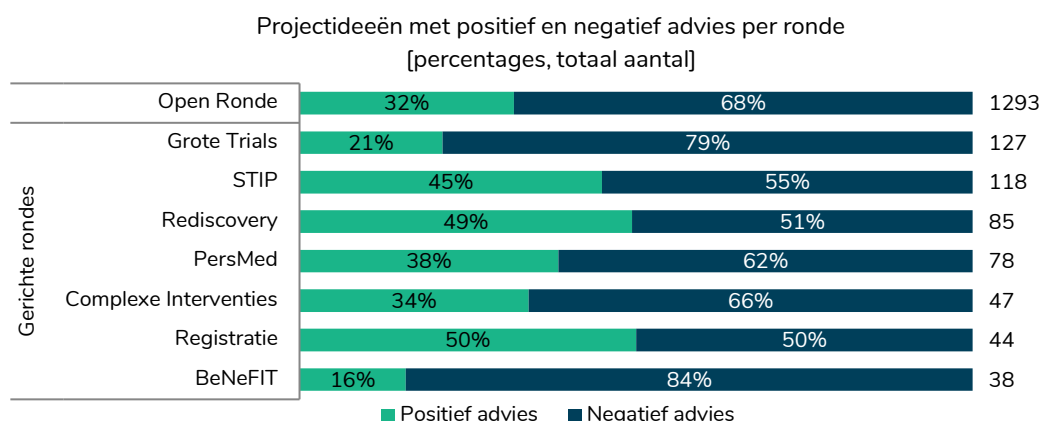
Voor sommige onderzoeksgebieden geldt dat gerichte GGG-rondes vrijwel de enige subsidiemogelijkheden bieden:

- Onderzoeken naar therapietrouw of andere onderzoeken naar de organisatie van zorg rondom de inzet van geneesmiddelen. Deze passen binnen de STIP-rondes.
- Onderzoeken naar multifactoriële interventies, waarbij verschillende disciplines/zorgverleners betrokken zijn. Deze onderzoeken biedt GGG vanaf 2018 een plek met de rondes Complexe Interventies.
- Zogenaamde head-to-head onderzoeken, waarbij bijvoorbeeld een goedkoper alternatief vergeleken wordt met een bestaand duurder geneesmiddel. Dit soort onderzoeken kunnen sinds 2016 vanuit de Grote Trials en Open Rondes gesubsidieerd worden.

3.1.3 Van de honoreerbare aanvragen in de open rondes kan maar circa de helft daadwerkelijk gehonoreerd worden

De brede en grote belangstelling voor GGG resulteerde over 2012-2021 in gemiddeld circa 130 projectideeën per Open Ronde (die jaarlijks wordt opengesteld). Voor de gerichte GGG-rondes zoals Grote Trials, Rediscovery en Complexe Interventies ligt het gemiddeld aantal projectideeën per ronde met 25 een stuk lager, wat verklaarbaar is door de specifiekere kaders voor deze rondes.

De programmacommissies beoordelen in welke mate de projectideeën voldoen aan de relevantiecriteria en kijken globaal naar de kwaliteit van de onderzoeksopzet. Op basis hiervan en het advies van patiëntenpanels van Patiëntenfederatie Nederland (PFN), geven ze aanvragers een positief of negatief advies om een subsidieaanvraag in te dienen. Dit leidde er over 2012-2021 toe dat circa een derde van projectideeën werd uitgewerkt tot een subsidieaanvraag in de Open Rondes (Figuur 7). Bij de gerichte rondes verschilt dit percentage sterk per type ronde en ligt het tussen de 16% (BeNeFIT) en 50% (Registratie).

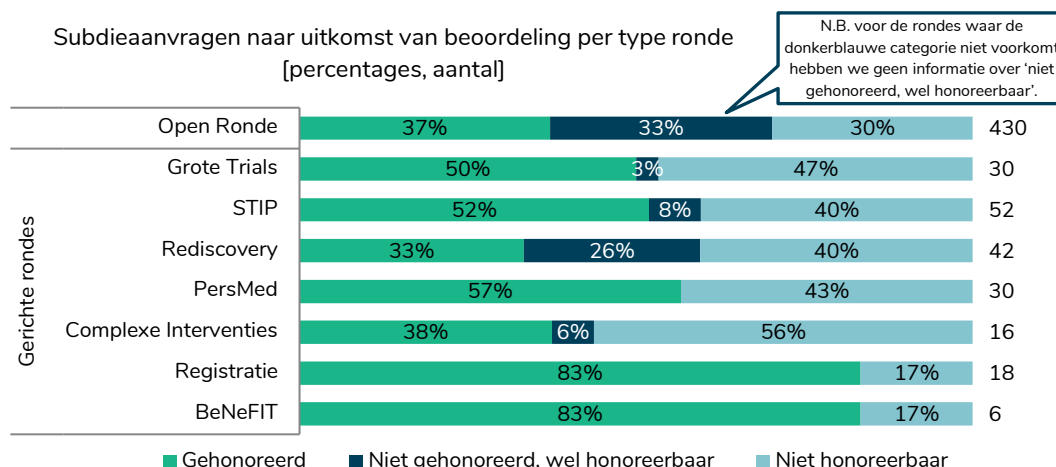


Figuur 7. Een derde van de projectideeën in de open rondes krijgt het advies om een subsidieaanvraag uit te werken. Bij de gerichte rondes verschilt dit percentage sterk per type ronde.

Externe referenten beoordelen in welke mate de subsidieaanvragen voldoen aan de criteria op de gebieden kwaliteit en relevantie.⁵ Aanvragers schrijven een reactie op deze referentenbeoordelingen. De programmacommissies stellen het kwaliteitsoordeel vast op basis van de subsidieaanvraag, referentenbeoordelingen en het wederhoor. Zij stellen ook het eindoordeel over de relevantie van de subsidieaanvraag vast.

Over 2012-2021 honoreerde ZonMw ruim een derde van de uitgewerkte subsidieaanvragen in de Open Rondes (Figuur 8). In de gerichte rondes varieerde dit percentage fors per type ronde van 33% voor Rediscovery tot 83% in Registratie en BeNeFIT. Wanneer er meer honoreerbare aanvragen zijn dan binnen het subsidiebudget past, prioriteren de commissies deze aanvragen. Voor de Open Rondes, Rediscovery, Complexe Interventies, Grote Trials en STIP-rondes, hebben we informatie over subsidieaanvragen die wel honoreerbaar waren, maar uiteindelijk niet zijn gehonoreerd. Vooral in de Open Rondes, maar ook in de Rediscovery-rondes, gaat het om een aanzienlijk deel. Van de honoreerbare aanvragen in de Open Rondes kan maar circa de helft daadwerkelijk gehonoreerd worden. De andere helft voldeed dus wel aan de relevantie en kwaliteitscriteria, maar kon vanwege ontoereikende subsidiebudgetten niet worden toegekend. Dit is een aanwijzing dat de meerwaarde van GGG groter zou kunnen zijn wanneer het subsidiebudget verruimd zou worden.

⁵ Een honoreerbare aanvraag moet minstens 'goed' scoren op kwaliteit en 'relevant' op relevantie.



Figuur 8. Ruim een derde van de subsidieaanvragen in de Open Rondes is gehonoreerd over 2012-2021. Van de honoreerbare aanvragen in de Open Rondes kan maar circa de helft gehonoreerd worden. N.B. voor de rondes waar de donkerblauwe categorie niet voorkomt hebben we geen informatie over 'niet gehonoreerd, wel honoreerbaar'.

3.2 GGG zet zich met hart en ziel in voor zorgvuldige processen en staat daarbij continu open voor verbetering

3.2.1 Programma-uitvoering van GGG werkt als geoliede machine

Geïnterviewden geven aan dat het GGG-team het programma zeer zorgvuldig uitvoert. Het team faciliteert de programmacommissies zo goed mogelijk. De vergaderstukken bereiken hen en andere betrokkenen vrijwel altijd op tijd en zijn helder. De procedures worden systematisch doorlopen. Daarbij let het team ook nadrukkelijk op de juridische aspecten. Tijdens de looptijd van de gesubsidieerde projecten is de begeleiding van onderzoekers door ZonMw consciëntieus en nauwgezet.

Ook de betrokkenheid van patiënten tijdens de beoordeling is de afgelopen jaren naar tevredenheid versterkt. Panels van de PFN beoordelen aanvragen op relevantie en haalbaarheid vanuit het patiëntenperspectief, en de betrokkenheid van een patiëntenorganisatie of ervaringsdeskundigen bij de opzet en uitvoering van het onderzoek. Aanbevelingen vanuit de patiëntenpanels worden meegegeven aan de projectgroepen bij een positief advies tot uitwerken van het projectidee naar een subsidieaanvraag.

3.2.2 GGG-team biedt onderzoekers veel ondersteuning aan

Het GGG-team is zich ervan bewust dat het voor veel onderzoekers een uitdaging is om een goede subsidieaanvraag in te dienen, waarbij zij vooral de methodologische aspecten lastig vinden. Dit bleek ook uit de vorige evaluatie⁶ in 2017. Daarnaast ervaren onderzoekers in de uitvoering van de projecten uitdagingen, vooral bij de inclusie van patiënten.

⁶De evaluatie in 2017 bevatte onder meer acht aanbevelingen voor het GGG-programma. Het GGG-team heeft sindsdien aan deze aanbevelingen gewerkt. Zie Bijlage 4 voor een overzicht van deze aanbevelingen en van passages uit dit rapport waar de onderwerpen van deze aanbevelingen terugkomen.

Om de onderzoekers hierbij te faciliteren organiseert het GGG-team verschillende bijeenkomsten:

- Jaarlijkse informatiebijeenkomsten voor (potentiële) aanvragers in de dan actuele GGG-subsidierondes. Tijdens deze bijeenkomsten komen tips en tricks aan de orde voor het schrijven van een subsidieaanvraag. Naast fysieke bijeenkomsten, heeft GGG filmpjes opgenomen met aanvullende informatie over (patiënten)participatie, implementatie en de do's en don'ts bij een subsidieaanvraag. Deze zijn te bekijken via de ZonMw-website.
- Strengthening workshops in de Grote Trials en BeNeFIT rondes voor aanvragers met een positief advies tot uitwerken van de subsidieaanvraag. Deze workshops hebben als doel om onderling informatie en advies uit te wisselen op onderwerpen zoals patiënteninclusie, de opzet van multicenter onderzoek in binnen- en buitenland, METC-aanvragen, etc.
- Incidentele projectleidersbijeenkomsten voor Personalised Medicine en/of Rediscovery gedurende de looptijd van de rondes.

Daarnaast heeft GGG specifieke begeleiding georganiseerd en gefinancierd voor de projecten binnen STIP en Complexe Interventies:

- De STIP-therapietrouwproeftuinen worden door het Make-It consortium begeleid (zie Tekstbox 1). Dit consortium is een samenwerkingsverband van experts op het gebied van therapietrouw, gedragsverandering en implementatie. Het consortium ontwikkelt daarnaast instrumentarium en evalueert samen met de projectleiders de proeftuinen.
- Projecten gefinancierd in de complexe interventie rondes worden begeleid door een begeleidingsgroep, bestaande uit een aantal commissieleden. De mate van ondersteuning door deze begeleidingsgroepen op methodologie moet echter nog geëvalueerd worden. Bovendien gaat het alleen om begeleiding van al gehonoreerde projecten.

In 2020 startten binnen STIP vier **proeftuinen die therapietrouw** onder thuiswonende patiënten willen verbeteren. Dit gebeurt door bewezen effectieve interventies te implementeren in de dagelijkse praktijk. Een samenwerkingsverband van experts op het gebied van therapietrouw, het **Make-It consortium**, begeleidt de proeftuinen hierbij. De vier proeftuinen hebben elk een ander focusgebied en andere interventies die ze implementeren. Denk hierbij aan begrijpelijke instructies op medicijn etiketten, begeleiding bij overgang van de tweede- naar de eerste lijn, sterker multidisciplinair werken en jaargesprekken bij patiënten die gebruik maken van een herhaalservice. Naast de directe doelen dienen de ervaringen van deze proeftuinen als lessen voor anderen om dezelfde interventies te implementeren. Hiervoor publiceert het consortium na afloop een roadmap met de belangrijkste conclusies en aanbevelingen.

Tekstbox 1. Vier proeftuinen die therapietrouw onder thuiswonende patiënten willen verbeteren worden begeleid door het Make-It consortium, een samenwerkingsverband van experts.

Ondanks de inspanningen van GGG, geven meerdere geïnterviewde onderzoekers en commissieleden aan dat meer methodologische ondersteuning gewenst is. Een vaker genoemd voorbeeld is de methodologische ondersteuning voor aanvragers van polyfarmacie-projecten. De rol die ZonMw hierin moet spelen ten opzichte van de eigen organisatie/sector is daarbij een punt

van discussie.⁷ Het opbouwen van een goede onderzoeksinfrastructuur en de financiering daarvan zien geïnterviewden vaak niet als verantwoordelijkheid van GGG.

3.2.3 GGG speelt proactief in op wensen en behoeftes van onderzoeksveld

Uit de interviews en deskresearch blijkt dat GGG proactief inspeelt op de wensen en behoeftes van het onderzoeksveld. Dit geldt zowel voor het GGG-team als voor de GGG-raad.

Het GGG-programma startte in 2012 met enkel de open ronde, waarin subsidie voor projecten op het gebied van goed gebruik van bestaande geneesmiddelen bottom-up konden worden aangevraagd. Gedurende de looptijd van het programma heeft GGG meer differentiatie aangebracht in de rondes om zo onderzoek in de gehele farmacotherapeutische zorgketen en voor veel verschillende doelgroepen te kunnen subsidiëren. De GGG-raad heeft daarbij een sturende rol gespeeld. Er zijn nieuwe subsidierondes opgezet en een aantal bestaande rondes hebben een andere invulling gekregen, waaronder:

- **Grote Trials.** Projectvoorstellen met een groot budget (>€1 miljoen) aten een substantieel deel van het budget van de open rondes op, waardoor ZonMw een kleiner aantal projecten kon honoreren. Daarnaast vereisen dit soort grote, multicenter trials andere randvoorwaarden voor financiering. Om deze redenen is GGG de gerichte ronde Grote Trials gestart in 2016. Vanuit de BeNeFIT-rondes worden grote trials gefinancierd die zowel in Nederland als België lopen.
- **Rediscovery.** Projectvoorstellen gericht op een nieuwe toepassing van een bestaand geneesmiddel hadden in de open ronde minder kans van slagen door de randvoorwaarde en het beoordelingscriterium 'implementeerbaarheid'. Dit onderzoek betreft vaak de vroegere fases in het geneesmiddelenonderzoek. Het GGG-programma zag dat deze drug rediscovery-projecten juist veel maatschappelijke meerwaarde bieden en er nauwelijks andere bronnen voor financiering zijn. Om deze redenen is GGG in 2016 met aparte Rediscovery-rondes gestart. Ondanks de uitdagingen die daarbij ervaren zijn – bijvoorbeeld omtrent inhoud van callteksten en het vervolg na afronding van het onderzoek – blijft GGG zich hard maken voor dit onderwerp.
- **STIP.** GGG signaleerde dat er onvoldoende mogelijkheden waren om projecten te subsidiëren die gericht zijn op het toegankelijk maken en toepassen van kennis in de praktijk, praktijkverbeterprojecten of verbetering van de organisatie en/of kwaliteit van de farmacotherapeutische zorg, met name in de eerste lijn. Hiervoor richtte GGG vanaf 2015 de STIP-rondes in. Toen uit de evaluatie in 2017 bleek dat projecten op het gebied van therapietrouw ondervertegenwoordigd waren, richtte GGG STIP-ronde 4 in 2018 volledig in op therapietrouw voor aanvragers uit de praktijk (apothekers, huisartsen). Voor hen stelde GGG het Make-It consortium in om hen methodologisch te ondersteunen (zie §3.2.2).
- **Complexe Interventies.** De ondervertegenwoordiging van therapietrouw en ook polyfarmacie, die bleek uit de evaluatie in 2017, was ook de reden om apart budget voor

⁷ het Interfacultair overleg Huisartsgeneeskunde Research (IOHR) werkt bijvoorbeeld aan een infrastructuur voor het uitvoeren geneesmiddelenonderzoek in de eerste lijn.

onderzoek naar ‘complexe interventies’ te alloceren in 2018.⁸ Dit budget is bestemd voor projecten die niet alleen methodologisch complex kunnen zijn, maar waarbij ook complexiteit ontstaat omdat de interventie uit meerdere op elkaar ingrijpende componenten in de eerste en tweede lijn bestaat. In 2020 opende de eerste aparte ronde voor complexe interventies.

- **Implementatie.** GGG subsidieert sinds 2013 implementatieprojecten. Door de blijvende noodzaak voor meer aandacht voor implementatie van projectresultaten, stelde GGG in 2021 een nieuwe ronde ‘Implementatie en opschaling van GGG-projectresultaten’ open. Deze subsidieronde heeft als doel kennis uit afgeronde GGG-projecten verder te brengen met als doel structurele inbedding in de praktijk.

Op dit moment werkt GGG aan additionele gerichte rondes zoals:

- Een ronde voor registratiegebaseerd onderzoek, waarin onderzoeksvorstellen moeten voortkomen vanuit de eerder door GGG gefinancierde registraties.
- Een nieuwe ronde Personalised Medicine.

Tijdens de interviews vroegen we naar trends waar GGG in de komende jaren ruimte voor zou moeten bieden. Geïnterviewden noemden een veelvoud aan onderwerpen, vaak dichtbij het eigen interessegebied. Enkele van deze onderwerpen zoals polyfarmacie bij ouderen en onderzoek in de eerstelijns zorg passen in de huidige STIP- en Complexe Interventies-rondes. Andere onderwerpen zoals specifieke onderzoeksmethoden passen beter bij het ZonMw-programma HTA-methodologie. Overige belangrijke genoemde thema’s zijn onder andere personalised medicine (inclusief farmacokinetiek-gestuurd doseren), E-Health (inclusief wearables en kunstmatige intelligentie), diagnostiek en doelmatig gebruik van (dure) geneesmiddelen.

3.3 Tijd van betrokkenen bij GGG lijkt effectiever besteed te kunnen worden

3.3.1 Hoogopgeleid GGG-team besteedt veel tijd aan handmatig informatiebeheer door ondermaatse ICT-infrastructuur

Gedurende het uitvoeren van deze evaluatie blijkt hoe lastig het is voor het GGG-team om de juiste gegevens uit de systemen van ZonMw te halen. De implementatie van een nieuw ICT-systeem AIMS is al enkele jaren onderweg, waardoor informatiebeheerprogramma’s als ProjectNet niet meer doorontwikkeld en minder ondersteund worden.

Het resultaat is dat er veel informatie bijgehouden wordt in aparte Excel-documenten. Dit is ten eerste zeer foutgevoelig en daarnaast is het nauwelijks mogelijk om programma-brede analyses uit te voeren. Het bleek voor het GGG-team daardoor erg arbeidsintensief om volledige gegevens aan te leveren voor beschrijvende statistieken van het programma: de kenmerken van projectideeën, subsidieaanvragen en gehonoreerde projecten. Ook de opbrengsten van afgeronde

⁸ Binnen Open Ronde 8.

projecten bleken erg moeizaam uit de ZonMw-systemen te halen en hebben het GGG- en het SiRM-team daardoor erg veel tijd gekost.

Het is erg zonde dat hoogopgeleide en gemotiveerde medewerkers zoveel tijd kwijt zijn met administratieve werkzaamheden door slecht functionerende ICT. Deze tijd zouden zij veel beter kunnen gebruiken voor bijvoorbeeld:

- **Communicatie.** Uit de interviews blijkt dat zowel betrokkenen bij het programma als andere partijen die belang hebben bij goed gebruik van geneesmiddelen, meer op de hoogte zouden willen zijn van de resultaten van het programma, inclusief een kwantificering van de opbrengsten. Dit draagt ook bij aan bredere implementatie van succesvolle onderzoeksresultaten. GGG heeft de afgelopen jaren al wel ingezet op het verbeteren van de communicatie, maar dit kan nog verder geïntensiveerd worden. GGG publiceert maandelijkse GGG-nieuwsbrieven (>5.000 abonnees) waarin het projecten in de spotlight zet en waarin interviews met projectleiders van afgeronde projecten staan. Het jaarlijkse GGG-congres is ook een belangrijk moment van communicatie.
- **Prioritering van projectideeën.** Meerdere geïnterviewde programmacommissieleden geven aan dat zij regelmatig tijd besteden aan het bespreken van projectideeën die eigenlijk geen kans maken op een positief advies. Zij kunnen zich voorstellen dat het GGG-team voorafgaand aan de vergadering deze voorselectie al meer maakt. Geïnterviewden verschillen van mening over of de 'afgevalen' projectideeën wel of niet nog voorgelegd moeten worden aan de commissie. Een of meerdere commissieleden zouden ook betrokken kunnen zijn bij de voorselectie.
- **Kennis verspreiden en onderzoekers met elkaar verbinden.** Meerdere geïnterviewden geven aan dat de opgedane kennis binnen het GGG-programma en ook binnen andere ZonMw programma's nog beter verspreid zou kunnen worden. Dit kan gaan over hoe een goede projectbegroting op te stellen, over passende methodologieën, kosteneffectiviteitsanalyses, over patiëntenparticipatie tijdens het onderzoek, of over hoe hoge inclusie te behalen. GGG is hier al wel bewust mee bezig. Ze verplichten regelmatig projectgroepen met elkaar samen te werken en bieden mogelijkheden voor vervolgonderzoek aan projecten uit het ZonMw-cluster Fundamenteel Onderzoek of vinden een vervolg voor GGG-projecten in bijvoorbeeld het ZonMw-cluster Geestelijke Gezondheid.
- **Volgen van ontwikkelingen en signaleren van kennislacunes.** Door de belangrijke plek van het GGG-programma in het geneesmiddelenonderzoeksveld, is GGG goed gepositioneerd om relevante ontwikkelingen te volgen en om kennislacunes te signaleren. Dit doet GGG al, maar het team zou er bewust meer tijd aan kunnen besteden. Een voorbeeld van een initiatief dat voortgekomen is uit GGG is "Future Affordable Sustainable Therapies" (FAST). Het GGG-team signaleerde dat er onvoldoende overzicht bestaat over wie op welke terreinen beschikt over kennis, infrastructuur en financieringsmogelijkheden in de waardeketen van geneesmiddelontwikkeling. Het FAST-initiatief gaat dit overzicht bieden.

3.3.2 Maatregelen gericht op verbetering van uitvoering en implementatie leiden regelmatig tot bureaucratie

Gedurende de looptijd van het programma probeert GGG actief in te spelen op feedback vanuit de opdrachtgever, de GGG-raad en uit de vorige evaluatie. Deze feedback gaat veelal over de uitvoering van het subsidieproces en de gesubsidieerde onderzoeken, en over de implementatie van de resultaten van de onderzoeken.

Uit interviews blijkt dat de manier waarop maatregelen die gericht zijn op verbetering een plek krijgen in het proces, regelmatig leiden tot toename van bureaucratie. Voorbeelden hiervan zijn:

- **Letters of support van zorgverzekeraars.** Deze worden gevraagd om vooraf de kans op brede implementatie van positieve onderzoeksresultaten te vergroten. Een geïnterviewde zorgverzekeraar gaf echter aan dat het afgeven van een letter of support vaak zeer weinig waarde heeft maar wel veel tijd en inspanning vraagt. Het heeft daarmee het karakter van een ‘vinkje’ dat gezet moet worden door de subsidieaanvrager. De zorgverzekeraar is niet of nauwelijks betrokken bij de onderzoeksvraag en -opzet en ervaart het schrijven van de letter of support daardoor als onvoldoende nuttig.
- **Het voorkomen van belangenverstrengeling in de programmacommissies.** Naar aanleiding van onderzoek door het radioprogramma Argos en aandacht in het programma Zondag met Lubach in 2017, scherpste ZonMw de Code omgang met persoonlijke belangen aan. Dit heeft geleid tot veel extra papierwerk voor de commissieleden en commissievergaderingen die vaak minder efficiënt verlopen. Dit komt omdat, door de aanscherping van de code, minder continuïteit is in de samenstelling van de commissies. Ook kunnen de commissievergaderingen onrustig zijn doordat commissieleden de vergaderruimte uit moeten lopen wanneer een onderzoek waarbij zij mogelijk belangen hebben besproken wordt. Ondanks dat veel geïnterviewden erkennen dat de aanscherping van de code nodig was, vragen sommigen zich af of er met de nieuwe code niet te veel bureaucratie is gecreëerd.
- **Het betrekken van patiënten tijdens de uitvoering van projecten.** Uit de interviews en ook de evaluatie uit 2017 blijkt dat onderzoekers patiënten tijdens de uitvoering van het onderzoek beter kunnen betrekken. GGG heeft in 2019 op basis van de vorige evaluatie een pilot georganiseerd waarbij voortgangsverslagen werden voorgelegd aan panels van de PFN. Deze pilot heeft echter geen vervolg gekregen omdat deze zoveel tijd en geld kostte dat de meerwaarde voor beide partijen niet opwoog tegen de investeringen. Door onvoldoende duidelijke instructies behandelden de PFN-panelleden de voortgangsverslagen op dezelfde manier als de aanvragen waarover zij normaliter adviseren. Ook was het ingewikkeld dat een aantal panelleden de aanvraag destijds hadden gezien en daarom bepaalde beslissingen ten aanzien van patiëntenparticipatie konden plaatsen, en andere panelleden niet. Enkele geïnterviewden geven aan dat onderzoekers tijdens de uitvoering beter de specifieke patiëntenvereniging kunnen betrekken waar het onderzoek over gaat, en niet de meer algemene panels van PFN. De mate waarin dit nu al gebeurt en de fase van het project waarin dit gebeurt, varieert echter. Een goed voorbeeld is de SONIA-studie (Tekstbox 2).

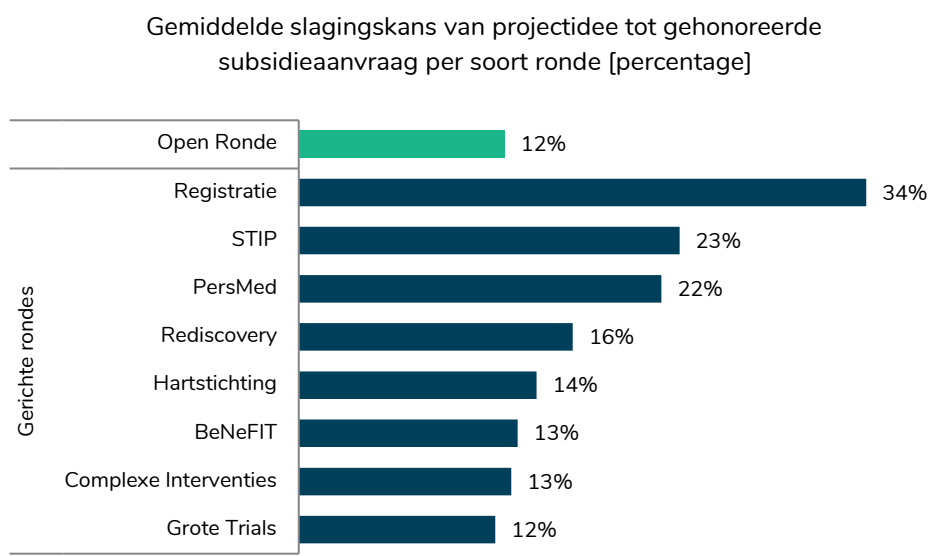
Sinds 2017 loopt de **SONIA-studie**, een onderzoek in meer dan 70 centra naar een nieuwe groep geneesmiddelen die effectief is bij patiënten met uitgezaaide, hormoongevoelige borstkanker. Deze groep geneesmiddelen, CDK4/6-remmers, zijn een toevoeging aan de standaard hormoontherapie. In de SONIA-studie wordt het gebruik van CDK4/6-remmers als start- of als vervolgbehandeling voor deze patiënten vergeleken, met focus op verschillen in effectiviteit, bijwerkingen en kosteneffectiviteit. Indien blijkt dat deze geneesmiddelen net zo effectief zijn als vervolgbehandeling als als startbehandeling, scheelt dit patiënten veel bijwerkingen, zoals verminderde bloedaanmaak en vermoeidheid. Ook zou dat een besparing van circa €60 miljoen per jaar betekenen. De inclusie voor deze studie is recent afgerond. Deze is goed verlopen, mede doordat onderzoekers bewust aan draagvlak bij patiënten en artsen hebben gewerkt door samenwerking met de Borstkanker Vereniging Nederland en de Borstkanker Onderzoek Groep.

Tekstbox 2. De lopende SONIA-studie is een goed voorbeeld van hoe het betrekken van specifieke patiëntenverenigingen bijdraagt aan een soepele uitvoering van het project.

Hoewel het erg goed is dat GGG actief in probeert te spelen op feedback, is de gekozen oplossing soms wat instrumenteel. Een betere aanpak zou kunnen zijn om per project te bekijken welke aandachtspunten voor de uitvoering en implementatie specifiek aandacht behoeven en hierop te sturen in de monitoring.

3.3.3 Gezien het lage slagingspercentage is het de vraag of aanvragers hun tijd effectiever kunnen besteden

De slagingskans van projectidee tot een gehonoreerde subsidieaanvraag is relatief laag (Figuur 9). Voor de open ronde ligt deze op gemiddeld 12%. Dit geldt ook voor de gerichte ronde Grote trials. In de andere gerichte rondes ligt de kans hoger, met gemiddeld 13% voor complexe interventies tot 34% bij de registratie rondes.



Figuur 9. De slagingskans van projectidee tot een gehonoreerde subsidieaanvraag is relatief laag. Voor de Open Rondes ligt deze met gemiddeld 12% het laagst. In de gerichte rondes ligt de slagingskans over het algemeen hoger.

Meerdere geïnterviewden vragen zich af of deze relatief lage slagingskans niet te veel kostbare en schaarse tijd van onderzoekers vraagt.

Enkele geïnterviewden opperen dat een kleiner aantal projectideeën een positief advies voor uitwerken tot een subsidieaanvraag zou moeten krijgen. Projectideeën waarvan de kwaliteit van de onderzoeksopzet laag is, zouden wellicht geen positief advies moeten krijgen, ook al scoren zij wel goed op relevantie. De kans is immers klein dat zij hun onderzoeksopzet voldoende kunnen verbeteren in de subsidieaanvraag. Hierbij geven enkele geïnterviewde afgewezen aanvragers aan dat de aanbevelingen van de commissieleden bij het positieve advies in de projectideefase niet overeenkwamen met het commentaar van de referenten op hun uitgewerkte subsidieaanvraag.

Een kleiner aantal projectideeën laten uitwerken kan ook voorkomen dat er veel honoreerbare projectvoorstellen (in de open rondes) uiteindelijk toch geen subsidie toegekend krijgt (zie §3.1.3). Hierover zeiden enkele afgewezen aanvragers met honoreerbare projectvoorstellen dat de uiteindelijke afwijsredenen zeer gekunsteld over kwamen. Ze gaven aan dat ze liever hadden gehoord dat hun aanvraag gelijk geëindigd was met een aanvraag die de commissie gewoonweg net iets interessanter vond.

3.4 GGG kan effectiever zijn door nog meer te fungeren als schakel in systeem

Een van de oprichters van het GGG-programma beschrijft dat het in 2012 startte als ‘bezemwagen’ voor alle vragen over geneesmiddelen die niet beantwoord zijn tijdens de klinische studies. Geïnterviewden waarderen deze brede scope van het programma en zien er het nut van in. Zeker in het licht van continu veranderende beleidsprioriteiten is een programma waar vrijwel alle onderzoeksvragen omtrent effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen gesteld kunnen worden van belang.

Het brengt echter ook een risico tot fragmentatie met zich mee. De vorige evaluatie in 2017 stipte deze fragmentatie en een risico op gebrek aan samenhang ook aan. Vooral de geïnterviewden van betrokken landelijke organisaties en programma's denken dat GGG aan effectiviteit kan winnen door meer te fungeren als schakel in een systeem van professionals en organisaties die gezamenlijk gericht zijn op beter gebruik van geneesmiddelen. Het gaat hierbij zowel om het effectiever besteden van onderzoeksgeld door de meest maatschappelijk relevante onderzoeken te agenderen, als door het verhogen van inclusie en de kans op brede implementatie. We lichten deze in de subparagrafen hieronder verder toe.

3.4.1 Als schakel in een systeem kan GGG de meest maatschappelijk relevante onderzoeken subsidiëren

In de afgelopen jaren is effectieve en doelmatige inzet van zorg en van (dure) geneesmiddelen steeds hoger op de agenda komen te staan. De toenemende stijging van de zorgkosten heeft ervoor gezorgd dat het onderwerp ook onder professionals bespreekbaar werd en steeds meer aandacht krijgt. Naast de overheidspartijen benadrukken ook beroepsorganisaties zoals de FMS het belang. Daarnaast zijn er landelijke programma's en overleggen opgezet zoals Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG), Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen (GGDG) en het Integraal Pakket aan Maatregelen (IPAM) waarin veldpartijen samenwerken. Ook zorgverzekeraars werken actief aan het thema. Denk aan de zinnige-zorg-trajecten van VGZ.

Bij de inrichting van het programma en in de beoordeling van de projectvoorstellen kan GGG de samenwerking met de veldpartijen die werken aan effectieve en doelmatige inzet van (dure) geneesmiddelen verder versterken.⁹ Daarbij is van belang dat er subsidiebudget beschikbaar is voor de (belangrijkste) kennisvragen die geagendeerd worden in deze programma's:

- Wetenschappelijke verenigingen (wv-en) maken kennisagenda's waarin zij op basis van richtlijnontwikkeling aangeven welke kennisvragen zij zien op hun vakgebied. GGG kan de verbinding met de kennisagenda's verder verbeteren. Aanvragers geven op dit moment wel aan bij GGG of de vraag die zij willen beantwoorden op een kennisagenda staat. Het is echter geen doorslaggevend argument in de beoordeling.
- In het kader van het GGDG-programma is recent een inventarisatie uitgevoerd van gepast-gebruik-interventies in de oncologie, hematologie en chronische ontstekingsziektes. Dit leverde een lijst op van 44 veelbelovende interventies. Deze worden door wv-en getrieerd. Zij bepalen of de interventie direct breder geïmplementeerd kan worden, of dat er verder onderzoek nodig is. Dit onderzoek is in veel gevallen nodig om aanvullend wetenschappelijk bewijs voor de interventie te verzamelen. Ook kan het behulpzaam zijn voor het identificeren van randvoorwaarden voor implementatie. GGG zou een rol kunnen spelen in het subsidiëren van dit onderzoek.
- Het ZiN kan duidingen of adviezen (af)geven over of intramurale geneesmiddelen tot het verzekerde pakket behoren. Het neemt de manier waarop dit gebeurt en de mogelijkheden om van een zogenaamde 'open instroom' te gaan naar een meer gesloten systeem, op dit moment onder de loep. Ze verkennen de mogelijkheid om een geneesmiddel te laten instromen onder de voorwaarde dat er aanvullend bewijs verzameld wordt over de kosteneffectiviteit van het middel. ZonMw en het ZiN bespreken of en welke rol GGG hierin zou kunnen spelen. Ook zorgverzekeraars verkennen een dergelijke verplichting tot aanvullend onderzoek als voorwaarde om een middel verzekerde zorg te laten zijn.

Bij het bepalen of GGG een rol kan spelen in het subsidiëren van bovenstaande kennisvragen, is het belangrijk om de relatief lange doorlooptijd bij GGG in het achterhoofd te houden.

Onderzoeken die snel afgerond moeten zijn passen minder goed bij de zorgvuldige – en daardoor relatief lange – procedures bij GGG. Er zit vaak veel tijd tussen het eerste projectidee en de daadwerkelijke start van een onderzoek. Het gaat bijvoorbeeld om onderzoeken waarvan de onderzoeksvraag voor een nog beperkte duur relevant is. Een voorbeeld uit de evaluatieperiode is een project waarin twee biologicals met elkaar vergeleken werden op effectiviteit. Toen het onderzoek daadwerkelijk kon beginnen, waren er al nieuwe biologicals geïntroduceerd voor dezelfde indicatie met een beter klinisch profiel.

Als schakel in een systeem fungeren betekent overigens niet dat er alleen nog gerichte rondes zijn en de open rondes zouden moeten verdwijnen. Het betekent een balans tussen zogenaamd onderzoeker geïnitieerd – oftewel bottom-up onderzoek – en top-down onderzoek waar de overheid, zorgverzekeraars of bijvoorbeeld wetenschappelijke verenigingen onderzoek agenderen.

⁹ GGG neemt deel aan de klankbordgroep van het GGDG-programma. Het GGG-team heeft samen met de FMS GGG-projecten gekoppeld aan de richtlijnendatabase van de FMS. Hiervan vinden jaarlijkse updates plaats. GGG is betrokken bij de opzet/samenwerking omtrent de inclusie-monitor van ZE&GG.

Eventuele veranderingen in de opdracht van ZonMw en mogelijke budgettaire consequenties daarvan dient VWS als opdrachtgever te bekrachtigen.

3.4.2 De kansen op snelle inclusie en brede implementatie vergroten wanneer GGG als schakel in een systeem fungeert

Betrokken landelijke organisaties en programma's zijn ervan overtuigd dat implementatie van onderzoeksresultaten beter tot stand komt wanneer GGG zich meer dan ze al doen positioneert als schakel in het systeem. Zij observeren dat er geregeld verschil bestaat tussen de individuele kennisbehoefte van onderzoekers die bij GGG projectideeën indienen en werkelijke implementatiebehoefte in de praktijk. Dit staat brede implementatie in de weg doordat het bredere veld in die gevallen weinig urgentie voelt om de uitkomsten van onderzoeken te implementeren.

Voor brede implementatie van onderzoeksresultaten is het daarnaast van belang om voorafgaand aan het onderzoek goed na te gaan welke factoren hiervoor bepalend zijn. Onderdeel daarvan is welke actoren in het systeem bepalen of onderzoeksresultaten wel of niet breed geïmplementeerd worden. Denk hierbij aan:

- **Richtlijnencommissies.** Voor brede implementatie van onderzochte interventies in de praktijk is in het algemeen opname ervan in richtlijnen nodig. Wv-en passen richtlijnen via richtlijnencommissies regelmatig aan. Zij gebruiken de GRADE-methodiek om het bewijs over de interventie te beoordelen. In deze methodiek krijgt ieder niveau van bewijs een score. RCT's krijgen hierbij de hoogste score en zijn daarmee de preferente methode voor het onderzoeken van interventies.¹⁰ Dit is ook de reden waarom de programmacommissies hechten aan onderzoeksmethodes die hoge bewijslast opleveren.
- **Het Zorginstituut.** Het kan voorkomen dat een pakketadvies voor extramurale geneesmiddelen of een duiding voor intramurale geneesmiddelen van het ZiN nodig is voor implementatie van een interventie. Ook het ZiN hanteert de GRADE-methodiek voor het beoordelen van bewijs.
- **Financiers (VWS en zorgverzekeraars).** In sommige gevallen is implementatie van onderzoeksresultaten afhankelijk van de uiteindelijke vergoeding van het betreffende geneesmiddel. Dit speelt bijvoorbeeld een belangrijke rol bij rediscovery-onderzoek. In dit soort onderzoek wordt de effectiviteit en dosisoptimalisatie van bestaande geneesmiddelen bij nieuwe indicaties onderzocht. Het uiteindelijke doel is de registratie van de nieuwe toepassing. Echter, toepassing van een bestaand geneesmiddel bij een nieuwe indicatie leidt vaak automatisch tot een vergelijkbaar vergoedingstarief voor de nieuwe indicatie. Voor bestaande geneesmiddelen die al uit patent zijn betekent dit relatief lage vergoedingstarieven. Voor fabrikanten is rediscovery-onderzoek en de registratie van het geneesmiddel voor de nieuwe indicatie daarmee lastig te financieren. Zij moeten immers intern de investering in dergelijke activiteiten verantwoorden. Dit kan alleen als de fabrikant verwacht dat hij een bepaald rendement op de investering kan behalen. Zie Tekstbox 3 voor het voorbeeld colchicine. De financiële bijdrage en kennis van fabrikanten

¹⁰ Op Europees niveau komt daarbij ook steeds meer interesse voor data uit registraties, bijvoorbeeld via DARWIN-EU (waar het Erasmus MC het coördinatiecentrum voor wordt) en de European Health Dataspace.

is echter wel onontbeerlijk. Rediscovery-onderzoek kost weliswaar een fractie van de ontwikkeling van een nieuw medicijn, maar naast overheidssubsidies zijn vaak nog miljoenen euro's nodig.

Op basis van door GGG en de Hartstichting gesubsidieerd rediscovery-onderzoek blijkt dat **colchicine** – een ontstekingsremmend medicijn dat al heel lang wordt gebruikt voor jicht – hart- en vaatziekten blijkt te voorkomen bij patiënten die ooit een hartinfarct hebben gehad of last hebben van vernauwde kransslagaders. Een lage dosis van het medicijn colchicine verlaagt de kans hierop met 30%. De LoDoCo2 onderzoekers presenteerden deze ontdekking op het congres van de European Society of Cardiology (ESC) in 2020. Ook publiceerden ze erover in The New England Journal of Medicine. Nederlandse fabrikanten co-financierden dit onderzoek. Zij gaven echter aan vervolgonderzoek niet verder te willen financieren als er geen oplossing komt voor de lage vergoeding voor colchine dat al uit patent is.¹¹

Tekstbox 3. Fabrikanten die rediscovery-onderzoek naar colchicine co-financierden zijn terughoudend in het financieren van vervolgonderzoek zolang er geen oplossing komt voor de lage vergoeding van het geneesmiddel.

Het vroegtijdig betrekken van bovenstaande actoren is belangrijk om de kans op brede implementatie te vergroten. Het gaat vooral om de richtlijnencommissies van de wv-en omdat opname van een interventie in de richtlijn bijna altijd een voorwaarde is voor bredere implementatie in de praktijk. Ook helpt vroegtijdig betrekken van de wv-en bij het versnellen van de inclusie van patiënten in het onderzoek. Dit is nu het vaakst voorkomende probleem bij onderzoekers. GGG anticipeert al op het belang van richtlijnen door met de FMS projecten aan de richtlijndatabase van het Kennisinstituut van de FMS te koppelen. Daarnaast is CBG/ZiN al betrokken bij de Rediscovery-ronde van GGG door wetenschappelijk advies te geven aan projectgroepen met een positief advies tot uitwerken van het projectidee, met als doel het onderzoek te laten aansluiten bij latere vergoedings- en/of registratie-eisen.

De GGG-raad kan een nadrukkelijker rol spelen bij het verbinden van het programma met de andere schakels in het systeem. De raadsleden zijn al gevraagd zich op aansluiting bij (de vragen uit) het onderzoeks- en zorgveld te richten. Zij zouden daarnaast een actievere rol kunnen besteden aan het stimuleren van implementatie van onderzoeksresultaten, bijvoorbeeld door onderzoeksresultaten actief te verspreiden onder hun achterban.

¹¹ Naast rediscovery-onderzoeken binnen GGG heeft de European Medicines Agency in 2021 een pilot aangekondigd waarbinnen rediscovery-onderzoek gefinancierd wordt. Zie <https://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-academia>

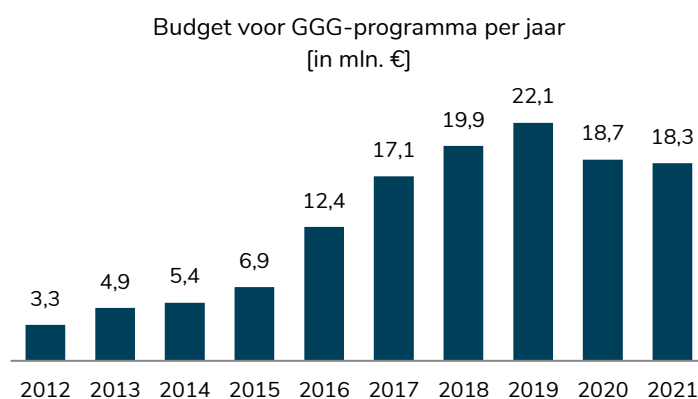
4 Opbrengsten

GGG draagt bij aan een levendig groeiend onderzoeksveld (§4.1). De wetenschappelijke opbrengsten van het programma zijn groot: afgeronde GGG-projecten hebben bijna duizend wetenschappelijk publicaties opgeleverd, vaak in toonaangevende tijdschriften, en circa driekwart van de afgeronde projecten leidde tot vervolgonderzoek (§4.2). Circa een kwart van de onderzoeksresultaten is toegepast in richtlijnen (§4.3). GGG-projecten dragen regelmatig bij aan verbeteringen van de klinische praktijk (§4.4), maar doordat implementatie van onderzoeksresultaten niet altijd plaatsvindt, blijft wel veel potentieel onbenut (§4.5).

4.1 GGG draagt bij aan levendig groeiend onderzoeksveld

De opbrengsten van het GGG-programma zijn ten eerste een optelsom van alle projecten die GGG subsidieert. Op die opbrengsten gaan we de volgende paragrafen in. Het programma draagt daarnaast echter ook in bredere zin bij aan een levendig groeiend onderzoeksveld.

Het subsidiebudget van GGG is na de eerste vier jaar looptijd gestegen waardoor ze meer projecten konden financieren (Figuur 10). Het programma heeft bewustwording gecreëerd en onderzoek naar goed/gepast gebruik van geneesmiddelen een impuls gegeven.



Figuur 10. Het subsidiebudget van GGG is na de eerste vier jaar looptijd gestegen waardoor ze meer projecten konden financieren. In de drie opdrachtbriefen van het ministerie van VWS aan ZonMw voor GGG loopt het jaarlijkse budget steeds eerst op en vervolgens weer af, dit geeft een vertekend 'stagnerend' beeld vanaf 2020. NB. Ook in toekomstige jaren is budget voor het GGG-programma gereserveerd, dit wordt in de figuur niet getoond.

GGG heeft een vliegwieleffect doordat het kruisbestuiving en kennisuitwisseling tussen onderzoekers faciliteert. Bijvoorbeeld tijdens het GGG-congres, de informatiebijeenkomsten en vanuit het Make-It consortium (zie ook §3.2.2). Met de investeringen vanuit GGG is het onderzoeksveld daarmee steeds beter in staat om goed onderzoek naar bestaande geneesmiddelen uit te voeren. Daaraan hebben bijvoorbeeld ook subsidies voor de

registratieprojecten bijgedragen. Zie Tekstbox 4 voor een voorbeeld van de landelijke kwaliteitsregistratie multiple sclerose, welke zowel in de zorgpraktijk als voor onderzoek gebruikt kan worden. De geleerde lessen uit de registratieprojecten zijn behulpzaam geweest voor de verdere ontwikkeling van registers voor geneesmiddelenevaluatie die nu plaatsvindt in het programma Regie Op Registers van het Zorginstituut.

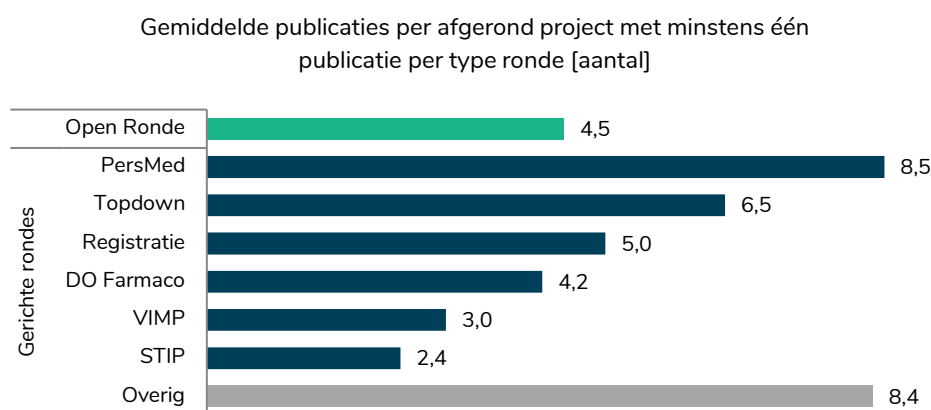
In 2016 startte een GGG-project met als doel om een **landelijke kwaliteitsregistratie bij multiple sclerose (MS)** op te zetten en te implementeren. Deze MS-registratie dient als benchmark voor ziekenhuizen voor de kwaliteit van zorg die zij leveren. Ook werd een specifiek dashboard ontwikkeld waarin artsen inzage krijgen in de status en het ziekteverloop van hun patiënten, inclusief informatie over hoe patiënten de uitkomsten van zorg ervaren (PROM's). Tot slot kan de geaggregeerde informatie uit dit register gebruikt worden voor nieuw wetenschappelijk onderzoek naar MS. In 2020 is dit project afgerond. Inmiddels zijn 65 ziekenhuizen deelnemer. Samen vertegenwoordigen zij 90% van de MS-patiënten. Naar verwachting wordt in 2022 een aanvraag gedaan die ertoe kan leiden dat het MS-register wordt opgenomen in de lijst met kwaliteitsregistraties van het Zorginstituut.

Tekstbox 4. In de landelijke MS-kwaliteitsregistratie nemen 65 ziekenhuizen deel, welke 90% van de MS-patiënten in Nederland behandelen. De registratie kan zowel in de praktijk als voor wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt.

4.2 De wetenschappelijke opbrengsten van GGG zijn groot

4.2.1 Afgeronde GGG-projecten hebben in totaal tot bijna duizend wetenschappelijk publicaties geleid, vaak in toonaangevende tijdschriften

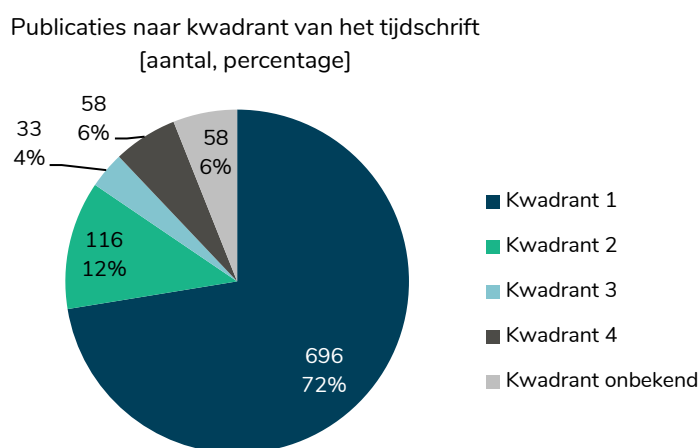
Circa 70% van de gedurende de evaluatieperiode afgeronde projecten heeft ten minste één publicatie opgeleverd.¹² In totaal zijn er ten minste bijna 1.000 wetenschappelijk publicaties bekend. Het gemiddeld aantal publicaties dat bekend is ligt rond de vijf per project. Dit gemiddelde verschilt per ronde (zie Figuur 11).



Figuur 11. Per afgerond project waarvoor publicaties bekend zijn ligt het gemiddeld aantal publicaties rond de vijf. Dit gemiddelde verschilt tussen de GGG-rondes. Bron: SiRM analyse van ProjectNet en een online vragenlijst (respons rate 60%).

¹² Het betreft een onderschatting aangezien niet voor alle projecten de kennisproducten bij ZonMw bekend zijn. De gegevens uit de ZonMw projectadministratie zijn wel aangevuld met de resultaten van de online vragenlijst.

Onderzoekers publiceren hun artikelen vaak in tijdschriften die tot de top 25% (kwadrant 1) van hun vakgebied behoren.¹³ Ruim 70% van de artikelen is verschenen in een tijdschrift dat valt in het eerste kwadrant (Figuur 12). Circa 90% van de projecten publiceerden ten minste één artikel in een tijdschrift dat tot de beste 25% van hun vakgebied behoort.



Figuur 12. Onderzoekers publiceren hun artikelen vaak in tijdschriften die tot de top 25% van hun vakgebied behoren. Ruim 70% van de artikelen is verschenen in een tijdschrift dat valt in kwadrant 1.

Onderzoekers publiceren dus regelmatig in vooraanstaande tijdschriften. Zie ook het voorbeeld in Tekstbox 5 van onderzoek naar behandelingen van actinische keratose, waarover de onderzoeksgroep publiceerde in de *New England Journal of Medicine*.

In 2014 startte een GGG-project met het doel om de vier meest gangbare **behandelingen van actinische keratose (AK)** met elkaar te vergelijken. AK is een verhoorning van de huid door langdurige zonneschade. Het is een veel voorkomende huidaandoening, die kan ontaarden in huidkanker. In Nederland is het aantal nieuwe patiënten met AK ongeveer 160.000 per jaar. Twaalf maanden na behandeling bleek dat 5FU-crème de meest (kosten)effectieve behandeling was. Op basis van deze resultaten is 5FU-crème de eerste keus behandeling voor AK. De onderzoeksgroep publiceerde de resultaten in het artikel 'Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis' in de *New England Journal of Medicine* in 2019.

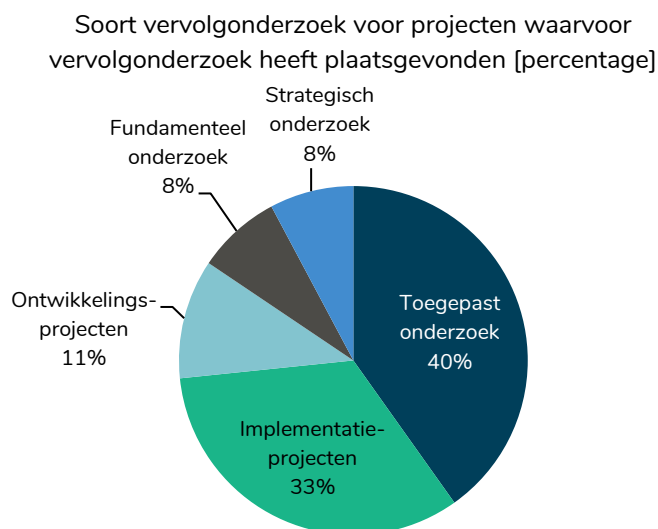
Tekstbox 5. Het onderzoek naar de vier meest gangbare behandelingen van actinische keratose leidde tot een wetenschappelijk publicatie in de *New England Journal of Medicine*.

4.2.2 Circa driekwart van de afgeronde projecten heeft geleid tot vervolgonderzoek, waarvan circa 40% toegepast onderzoek

Na afronding van de GGG-projecten volgt vaak vervolgonderzoek. Uit de eindverslagen en de online vragenlijst blijkt dat circa driekwart van de 243 afgeronde projecten heeft geleid tot

¹³ Zoals uitgedrukt in de SCImago Journal Rank indicator (SJR), een maatstaf van de impact en invloed van wetenschappelijke tijdschriften. Deze indicator is gebaseerd op gewogen citaties van artikelen die de afgelopen drie jaar in het tijdschrift gepubliceerd zijn. Per vakgebied worden journals op basis van de SJR indicator ingedeeld in vier kwadranten.

vervolgonderzoek. Binnen deze vervolgonderzoeken is toegepast onderzoek de belangrijkste categorie, gevolgd door implementatieprojecten (zie Figuur 13).



Figuur 13. Verdeling van soort vervolgonderzoek. Bron: Analyse SiRM op basis van de eindverslagen van afgeronde projecten en de resultaten van de online vragenlijst. (NB één project kan tot meerdere vervolgonderzoeken geleid hebben)

Een voorbeeld van toegepast onderzoek is een vervolgstudie naar de effectiviteit en veiligheid van het combineren van ontstekingsremmers bij het primair syndroom van Sjögren in een grotere groep patiënten (Tekstbox 6).

Het primair syndroom van Sjögren leidt onder meer tot droogte van mond en ogen, tot moeheid en tot pijn in spieren en gewrichten. De behandeling van dit syndroom bestaat onder andere uit bepaalde ontstekingsremmers, maar deze hebben afzonderlijk maar beperkt effect. In een project wat in 2014 startte, werd het effect van het **combineren van deze ontstekingsremmers bij het primair syndroom van Sjögren** onderzocht. Bij een subgroep van de patiënten met dit syndroom leidde het combineren van deze geneesmiddelen ertoe dat verschillende maten voor ziekteactiviteit verbeterden, waaronder de genoemde droogte, moeheid en pijn. Daarnaast werd met moleculaire analyses een set van eiwitten gevonden die het effect van de behandeling kan voorspellen. In een vervolgstudie willen de onderzoekers nu de effectiviteit en veiligheid in een grotere groep patiënten bevestigen.

Tekstbox 6. De effectiviteit en veiligheid van het combineren van ontstekingsremmers bij het primair syndroom van Sjögren in een grotere groep patiënten wordt in een vervolgstudie onderzocht.

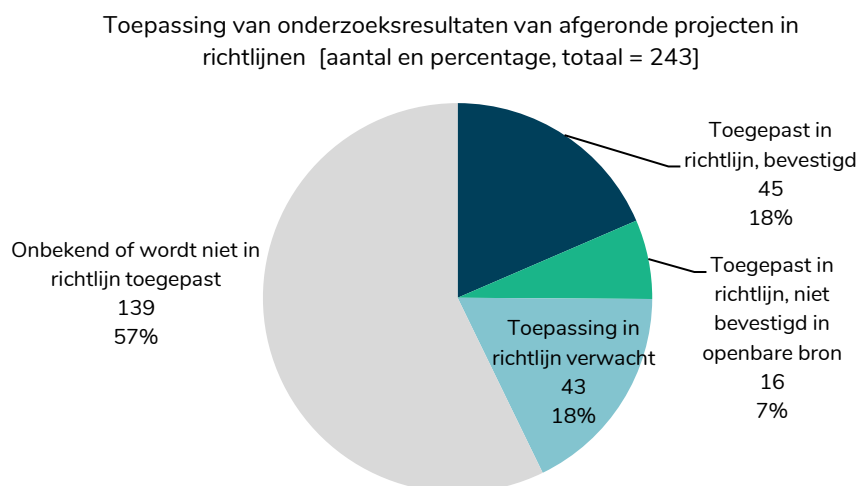
Een ander voorbeeld is het vervolgonderzoek dat volgde uit de OPTI-CLOT-studie naar dosering van stollingsfactor VIII bij patiënten met hemofilie A op basis van de farmacokinetiek. Dit leidde tot de vorming van het Symphony-consortium, in samenwerking met de Nationale Wetenschapsagenda (Tekstbox 7).

Om bloedingen bij patiënten met hemofilie A te voorkomen, is toediening van stollingsfactor VIII nodig. Randon (geplande) operaties is het van groot belang dat de bloedstelling op orde is, wat nauwkeurige dosering vraagt. Daarnaast brengt onnodig hoge dosering extra kosten met zich mee. In de **OPTI-CLOT-studie** werd onderzocht hoe voor deze patiënten stollingsfactor VIII gedoseerd kan worden op basis van de farmacokinetiek van individuele patiënten. Ook werd bekeken of deze manier van doseren kan leiden tot een lager volume aan toegediende stollingsfactoren. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat PK-gestuurd doseren leidt tot behandeling op maat in de vorm van vaker bereik van stollingsstreefwaarden en preciezere dosering. Deze interventie leidt echter niet tot een lager gebruikt volume van stollingsfactoren. Dit project heeft een vervolg gekregen in de vorm van het **Symphony-consortium**, in samenwerking met de Nationale Wetenschapsagenda. Het doel van dit consortium is optimalisatie van zorg voor patiënten met stollingsstoornissen door onder andere preciezere diagnostiek, het ontwikkelen en implementeren van kosteneffectieve behandelstrategieën en het incorporeren van kennis uit translationeel onderzoek.

Tekstbox 7. De OPTI-CLOT-studie naar dosering van stollingsfactor VIII bij patiënten met hemofilie A op basis van de farmacokinetiek leidde tot vervolgonderzoek in de vorm van het Symphony-consortium, in samenwerking met de Nationale Wetenschapsagenda.

4.3 Circa een kwart van de onderzoeksresultaten is toegepast in richtlijnen

Voor een kwart van de afgeronde projecten was er in het eindverslag, de online vragenlijst of in de eerder door ZonMw gemaakte koppeling met de FMS-richtlijnendatabase aangegeven dat de resultaten van het onderzoek zijn toegepast in richtlijnen (Figuur 14). Driekwart hiervan heeft SiRM na kunnen gaan in een openbare bron. Voor bijna 20% van de projecten verwacht de projectleider nog een toepassing in de richtlijn.

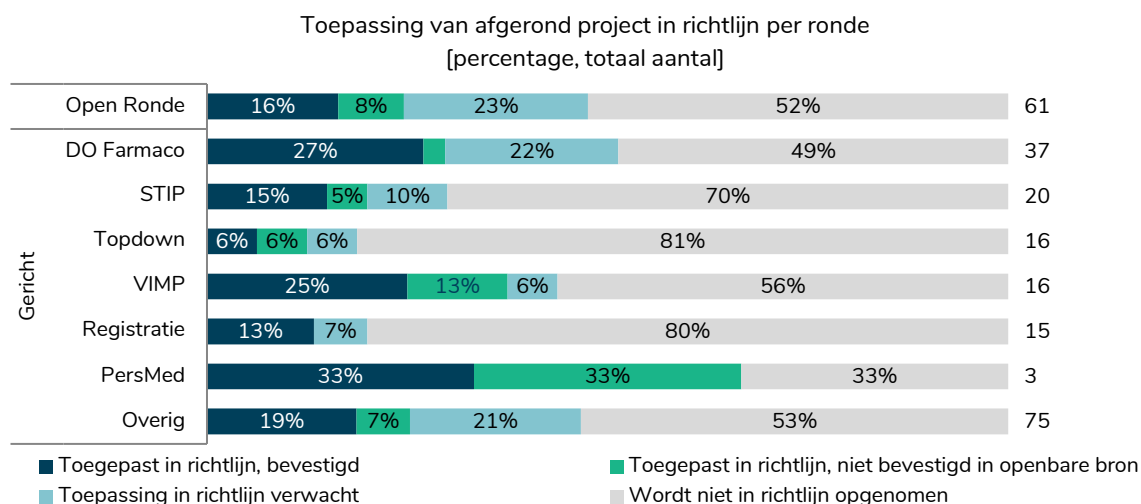


Figuur 14. Ongeveer een kwart van de afgeronde projecten heeft geleid tot een toepassing in een richtlijn. Voor nog eens 18% wordt een richtlijnaanpassing verwacht.

Overigens hoeven niet alle onderzoeken noodzakelijkerwijs tot een richtlijntoepassing te leiden. Denk aan onderzoeken die succesvol bewijzen dat een interventie **geen** plaats moet krijgen in de praktijk, aan registraties waarvoor opstartsubsidies verstrekt zijn of aan onderzoeken die tot een

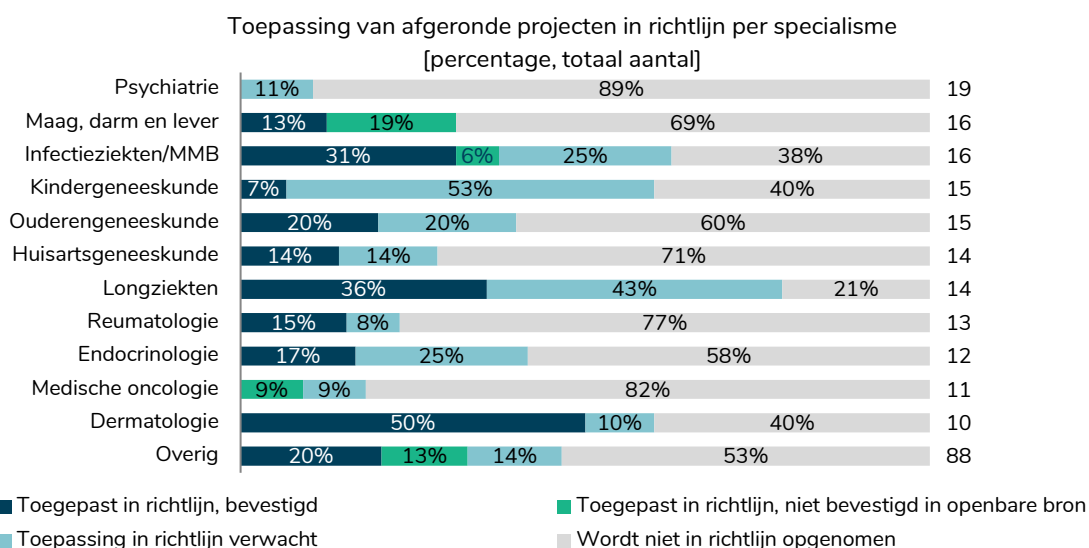
hele praktische toepassing in de praktijk leiden, zoals een vragenlijst. Daarnaast zijn er veel aandoeningen/behandelingen waarvoor (nog) geen richtlijn(module) beschikbaar is.

Het aandeel van de onderzoeken dat in richtlijnen is toegepast is het hoogst voor PersMed (66%, maar dit betreft maar drie afgeronde projecten) en VIMP (38%) (Figuur 15). Voor de Registratie en Topdown-projecten ligt het aandeel onderzoeksresultaten met toepassing in de richtlijn het laagst (respectievelijk 13% en 12%), maar dit is ook te verwachten gezien het soort onderzoek dat in deze rondes wordt gesubsidieerd.



Figuur 15. Het aandeel van de onderzoeken dat in richtlijnen is toegepast is het hoogst voor PersMed (dit betreft wel maar drie afgeronde projecten) en VIMP.

Het aandeel projecten dat een toepassing in de richtlijn heeft is het hoogst voor de specialismes dermatologie (50%), infectieziekten en medische microbiologie (37%) en longziekten (36%) (Figuur 16). Hier moet wel bij gezegd worden dat het aantal afgeronde projecten per specialisme vrij klein is.



Figuur 16. Het aandeel projecten dat een toepassing in de richtlijn heeft is het hoogst voor de specialismes dermatologie, cardiologie en infectieziekten/medische microbiologie.

Een voorbeeld van een project waarvan de resultaten zijn opgenomen in richtlijnen is het NABOGO-onderzoek (Tekstbox 8). Het betrof een dubbelblinde RCT, waarin de non-inferioriteit van drie antibiotica ten opzichte van de huidige standaardbehandeling tegen de bacterie die gonorroe veroorzaakt onderzocht werd. Het resultaat dat één van de drie onderzocht middelen een volwaardig alternatief bleek is opgenomen de richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen.

Resistentie tegen antibiotica bij de bacterie die gonorroe veroorzaakt is een groeiend probleem en dreigt ertoe te leiden dat gonorroe onbehandelbaar wordt. De originele behandeling met penicilline is al lang niet meer werkzaam en inmiddels is het antibioticum ceftriaxon de standaardbehandeling. In het **NABOGO-onderzoek**, een dubbelblinde RCT, werd daarom de non-inferioriteit onderzocht van drie antibiotica ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Eén van de drie onderzocht middelen, ertapenem, bleek een volwaardig alternatief. Mochten de circulerende bacteriestammen groeiende resistentie tegen ceftriaxon laten zien, is er daarmee al een alternatief voorhanden. Ook een ander middel, gentamycine, genas de meerderheid van de patiënten maar was niet zo effectief als ceftriaxon. *Deze onderzoeksresultaten zijn opgenomen in de richtlijn 'Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA), module Gonorroe'.*

Tekstbox 8. De resultaten van het NABOGO-onderzoek naar de non-inferioriteit van drie antibiotica ten opzichte van de huidige standaardbehandeling voor de bacterie die gonorroe veroorzaakt, zijn opgenomen in de richtlijn 'Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA), module Gonorroe'.

4.4 GGG-projecten dragen regelmatig bij aan verbeteringen van de klinische praktijk

Opbrengsten zijn niet altijd eenvoudig in cijfers uit te drukken, soms zeggen kwalitatieve beschrijvingen meer. Het GGG-programma heeft meerdere projecten gesubsidieerd die tot belangrijke verbeteringen in de klinische praktijk hebben geleid. Het gaat om verbeteringen in de kwaliteit van patiëntzorg of doelmatiger gebruik van geneesmiddelen. We beschrijven in het rapport voorbeelden van deze projecten in tekst boxjes, welke in de paragrafen dienen als illustratie van daar gepresenteerde argumenten. In deze paragraaf noemen we er daarnaast nog twee, die de waarde van GGG-onderzoek in de klinische praktijk illustreren.

In Tekstbox 9 staat een voorbeeld toegelicht waaruit blijkt hoe groot het bereik kan zijn van een GGG-project. In het project is een farmacotherapie eindtoets ontwikkeld, welke bij zes van de acht medische faculteiten geïntegreerd is in het curriculum. Basisartsen die de toets tijdens hun studie aflegden hadden in hun eerste jaar na afstuderen een betere kennis van medicatieveiligheid.

Tot 2020 liep een project waarin een **landelijke farmacotherapie eindtoets** ontwikkeld werd. Het doel hiervan was om medicatieveiligheid te vergroten bij basisartsen, met focus op geneesmiddelen waarbij de patiëntveiligheid vaak in het geding is. Voor dit project is eerst een set landelijke eindtermen farmacotherapie vastgesteld. Vervolgens is op basis hiervan een landelijke eindtoets ontwikkeld. Deze toets wordt nu bij vijf van de acht medische faculteiten als verplicht onderdeel afgenomen en bij één faculteit als onderdeel waarbij het resultaat de voortgang niet bepaalt. Resultaten op het gebied van patiëntveiligheid zijn nog niet bekend. Wel liet een studie naar de effectiviteit van de toets zien dat basisartsen die de toets tijdens hun studie aflegden in hun eerste jaar na afstuderen een betere kennis van medicatieveiligheid hadden. Vanaf dit jaar begint een implementatietraject, door GGG ondersteund als VIMP-project. Ook dient de eindtoets momenteel als format voor een Europese farmacotherapie eindtoets.

Tekstbox 9. Een met subsidiegeld van GGG ontwikkelde farmacotherapie eindtoets is bij zes van de acht medische faculteiten geïntegreerd in het curriculum.

Het tweede voorbeeld laat eveneens zien dat het bereik van GGG-projecten groot kan zijn in de klinische praktijk. In twee door GGG gesubsidieerde projecten heeft het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) met een digitale rekenhulp en informatie over medicijnen aan ouders bijgedragen aan een verbetering van het Kinderformularium (Tekstbox 10). Het Kinderformularium is door de KNMP, de NVK en de NVZA geaccepteerd als formele richtlijn voor de toepassing van geneesmiddelen bij kinderen.

In 2015 heeft het NKFK als GGG-project een **digitale rekenhulp** voor zorgprofessionals ontwikkeld. Het doel hiervan was om de foutgevoeligheid van het voorschrijven van medicatie aan kinderen te verminderen. Deze rekenhulp vormt nu een module bij het Kinderformularium. Eind 2020 werd de module 50.000 keer per maand gebruikt om een kinderdosering te berekenen. Uit onderzoek blijkt dat het mogelijk is om met behulp van de rekenhulp het aantal rekenfouten met 15% te verminderen. Daarnaast liep bij het NKFK in hetzelfde jaar een GGG-project om ouders en kinderen van **informatie over medicijnen** te voorzien. De belangrijkste motivatie was dat veel ouders het Kinderformularium lazen voor uitleg over medicatie bij kinderen, terwijl dit geschreven is met oog op zorgverleners en andere professionals. In dit project werd voor circa 300 medicijnen goed leesbare uitleg gericht op ouders en kinderen geschreven. Deze groep vormt de medicijnen die het vaakst door kinderen in de thuissituatie gebruikt worden. De uitlegtekstten kwamen beschikbaar op www.apotheek.nl.

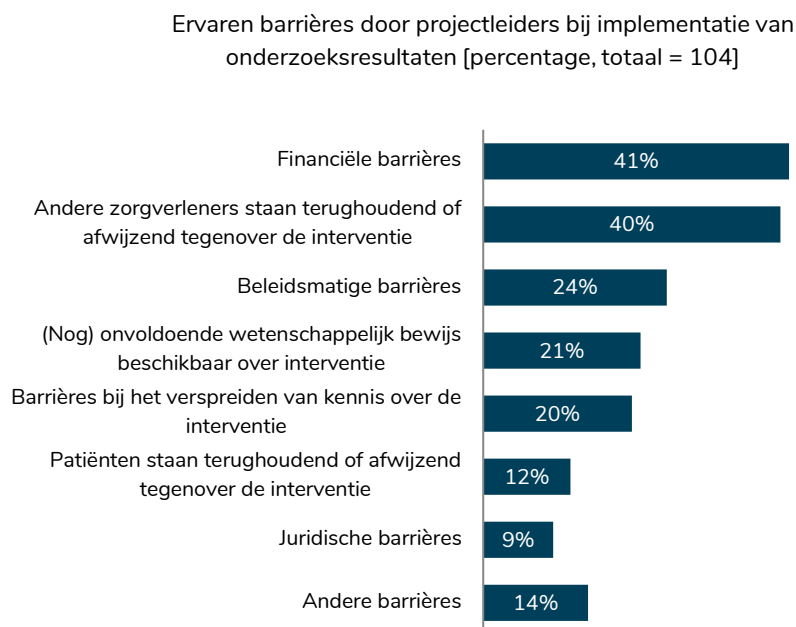
Tekstbox 10. GGG-projecten hebben met een digitale rekenhulp en informatie over medicijnen aan ouders bijgedragen aan een verbetering van het Kinderformularium.

4.5 Doordat implementatie van onderzoeksresultaten regelmatig niet plaatsvindt, blijft veel potentieel onbenut

Tijdens de interviews kwam vaak implementatie van onderzoeksresultaten aan de orde als aandachtspunt. Ook uit de resultaten van de online vragenlijst blijkt dat circa twee derde van de onderzoekers enige belemmeringen ervaart bij implementatie van de onderzoeksresultaten.

Van de respondenten die enige belemmeringen ervaren, geeft 40% aan dat hierbij financiële barrières spelen (Figuur 17). Ongeveer even zo vaak noemen respondenten dat andere

zorgverleners terughoudend of afwijzend tegenover de interventie staan. Ongeveer een kwart van de respondenten zegt beleidsmatige barrières te ervaren. Andere meergenoemde barrières zijn: (nog) onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor de interventie en barrières bij het verspreiden van kennis over de interventie.



Figuur 17. Inzichten in ervaren barrières in de praktijk bij implementatie van resultaten van projecten uit de online vragenlijst. Er waren 104 projectleiders die aangaven één of meerdere barrières bij implementatie te ervaren.

In de eerste opdrachtbrief in 2011 maakt VWS expliciet dat het GGG-programma niet voorziet in daadwerkelijke implementatie van de verkregen kennis in de beroepspraktijk. Gedurende de looptijd van het programma verandert de taakstelling en programmering van GGG wat betreft implementatie. GGG heeft er in de afgelopen jaren steeds nadrukkelijker op ingezet vanuit de overtuiging dat het programma zo meer impact kan hebben. De focus van de commissies is veel sterker dan voorheen gericht op het beoordelen van de implementeerbaarheid van projecten en of de juiste experts en stakeholders daarvoor zijn betrokken. Ook leidt ZonMw implementatieadviseurs op.

De geïnterviewden verschillen overigens van mening over de verantwoordelijkheid van ZonMw omtrent implementatie en hoe ver het GGG-programma daarin moet gaan. Zij zien communicatie over de onderzoeksresultaten en gekwantificeerde opbrengsten in ieder geval als een taak van ZonMw (zie §3.3.1). Ook het aan de voorkant betrekken van wetenschappelijke verenigingen en richtlijnencommissies wordt meerdere keren genoemd (zie §3.4.2).

5 Rendement

Tien jaar GGG heeft minimaal 9.800 levensjaren in goede gezondheid opgeleverd. Omdat slechts drie projecten statistisch significante winst in QALY's rapporteerden, gebruiken we hier nadrukkelijk het woord 'minimaal'. Andere afgeronde GGG-projecten hebben ook kwaliteitswinst opgeleverd, maar deze is niet gemeten in QALY's, of was uiteindelijk niet statistisch significant (§5.1). De netto monetaire opbrengsten van tien jaar GGG zijn ruim €1 miljard, waarvan €200 miljoen gemonetariseerde QALY's betreft (§5.2). Met ambitieus realistische implementatiegraden had het aantal gewonnen levensjaren in goede gezondheid 13.500 kunnen zijn en de netto monetaire opbrengsten €1,5 miljard (§5.3).

Naast de opbrengsten uit Hoofdstuk 4, presenteren we in dit hoofdstuk de gezondheids- en monetaire opbrengsten van het GGG-programma voor projecten waarvoor de resultaten kwantificeerbaar waren. Van de 243 afgeronde projecten, identificeerden we op basis van deskresearch 35 projecten die een interventie onderzochten en statistisch significante verandering in kwaliteit in termen van levensjaren in goede gezondheid (QALY's) en/of kosten rapporteerden. Hiervan konden we uiteindelijk 21 projecten daadwerkelijk kwantificeren. In Bijlage 3 staat hoe we tot de kwantificeerbare projecten zijn gekomen en beschrijven we de gezondheidseconomische analyse en uitkomsten ervan in meer detail.

Het is belangrijk om de totale gezondheids- en monetaire opbrengsten die we in dit hoofdstuk presenteren te nuanceren. Het is om verschillende redenen een onderschatting:

- We konden slechts 21 van de 243 projecten kwantificeren omdat we strenge selectiecriteria voor inclusie hanteerden (zie Bijlage 3 voor meer toelichting).
- Voor vier van de 35 potentieel kwantificeerbare projecten hebben wij geen projectleider kunnen interviewen binnen de doorlooptijd van deze evaluatie.
- We hebben conservatieve aannames gebruikt. We hebben geïnterviewden bijvoorbeeld gevraagd implementatiegraden conservatief in te schatten bij gebrek aan sterke aanwijzingen van implementatie.
- Niet alle projecten hebben de maximale implementatiegraad bereikt in de tien jaar levensduur die we in deze analyse hanteren.

Tegelijkertijd zijn onze uitkomsten een overschatting doordat we alle opbrengsten van een project aan het GGG-programma toeschrijven. Vaak hebben echter ook andere (deel)onderzoeken aan de opbrengsten bijgedragen en een deel van de GGG-projecten ook andere financieringsbronnen gebruikt.¹⁴

¹⁴ Het ingelegde budget door co-financiers ten tijde van de aanvraag van het project nemen we overigens wel mee in de kosten van het GGG-programma.

Daarnaast zorgen andere keuzes in de analyses voor onzekerheid rondom de berekende opbrengsten:

- De implementatiegraad die we gebruikt hebben is een inschatting van de projectleider van het project, omdat er niet tot nauwelijks andere (data)bronnen zijn om implementatie inzichtelijk te maken.¹⁵
- Voor de opbrengsten gebruiken wij de uitkomsten zoals gerapporteerd in het eindverslag of een wetenschappelijk artikel. Deze opbrengsten zijn meestal berekend op basis van een onderzoekssetting. Het kan zijn dat de dagelijkse praktijk andere resultaten oplevert, bijvoorbeeld doordat de prijs van het geneesmiddel veranderd is of zal veranderen na het onderzoek, waardoor de kostenimpact anders wordt.

5.1 Tien jaar GGG heeft minimaal 9.800 levensjaren in goede gezondheid opgeleverd

Uit de gezondheidseconomische analyse blijkt dat tien jaar GGG minimaal 9.800 levensjaren¹⁶ in goede gezondheid heeft opgeleverd. Om deze QALY's te behalen zijn de kosten in totaal met €50 miljoen gestegen, dat wil zeggen gemiddelde kosten per QALY van €5.100. In de volgende paragraaf gaan we dieper in op deze kostenverandering.

We spreken nadrukkelijk van *minimaal* 9.800 levensjaren. Er waren namelijk slechts drie kosteneffectieve projecten die naast kostenverandering ook statistisch significante winst in QALY's rapporteerden. Kosteneffectieve projecten zijn projecten die aantonen dat een interventie significante gezondheidswinst gemeten in QALY's oplevert, ten opzichte van de bestaande zorg. De gezondheidswinst gaat ofwel gepaard met besparingen, ofwel de investeringen wegen op tegen de QALY-winst. Het betekent niet dat de andere afgeronde projecten geen kwaliteitswinst hebben opgeleverd. Maar deze zijn niet gemeten in QALY's, of leverden uiteindelijk geen statistisch significante QALY-winst op.

Het gaat om de volgende drie projecten, waarvan het trastuzumab-project draagt met 85% het meest bijdraagt aan de 9.800 levensjaren, gevolgd door het PHAROS-project (12%) en het PDT-project (3%):

- 'Real world Efficiency of Trastuzumab in Early Breast Cancer' (projectnummer 152001016). In dit onderzoek in de dagelijkse praktijk werden het gebruik, de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van trastuzumab als aanvullende behandeling bij HER2-positieve borstkanker geanalyseerd. De effectiviteit van trastuzumab was in de dagelijkse praktijk net zo groot als in klinische studies en was gezien de hoge ziektelast van borstkanker ook kosteneffectief.
- 'A multi-centre cost-effectiveness evaluation of a novel treatment option in the Netherlands: Photo Dynamic Therapy (PDT) with temoporfine for the treatment of

¹⁵ Wanneer het om een zeldzamere ziekte gaat, en de projectleider een groot deel van de patiënten behandelt, kan de projectleider de implementatiegraad vrij nauwkeurig inschatten. Echter, bij interventies die van toepassing zijn op zorg die door veel zorgaanbieders geleverd wordt, is het voor de projectleider lastiger om in te schatten in hoeverre de interventie ook in andere instellingen geïmplementeerd is.

¹⁶ In de literatuur wordt geen duidelijke voorkeur gegeven aan het wel of niet verdisconteren van QALY's. In de tekst staat de niet-verdisconteerde uitkomst. Wanneer je dit wel verdisconteert gaat het om 9.000 QALY's.

advanced incurable head and neck cancers, for whom prior conventional treatments have failed' (projectnummer 152001010). Het doel van dit project was om de kosteneffectiviteit van temoporfine-gemedieerde PDT bij patiënten met een terugkerend hoofd- en hals plaveiselcelcarcinoom te onderzoeken. PDT bleek kosteneffectief te zijn.

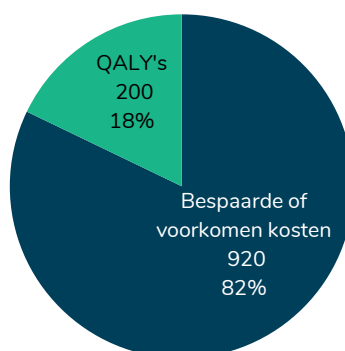
- 'Impact of new systemic treatments of patients with hematological malignancies in the Netherlands: population-based cohort studies of process and outcome as a basis for assessments of cost-effectiveness' (projectnummer 152001007). In deze studie werd voor patiënten met hematologische maligniteiten een register opgezet, PHAROS. Deelonderzoeken hierbinnen lieten onder meer de kosteneffectiviteit van specifieke onderhoudsbehandeling bij folliculair lymfoom zien.

Er zijn weinig kosteneffectiviteitsanalyses gedaan in de GGG-projecten. Hierdoor konden we slechts voor drie projecten gezondheidswinst in QALY's kwantificeren. Sinds 2014 wordt in de meeste oproep teksten (20 van de 36) van het GGG-programma om een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) gevraagd. Van de 20 oproep teksten die om een KEA vragen, staat er in 18 gevallen bij dat het niet uitvoeren van een KEA onderbouwd dient te worden door de aanvrager. Het lijkt er echter niet op dat het GGG-team monitort op het uitvoeren van de KEA en/of de onderbouwing van het niet uitvoeren nagaat.

5.2 Netto opbrengsten van tien jaar GGG zijn ruim €1 miljard, waarvan €200 miljoen gemonetariseerde QALY's

Naast levensjaren in goede gezondheid, hebben we de ook de bespaarde of voorkomen kosten van tien jaar GGG berekend. Daarnaast hebben we de QALY's uit §5.1 gemonetariseerd.¹⁷ De 21 kwantificeerbare projecten leveren over hun verwachte levensduur gezamenlijk €1.120 miljoen bruto monetaire opbrengsten op: €200 miljoen aan gemonetariseerde QALY's en in totaal €920 miljoen bespaarde of voorkomen kosten (Figuur 18).

Opbouw bruto opbrengsten GGG-programma
[in mln. €]



Figuur 18. De 21 kwantificeerbare projecten leveren over hun verwachte levensduur gezamenlijk €1.120 miljoen bruto opbrengsten op, waarvan ruim 80% uit bespaarde of voorkomen kosten en bijna 20% gemonetariseerde QALY's.

¹⁷ We hanteren voor het monetariseren van QALY-winst een ziektelast-afhankelijke drempel zoals gebruikt door het Zorginstituut.

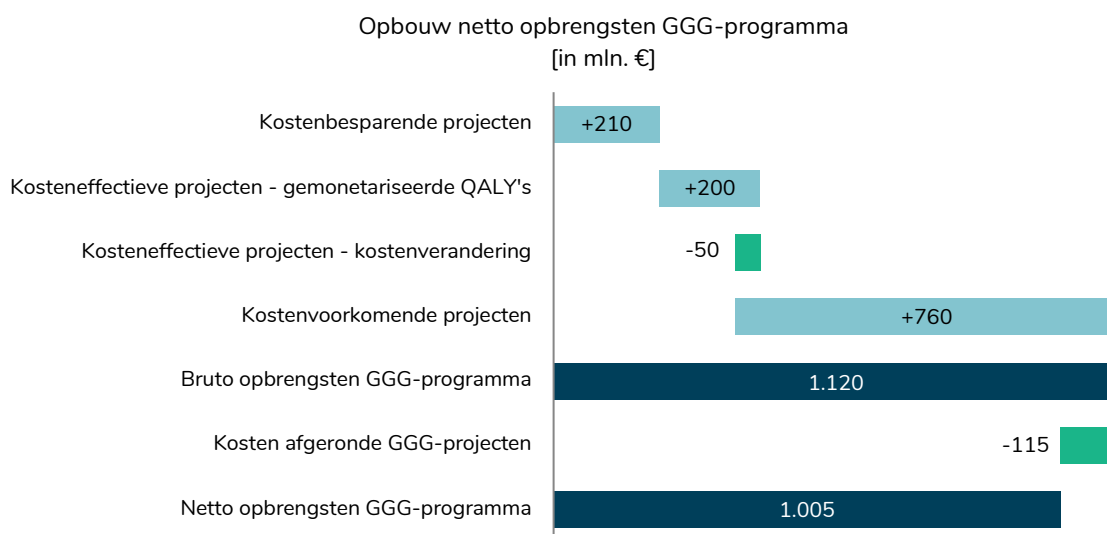
Deze bruto opbrengsten worden opgebracht vanuit 12 kostenbesparende, drie kosteneffectieve en zes kostenvoorkomende projecten (Figuur 19):

- Twaalf zogenaamde kostenbesparende projecten besparen Nederland gezamenlijk €210 miljoen. Dit zijn projecten die aantonen dat een (nieuwe) interventie significant goedkoper is dan de bestaande zorg, met gelijkblijvende of betere gezondheidsuitkomsten. De bruto opbrengsten van deze projecten varieert tussen de €2 en €72 miljoen.
- Drie kosteneffectieve projecten (zie ook §5.1) dragen per saldo €150 miljoen bij aan de bruto opbrengsten. Voor deze projecten worden zowel de kosten als de QALY's meegenomen in de bruto opbrengsten. De gemonetariseerde QALY's leveren €200 miljoen op, waarvoor €50 miljoen kosten worden gemaakt. De hogere kosten die gemaakt worden voor de QALY's wegen ruimschoots op tegen de waarde van de QALY's. Het project 'Real World Efficiency of Trastuzumab in Early Breast Cancer' levert in deze categorie het meeste op.
- Zes zogenaamde kostenvoorkomende projecten leveren de grootste bijdrage aan de bruto opbrengsten: in totaal €760 miljoen. Dit zijn projecten die een (nieuwe) interventie onderzochten, die vergeleken met bestaande zorg geen significante gezondheidswinst aantoonde, met gelijkblijvende of hogere kosten. Het op basis van de onderzoeksresultaten niet implementeren van de onderzochte interventie levert voorkomen kosten op. Drie projecten over het gebruik van bevacizumab bij patiënten met vasculaire oogaandoeningen¹⁸ in plaats van het veel duurdere ranibizumab dragen het meeste bij aan deze bruto kostenbesparing, namelijk in totaal respectievelijk €389 miljoen, €219 miljoen en €122 miljoen.

Samen leveren deze drie soorten projecten €1.120 miljoen bruto opbrengsten op (Figuur 19). Wanneer we deze afzetten tegen de kosten voor de afgeronde GGG-projecten komen we op netto opbrengsten van €1.005 miljoen. Dit betekent dat het programma zichzelf ruim negen keer terugverdient. Voor de kosten zijn we daarbij uitgegaan van de toegekende budgetten van de 243 afgeronde projecten in de evaluatieperiode (€74,5 miljoen), 10% overheadkosten voor het GGG-programma (€7,5 miljoen), eigen bijdragen (€7,0 miljoen) en cofinanciering (€9,9 miljoen) van de afgeronde projecten.¹⁹ Er zijn vier projecten die per stuk meer dan €100 miljoen kosten besparen of voorkomen. Ook wanneer we deze projecten buiten beschouwing laten, zijn de bruto opbrengsten ruim twee keer hoger dan de kosten van de afgeronde GGG-projecten.

¹⁸ Natte maculadegeneratie, diabetisch macula-oedeem en retinale veneuze occlusie.

¹⁹ De totale kosten zijn middels de inflatie naar prijspeil 2022 gebracht om ze te kunnen vergelijken met de opbrengsten.

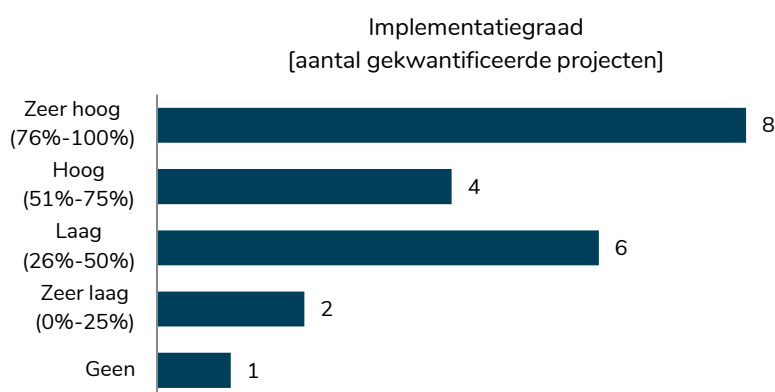


Figuur 19. De netto opbrengsten van 10 jaar GGG zijn ruim €1 miljard, waarvan €200 miljoen gemonetariseerde QALY's.

5.3 Met ambitieus realistische implementatiegraden hadden netto opbrengsten €1,5 miljard kunnen zijn

Niet alle kwantificeerbare projecten zijn (volledig) geïmplementeerd. Hierdoor is er onbenut potentieel in het rendement van het GGG-programma. Voor negen van de 21 projecten zijn de resultaten van het onderzoek niet of nauwelijks geïmplementeerd (Figuur 20). We hebben berekend dat als ook deze projecten een ambitieus realistische implementatiegraad²⁰ hadden:

- De totale bruto opbrengsten van het GGG-programma ongeveer €1,5 miljard zouden zijn. Dit is bijna €500 miljoen hoger dan de al gerealiseerde bruto opbrengsten.
- Het totaal aantal gewonnen levensjaren in goede gezondheid 13.500 zou zijn. Dit is ruim 3.500 hoger dan wat al gerealiseerd is.



Figuur 20. Voor negen van de 21 projecten zijn de resultaten van het onderzoek niet of nauwelijks geïmplementeerd.

²⁰ Voor ieder project is afzonderlijk een inschatting gemaakt van een ambitieus realistische implementatiegraad. Voor kostenvoorkomende projecten is er geen hogere implementatiegraad aangenomen, omdat dit om hypothetisch bespaarde kosten gaat. Voor kosteneffectieve en kostenbesparende projecten met een maximale implementatiegraad van 75% of hoger is geen extra stijging opgenomen.

Bijlage 1. Evaluatievragen

ZonMw vroeg om voor de evaluatie zowel de opbrengsten van het programma in kaart te brengen, als de positionering van het programma en de wijze waarop het is begeleid. Voor deze drie onderdelen heeft ZonMw verschillende evaluatievragen opgesteld.

Opbrengsten en impact van het programma

Inzicht in de opbrengsten en de impact van het programma voor de patiënt, zorgpraktijk en maatschappij als geheel.

- Wat heeft het stimuleren van onderzoek naar het goed gebruik van geneesmiddelen opgeleverd aan kennis, producten en samenwerkingen? En wat was eventuele bijvangst?
- Wat was de impact hiervan op de patiënt? Wat was de impact hiervan op de praktijk en voor de zorg (bijv. in richtlijnaanpassingen en in euro's)?
- Welke factoren en instrumenten dragen bij aan het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen?
- Hoe verhiel de implementeerbaarheid van projecten in de praktijk zich tot academische interesse in uitkomsten van projecten?

Procesbegeleiding van het programma

Inzicht in de wijze waarop het proces is begeleid in het licht van de programmadoelstellingen.

- Hoe zijn de GGG programma's en bijbehorende projecten verlopen?
- Zijn de processen en structuren van GGG optimaal ingericht om de doelstellingen te behalen? En hoe verhoudt zich dat tot de aanbevelingen uit de eerdere evaluatie van 5 jaar GGG?
- In hoeverre waren deze activiteiten doelmatig (geschikt voor het gestelde doel)? Waar blijkt dat uit?
- Was er voldoende aandacht voor diversiteit; is er naar de goede uitkomstmaten gekeken (man/vrouw, ouderen, kwaliteit van leven vs. harde uitkomstmaten, etc.)?
- In hoeverre waren deze activiteiten ongeschikt of werden activiteiten gemist? Kunnen we iets leren van onderzoeksvoorstellen die het niet hebben gehaald?
- In hoeverre zijn de beschikbare middelen bereikt/toereikend? En waar ligt dat aan?

Positionering van het programma

Inzicht in de positie die het programma, na 10 jaar, heeft ingenomen in het geneesmiddelen(onderzoeks)veld.

- Wat is de positie van het GGG-programma in het geneesmiddelen(onderzoeks)veld?
- En wat betekent dat voor het geneesmiddelengebruik in Nederland?
- Welke trends/ontwikkelingen spelen in het geneesmiddelen(onderzoeks)veld en hoe speelt het GGG-programma daarop in? Hoe zou het GGG-programma daar in de toekomst een rol in moeten behouden en/of verkrijgen?

Bijlage 2. Geraadpleegde bronnen

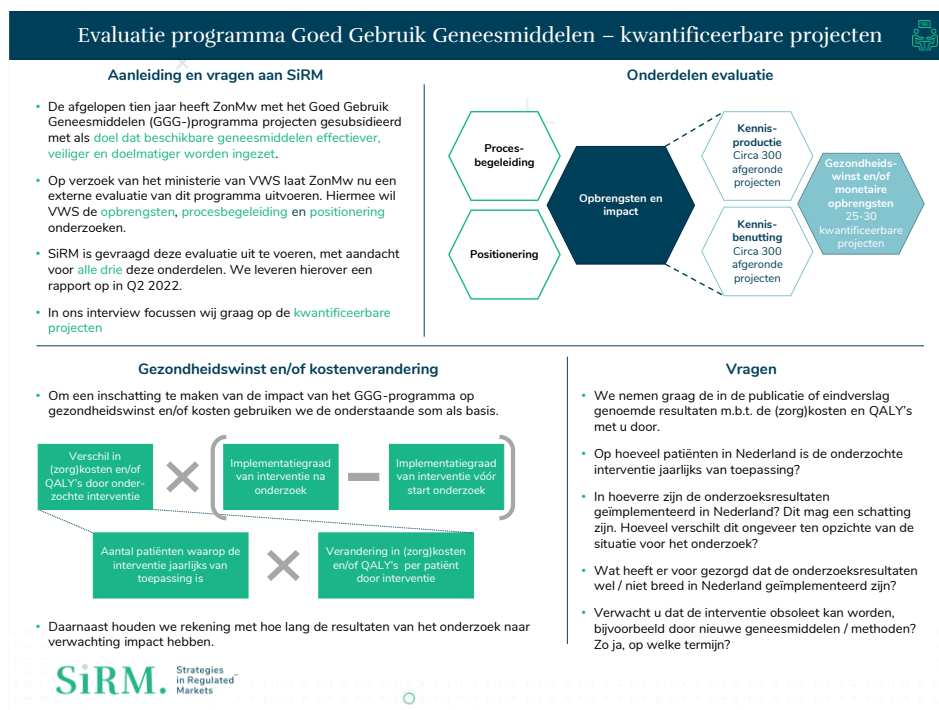
Om de evaluatie uit te voeren heeft SiRM verschillende bronnen geraadpleegd. We hebben interviews gevoerd met landelijke organisaties, onderzoekers en betrokkenen bij het programma over de positionering en de procesbegeleiding ervan. We hebben de eindverslagen van afgeronde projecten, informatie van ZonMw en openbare bronnen geanalyseerd. Onder de projectleiders van de afgeronde projecten hebben we een online vragenlijst uitgezet. Gedurende de evaluatie zijn de tussentijdse resultaten gedeeld en besproken in vier bijeenkomsten met externe evaluatiecommissie.

Interviews

Voor het uitvoeren van de evaluatie hebben we 83 mensen geïnterviewd. We hebben 48 mensen gesproken over de positionering van het GGG-programma en de procesbegeleiding (Tabel 1). Voorafgaand aan deze interviews is een leidraad gedeeld met de belangrijkste vragen (Figuur 21). Daarnaast hebben we ook 35 projectleiders van de kwantificeerbare projecten geïnterviewd (Tabel 2), hiervoor is een aparte leidraad gebruikt (Figuur 22).



Figuur 21. Interviewleidraad interviews met betrekking tot de positionering en procesbegeleiding



Figuur 22. Interviewleidraad kwantificeerbare projecten

Lijsten met geïnterviewden

Tabel 1. Geïnterviewden over positionering en procesbegeleiding

Organisatie	Naam
Achmea/zelfstandig	Jeroen Crasborn
AUMC	Henriëtte van der Horst (programmacommissielid)
Bogin	Jean Hermans
CBG	Ton de Boer
CBG	Violeta Stoyanova
CBG (voorheen)	Christine Gispén-de Wied
CCMO	Joop van Gerven (programmacommissielid)
CWZ	Jacqueline Bos
Figon	Anke-Hilse Maitland
FMS	Selma Tromp (lid GGG-raad)
FMS	Belinda van de Lagemaat
GGG-raad	Bert Leufkens
Hartstichting	Wiek van Gilst
Hartstichting	Rebecca Abma
HemoNED	Mariëtte Driessens
IVM	Anke Lambooi
IVM	Marloes Danker
KCE	Frank Hulstaert
KCE	Leen Verleye
KNMP	Marjan Meijboom
KNMP	Sander Borgsteede
Lareb	Eugene van Puijenbroek

Organisatie	Naam
LUMC	Anna Roukens
LUMC	Teun van Gelder (programmacommissielid)
MUMC+	Manuela Joore (programmacommissielid)
NHG	Jako Burgers (lid GGG-raad)
NHG	Monique Verduijn
Nivel	Marcia Vervloet
Patiëntenfederatie	Jan Benedictus (lid GGG-raad)
Patiëntenfederatie	Elmar Pels
Pharos	Gudule Boland
Radboudumc	Kees Kramers
Treatmeds	Jeroen Nugteren
Universiteit Leiden	Koos Burggraaf (programmacommissielid)
Universiteit Utrecht	Fred Schobben (programmacommissielid)
Universiteit Utrecht & lid CBG	Marcel Bouvy
VGZ	Maarten Loof
VGZ / CieBAG	Silvia van der Flier
VIG	Gerard Schouw (lid GGG-raad)
ZE&GG	Veronique van Dooren
ZE&GG	Sjoerd Repping
ZIN	Hedi Schelleman
ZonMw	Kick Visser (voorzitter programmacommissie STIP)
ZonMw	Martin van der Graaff (voorzitter programmacommissie Open Ronde)
ZonMw	Pieter de Graeff (programmacommissielid)
ZonMw	Mathieu Tjoeng (voorzitter programmacommissie Drug Rediscovery)
ZonMw	Harald Moonen
ZonMw	Marjo Tieleman
ZonMw	Jasmijn Timp
ZonMw	Peggy van den Biggelaar
ZonMw	Benien Vingerhoed
ZonMw	Saco de Visser

Tabel 2. Geïnterviewde projectleiders voor kwantificeerbare projecten

Organisatie	Naam
AUMC	Anton van Kaam
Erasmus Universiteit	Carin Uyl-de Groot
Erasmus MC	Dieuwke Schiphof
Radboudumc	Elke de Jong en Juul van den Reek
AUMC	Filip Eftimov
UMCU	Francois Broekmans
NKI-AVL	Baris Karakullukcu en Frans van Andel
AUMC	Frederique Paulus
AUMC en MUMC+	Jan Willem Kallewaard en Sander van Kuijk
Radboudumc	Kris Vissers
Radboudumc	Marieke Coenen

Organisatie	Naam
AUMC	Marja Boormeester
UMCG	Marjolein Berger en Anouk Weghorst
AUMC	Martijn Oudijk
MUMC+	Maud Janssen
AUMC	Mirjam Langeveld
AUMC	Monique Mochtar
Radboudumc	Nicole van der Kar en Jack Wetzels
UMCG en Franciscus Gasthuis & Vlietland	Patricia van den Bemt en Erwin Vasbinder
AUMC	Phyllis Spuls
AUMC	Reinier Schlingemann
Erasmus MC Sophia	Rianne Oostenbrink
Erasmus MC	Robert Pangalila en Fabienne Schasfoort
NKI-AVL	Sabine Linn
LUMC	Suzanne Cannegieter
AUMC	Suzanne Geerlings
MUMC+	Vivianne Tjan-Heijnen
Radboudumc	Wietske Kievit

Eindverslagen

Voor alle afgeronde projecten hebben wij de eindverslagen in pdf-vorm van ZonMw ontvangen. Deze hebben we gebruikt als basis voor een database waarin de volgende thema's staan:

- Doelstelling van het project
- Vervolgonderzoek
- Kennisbenutting
- Informatie of het een potentieel kwantificeerbaar project is

Projectadministratie ZonMw

Naast de eindverslagen ontvingen we andere informatie van ZonMw:

- Informatie per project uit ProjectNet
- Oproep teksten
- Budgetten per subsidieronde
- Opdrachtbrieven van het ministerie van VWS aan ZonMw voor het GGG-programma
- Projectideeën en aanvragen per subsidieronde
- Informatie over mogelijke case studies
- Koppeling GGG-projecten en de richtlijndatabase FMS

Online vragenlijst

Om de informatie uit de eindverslagen te actualiseren en aan te vullen hebben we een online vragenlijst uitgezet onder de hoofdonderzoekers van de 243 afgeronde projecten. De vragenlijst is gemaakt in Microsoft Forms en werd begeleid door een mail. De vragenlijst bestond uit drie delen:

- Nieuwe kennis die het project heeft opgeleverd.
- Nieuwe manieren van benutting van deze kennis.

- Vervolgonderzoek en implementatie.

Waar beschikbaar stuurden wij de beschikbare informatie uit ProjectNet mee. In Tabel 3 staan de vragen en antwoordmogelijkheden van de online vragenlijst.

Tabel 3. Vragen uit online vragenlijst

Vragen	Antwoordmogelijkheden
1. Wat is het projectnummer van uw GGG-project?	Open vraag
Opgeleverde kennis	
2. Het doel van het programma GGG is het effectiever, veiliger en doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen en het verbeteren van de kwaliteit van zorg. Aan welk(e) doel(en) heeft de opgeleverde kennis vanuit uw project vooral bijgedragen?	Meerdere opties mogelijk • Effectiever inzetten van bestaande geneesmiddelen • Veiliger inzetten van bestaande geneesmiddelen • Doelmatiger inzetten van bestaande geneesmiddelen • Verbeteren van kwaliteit van zorg • Anders, namelijk ...
3. Heeft uw GGG-project één of meerdere van onderstaande vormen van kennis opgeleverd die nog niet bekend is bij ZonMw?	Meerdere opties mogelijk • Niet van toepassing, geen aanvullingen • Artikel in wetenschappelijk tijdschrift • Artikel voor breed publiek • Beslisondersteuning • Boek/hoofdstuk in boek • Dataset • E-Health-toepassing • Implementatie-/innovatie-instrumenten • Keuzehulp • Nieuwsbericht/persbericht • Patiëntregister • Poster/conference paper/abstract • Presentatie/lezing • Protocol • Proefschrift • Richtlijn(aanpassing) • Training/e-learning/(na)scholing • Website • Zorgpad/organisatiemodel • Anders, namelijk ...
Als ZonMw in aanvulling op uw eindverslag nog over andere kennisproducten beschikt, vindt u een overzicht hiervan als bijlage bij de uitnodigingsmail. Indien u twijfelt of bepaalde informatie al bij ZonMw bekend is, verzoeken we u die informatie hier alsnog in te vullen.	
4. Kunt u deze vormen van kennis kort toelichten of ernaar verwijzen met een link?	Open vraag
5. Zijn de resultaten van uw GGG-project op een of meerdere van onderstaande manieren in beleid toegepast?	Meerdere opties mogelijk • Niet van toepassing, geen aanvullingen • Beleidsrapport/policy paper • Evaluatierapport • Kennisagenda • (Kosten)evaluatie/budget impact analyse/business case • Pakketadvies voor ZiN • Registratieaanvraag bij CBG

Vragen	Antwoordmogelijkheden
	Anders, namelijk ...
6. Kunt u deze beleidstoepassingen kort toelichten of ernaar verwijzen met een link?	Open vraag
7. Zijn de resultaten van uw GGG-project op een of meerdere van onderstaande manieren commercieel toegepast?	Meerdere opties mogelijk - Niet van toepassing, geen aanvullingen - Bedrijfsontwikkeling/spin-off - Contract - Investeringsplan - Patent/octrooi/gebruikslicentie - Product/prototype - Anders, namelijk ...
8. Kunt u deze commerciële toepassingen kort toelichten of ernaar verwijzen met een link?	Open vraag
9. Zijn er nog kennisproducten/toepassingen die uw GGG-project in de nabije toekomst gaat opleveren?	Open vraag
Vervolgonderzoek en implementatie	
10. Heeft uw GGG-project geleid tot vervolgonderzoek? Zo ja, wat voor soort onderzoek was dit?	Meerdere opties mogelijk - Ja, fundamenteel onderzoek - Ja, strategisch onderzoek - Ja, toegepast onderzoek - Ja, een ontwikkelingsproject - Ja, implementatieproject(en) - Nee, dit GGG-project heeft tot op heden niet tot vervolgonderzoek geleid
11. Heeft u of uw onderzoeksgroep zich ingezet voor de implementatie van de resultaten van uw project? Zo ja, heeft u hierin barrières ervaren?	Gesloten vraag - Geen barrières ervaren bij bredere implementatie. - Wel barrières ervaren bij bredere implementatie. - Niet van toepassing; niet actief ingezet voor implementatie.
12. (Indien bij vorige vraag 'barrières ervaren is geantwoord): Wat voor soort barrières heeft u ervaren bij implementatie?	Meerdere antwoorden mogelijk - Barrières bij het verspreiden van kennis over de interventie. (Nog) onvoldoende wetenschappelijk bewijs beschikbaar over interventie. - Andere zorgverleners staan terughoudend of afwijzend tegenover de interventie. - Patiënten staan terughoudend of afwijzend tegenover de interventie. - Financiële barrières - Beleidsmatige barrière(s) - Juridische barrière(s) - Anders, namelijk...
13. Met welke partijen voor wie de resultaten (mede) interessant zijn, heeft u voor implementatie samengewerkt?	Meerdere opties mogelijk Geen; ingezet voor implementatie zonder samenwerking met andere partijen

Vragen	Antwoordmogelijkheden
	• De praktijk (bijvoorbeeld zorgverleners, beroeps- en/of wetenschappelijke verenigingen) • Beleidsorganisaties (bijvoorbeeld VWS, ZiN, CBG, RIVM) • Onderzoek/wetenschap (bijvoorbeeld kennisinstellingen) • Onderwijs (bijvoorbeeld onderwijsgevers, opleidingen, bij- en nascholingen) • Patiënten/burgers (bijvoorbeeld patiënten(vertegenwoordigers), belanghebbenden) • Zorgverzekeraars/zorgkantoren • Bedrijfsleven • Andere financiers Anders, namelijk ...
Impact van opgeleverde kennis	
14. Blijkt uit uw project een statistisch significante verandering in levensjaren of QALY's door uw onderzochte interventie?	• Ja • Nee
15. Zo ja, kunt u een link opgeven naar de bron waarin dit beschreven wordt of verwijzen naar de bron die al bij ons bekend is?	Open vraag
16. Blijkt uit een economische analyse van de resultaten van uw project een statistisch significante verandering van kosten (voor de zorg en/of maatschappij) en/of kosteneffectiviteit door uw onderzochte interventie?	• Ja • Nee
17. Zo ja, kunt u een link opgeven naar de bron waarin dit beschreven wordt of verwijzen naar de bron die al bij ons bekend is?	Open vraag
Slotvragen	
Heeft uw project, naast de beoogde projectresultaten, ook nog 'bijvangst' opgeleverd en zo ja, welke? Met bijvangst bedoelen wij hier bijvoorbeeld onverwachte resultaten die leidden tot vervolgonderzoek en/of leermomenten als resultaat van (de uitvoering van) uw project.	Open vraag
Uw project is gefinancierd, dan wel gemonitord, vanuit het programma GGG. Heeft u nog opmerkingen over of suggesties ter verbetering van het programma GGG?	Open vraag

Externe evaluatiecommissie

De (tussentijdse) resultaten van de evaluatie zijn besproken met de externe evaluatiecommissie. Ook duidt de externe evaluatiecommissie dit rapport en formuleert het op basis van het rapport aanbevelingen voor het GGG-programma. In Tabel 4 staat een overzicht van de leden van de externe evaluatiecommissie.

Tabel 4. Leden externe evaluatiecommissie

Organisatie	Naam	Functie
Amsterdam UMC	Pim van Gool	Voorzitter
-	Sylvia Kunst	Secretaris
NKI-AVL & Universiteit Utrecht	Alwin Huitema	Lid
Parkinson Vereniging, KNCV & Dutch Clinical Research Foundation (DCRF)	Eric Roos	Lid
Radboudumc	Erik Bischoff	Lid
CZ	Joep de Groot	Lid
Zorginstituut	Lonneke Timmers	Lid
UMC Utrecht	Mariëlle Emmelot-Vonk	Lid
Merck Sharp & Dohme	Marijke Pubben	Lid
Medicines Evaluation Board (MEB) & RSNN Steering Committee	Marjon Pasmooij	Lid
IVM	Ruud Coolen van Brakel	Lid
Ministerie van VWS	Sipko Mulder	Waarnemer
ZonMw	Harald Moonen	Waarnemer
ZonMw	Jasmijn Timp	Waarnemer
ZonMw	Peggy van den Biggelaar	Waarnemer
ZonMw	Saco de Visser	Waarnemer

Bijlage 3. Uitgevoerde analyses

Op basis van de database met informatie over afgeronde projecten (zie Bijlage 2 voor bronnen) voerden we drie analyses uit: een analyse van wetenschappelijke opbrengsten, van toepassing in richtlijnen en een gezondheidseconomische analyse. In deze bijlage beschrijven we de gehanteerde methodologie.

Analyse wetenschappelijke opbrengsten

Om de wetenschappelijke opbrengsten van het GGG-programma in kaart te brengen zijn de wetenschappelijke artikelen uit ProjectNet van ZonMw en de online vragenlijst als basis genomen. Hier zijn, waar nodig, de namen van het wetenschappelijk tijdschrift waarin de publicatie is verschenen bij gezocht.

Vervolgens hebben we de tijdschriften op basis van de scientific journal ranking (SJR) ingedeeld naar de kwadranten. Voor acht projecten was er geen informatie uit ProjectNet en de online vragenlijst. Deze zijn handmatig toegevoegd om een compleet beeld te krijgen.

Richtlijnenanalyse

Wanneer uit het eindverslag of de online vragenlijst bleek dat de projectresultaten (naar verwachting) in richtlijnen zijn toegepast, hebben wij dit geprobeerd te verifiëren. Dit geldt ook voor projecten die eerder door ZonMw waren gekoppeld aan modules uit de richtlijnen database van de FMS.

We konden op basis van de richtlijn en de referenties niet voor alle projecten waarvan de projectleider aangaf dat het in richtlijnen is toegepast bewijs vinden in openbare bronnen. Deze projecten hebben we daarom in de figuur in Hoofdstuk 4 met een andere kleur aangegeven. Dat wij het bewijs niet letterlijk terug konden vinden betekent overigens niet dat de resultaten niet zijn toegepast in richtlijnen. Er is immers niet altijd een expliciete vermelding van alle gebruikte bronnen.

Gezondheidseconomische analyse

In deze paragraaf geven we uitgebreidere informatie over de berekende gezondheidswinst en monetaire opbrengsten uit Hoofdstuk 5. We gaan eerst in op hoe we de kwantificeerbare projecten identificeerden en om welke type projecten het gaat. Vervolgens lichten we de gezondheidseconomische analyse en de geschatte opbrengsten van de projecten toe. Tot slot bespreken we de berekening van het onbenut potentieel van het GGG-programma.

Kwantificeerbare projecten uit het GGG-programma

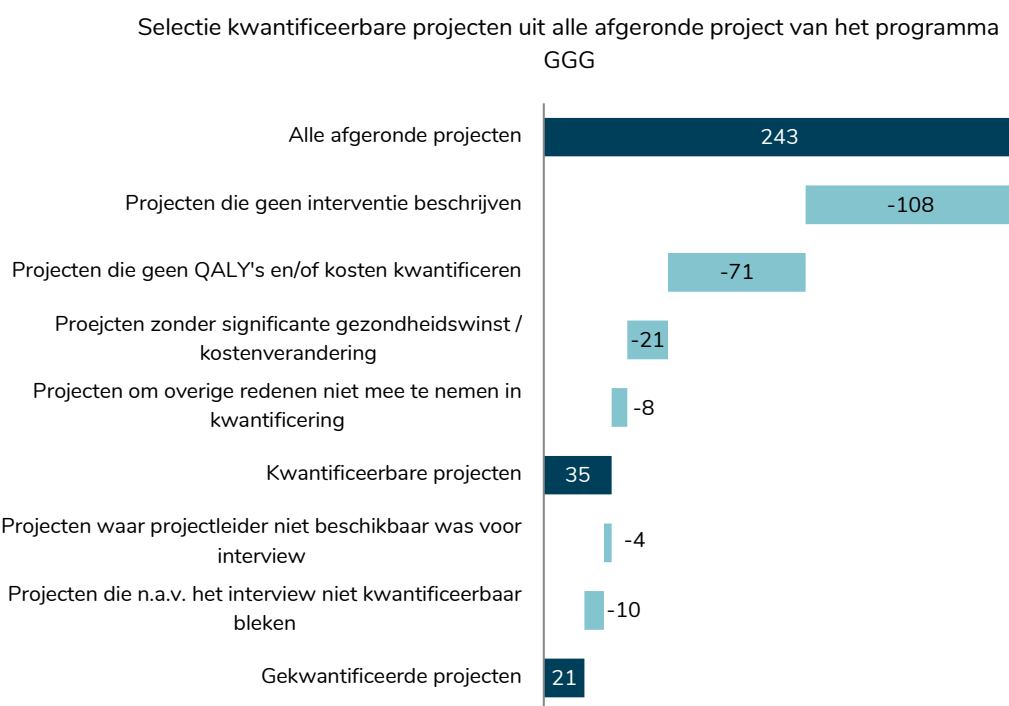
Voor het uitvoeren van de gezondheidseconomische analyse startten we met de 243 GGG-projecten die tussen 2012-2021 afgerond zijn. We gebruikten de eindverslagen van deze

projecten om een selectie te maken van onderzoeken die mogelijk geschikt waren om te kwantificeren in onze evaluatie. Hieronder vatten wij in dit kader projecten die een significante verandering in QALY's en/of kosten rapporteerden. We zijn ons ervan bewust dat dit een zeer smalle definitie is van 'kwantificeerbare' uitkomsten en dat de resultaten hierdoor een onderschatting zijn. De motivatie hiervoor is dat de opbrengsten van projecten die over Quality Adjusted Life Years (QALY's) en/of kosten rapporteren te aggregeren zijn.

Voor deze selectie hanteerden we de volgende selectiestappen:

- De projecten moesten een **interventie** beschrijven – 108 projecten vielen hierdoor af.
- De projecten moesten in het eindverslag of de online enquête rapporteren over **QALY's en/of kosten** in de onderzochte populatie – 71 projecten vielen hierdoor af.
- De projecten moesten een **statistisch significante verandering** in QALY's en/of kosten als resultaat hebben – 21 projecten vielen hierdoor af.
- De projecten konden tot slot afvallen door **andere redenen**, zoals onvoldoende klinische relevantie of kosteneffectiviteit volgens de onderzoekers, of inclusie van de resultaten bij een ander GGG-project – 8 projecten vielen hierdoor af.

Op deze manier identificeerden we 35 potentieel kwantificeerbare projecten (Figuur 23).



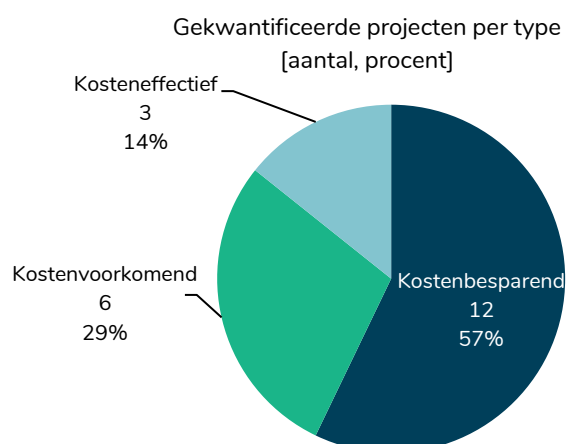
Figuur 23. Van de 243 projecten die tussen 2012-2021 zijn afgerond, bleken er 21 goed kwantificeerbaar.

Voor deze projecten benaderden wij de hoofdonderzoekers en projectleiders voor een interview. Uiteindelijk konden we 36 onderzoekers interviewen over 31 projecten. Van deze 31 projecten bleken er 21 geschikt om de bruto opbrengsten berekenen. Zie Tabel 5 voor een overzicht van deze projecten.

We onderscheiden in deze analyse drie typen kwantificeerbare projecten:

- **Kosteneffectieve interventies:** projecten die aantonen dat een (nieuwe) interventie significante gezondheidswinst oplevert – uitgedrukt in (QALY's) – ten opzichte van de bestaande zorg. De gezondheidswinst gaat ofwel gepaard met besparingen, ofwel de gevraagde investeringen wegen op tegen de QALY-winst. We hanteren voor het moneteriseren van QALY-winst een ziektelast-afhankelijke drempel zoals gebruikt door het Zorginstituut.²¹
- **Kostenbesparende interventies:** projecten die aantonen dat een (nieuwe) interventie significant goedkoper is dan de bestaande zorg, met gelijkblijvende of betere gezondheidsuitkomsten voor patiënten. Afwachtend beleid kan in deze context ook een interventie zijn.
- **Kostenvoorkomende interventies:** projecten die een nieuwe interventie onderzochten en aantoonden dat deze in vergelijking met bestaande zorg geen significante gezondheidswinst opleverde, maar wel hogere kosten veroorzaakten.

Van de 21 kwantificeerbare projecten waren er 12 kostenbesparend, 6 kostenvoorkomend en 3 kosteneffectief (Figuur 24).



Figuur 24. Van de 21 kwantificeerbare projecten waren er 12 kostenbesparend, 6 kostenvoorkomend en 3 kosteneffectief.

Tabel 5. De 21 kwantificeerbare projecten waarvoor gezondheidswinst en monetaire besparingen zijn berekend

Project-nummer	Titel	Type project	Ronde
170885603	A randomised controlled trial in the palliative setting regarding off-label medication: investigating the efficiency of amitriptyline versus pregabalin from a societal perspective	Kostenbesparend	DO Farmaco
170995003	Quality of life, gross motor function, and actual everyday physical activity level in children with spastic Cerebral Palsy: (cost)effectiveness of combined treatment with multilevel botulinum-toxin injections and intensive functional physiotherapy	Kostenbesparend	DO Farmaco

²¹ Ziektelast in de praktijk (Zorginstituut Nederland, 2018)

Project-nummer	Titel	Type project	Ronde
171002303	A multicenter randomized clinical trial investigating the cost-effectiveness of treatment strategies with or without antibiotics for uncomplicated acute diverticulitis (DIABOLO trial)	Kostenbesparend	DO Farmaco
171102001	Treatment with low molecular weight heparin after knee arthroscopy and lower leg immobilisation	Kostenbesparend	DO Farmaco
8360110091	Individualisering van behandeling met enzymtherapie voor de ziekte van Fabry: implementatie van resultaten van een onafhankelijk internationaal register en beschikbaar maken van een genotype-fenotype. (bevat ook de kwantificering van 152001001 & 1520010011 & 836011009.	Kostenbesparend	VIMP
836011023	Superovulation in Intra uterine insemination: rFSH or Clomifene citrate?	Kostenbesparend	Open ronde
836021016	Effectiveness of routine nebulisation of mucolytic agents and bronchodilating drugs in intubated and ventilated intensive care unit patients	Kostenbesparend	Open ronde
836021019	The Netherlands Breast Cancer Project (NBCP): Towards personalized medicine by using the nationwide population-based breast cancer registry (1989-2011) coupled with biobanking	Kostenbesparend	Open ronde
836031001	The effect of oral ondansetron on referral rate in children aged 6 months to 6 years, attending in primary care out of hours service with acute gastro-enteritis and vomiting	Kostenbesparend	Open ronde
836031008	Optimalization of Eculizumab/Soliris treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome by means of individually-tailored, personalized therapy	Kostenbesparend	Open ronde
836031011	Topical ingenol mebutate versus photodynamic therapy versus topical 5-fluorouracil versus topical Imiquimod in treatment of actinic keratosis: a multi-center randomized fase III efficacy and cost-effectiveness study	Kostenbesparend	Open ronde
836041003	Tight control dose-reductions of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic trial	Kostenbesparend	Open ronde
152001007	Impact of new systemic treatments of patients with hematological malignancies in the Netherlands: population-based cohort studies of process and outcome as a basis for assessments of cost-effectiveness	Kosteneffectief	Overig
152001010	A multi-centre cost-effectiveness evaluation of a novel treatment option in the Netherlands: Photo Dynamic Therapy with temoporfine for the treatment of advanced incurable head and neck cancers, for whom prior conventional treatments have failed	Kosteneffectief	Overig
152001016	Real world Efficiency of Trastuzumab in Early Breast Cancer	Kosteneffectief	Overig

Project-nummer	Titel	Type project	Ronde
170885606	Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration (COSD)	Kostenvoorkomend	DO Farmaco
171102020	The OPTIMIST trial: OPTIMalisation of cost effectiveness through Individualised FSH Stimulation dosages for IVF Treatment	Kostenvoorkomend	DO Farmaco
171202018	Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with retinal vein occlusions(The BRVO study)	Kostenvoorkomend	DO Farmaco
171202019	Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with diabetic macular edema (The BRDME Study)	Kostenvoorkomend	DO Farmaco
836011026	Randomized Double-Blind Placebo-Controlled trial of Intradiscal Methylene Blue Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain	Kostenvoorkomend	Open ronde
836031009	Duloxetine for chronic osteoarthritis pain; an important alternative	Kostenvoorkomend	Open ronde

Gezondheidseconomische analyse

Op basis van de eindverslagen, interviews met de projectleiders en deskresearch hebben we de effecten op gezondheid en kosten per patiënt voor elk kwantificeerbaar project ingeschat. Ook zijn we nagegaan wat het aantal patiënten is dat jaarlijks voor de interventie in aanmerking komt. Verder nemen we ook de implementatiegraad van de onderzochte interventie en de levensduur van de technologie mee in onze berekening. Gezamenlijk vormen deze getallen de basis voor de berekening van de geschatte behaalde geschatte bruto opbrengsten van het GGG-programma.

Effecten op kosten en gezondheid (QALY's) per patiënt

We hebben de geschatte effecten op de gemaakte kosten en QALY's uit de eindverslagen gebruikt (Tabel 6). Alleen significante ($\alpha < 0,05$) besparingen en gezondheidseffecten nemen we mee in de berekening. Meerkosten bij kosteneffectiviteitsstudies nemen we in alle gevallen mee. Deze salderen we met de door de investering behaalde gezondheidswinst uitgedrukt in gemonetariseerde QALY's. Afhankelijk van het project hebben we alleen de medicatiekosten, of ook de zorgkosten of ook de kosten vanuit maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld ook de kosten van arbeidsverzuim) gebruikt. Zowel kosten als QALY's hebben we voor de verstreken tijd sinds het afronden van het project gecorrigeerd. Door de uitkomsten conform de richtlijnen van ZiN²² tegen 4,0% (besparingen) en 1,5% (effecten) per jaar te verdisconteren, zorgen we ervoor dat de situatie ontstaat alsof alle projecten in 2022 afgerond zijn. De QALY's hebben we gemonetariseerd op basis van de willingness-to-pay (WTP-)drempel van ZIN²³ die rekening houdt met de ziektelast van de onderzochte groep patiënten.

²² Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (Zorginstituut Nederland, 2016)

²³ Ziekte last in de praktijk (Zorginstituut Nederland, 2018); Ziekte last 0,10-0,40 € 20.000, ziekte last 0,41-0,70 € 50.000 en ziekte last 0,71-1,00 € 80.000

Het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor de interventie

We hebben het aantal relevante patiënten per jaar gebaseerd op de informatie uit interviews met de projectleiders in combinatie met informatie uit de eindverslagen en openbare bronnen (Tabel 6). Afhankelijk van de onderzochte interventie betreft het aantal patiënten per jaar incidentie of puntprevalentie. In het eerste geval ontvangt elk jaar een nieuwe groep patiënten de interventie. In het tweede geval ontvangen chronische patiënten structureel de behandeling.

De implementatiegraad van de interventie

We hebben voor de implementatiegraad informatie uit interviews met de projectleiders gebruikt (Tabel 7). Daarbij liet de implementatiegraad vaak ontwikkeling zien door de tijd heen. Maximale implementatie zal immers niet direct na afronding van het project behaald zijn. We gaan er daarbij vanuit dat de groei van de implementatiegraad lineair verloopt binnen de met de onderzoekers besproken implementatiefases.

De levensduur van de technologie

We hebben aangenomen dat de levensduur van de interventie maximaal tien jaar is. Indien onderzoekers aangaven dat de interventie al eerder obsoleet raakte door introductie van nieuwe behandelmethoden of andere redenen, verkortten we deze levensduur. Alle opbrengsten behaald na het eerste jaar hebben we verdisconteerd met bovengenoemde discontovoeten.

Kosten afgeronde GGG-projecten

Om de netto opbrengsten van het GGG-programma te berekenen, hebben wij de toegekende budgetten van de 243 afgeronde projecten in de evaluatieperiode als basis genomen (€74,5 miljoen). Boven op de budgetten rekenden we 10% overheadkosten voor het draaien van GGG-programma gerekend (€7,5 miljoen). Verder zijn ook de eigen bijdragen (€7,0 miljoen) en de cofinanciering (€9,9 miljoen) meegenomen in de kosten van de afgeronde projecten. Tot slot brachten we de totale kosten middels inflatiecorrectie²⁴ naar 2022 gebracht om ze te kunnen vergelijken met de opbrengsten. De totale kosten komen daarmee uit op €115 miljoen in termen van 2022.

²⁴ Consumentenprijsindex (CPI), CBS

Tabel 6. Gebruikte kosteneffect, QALY-effect en potentieel aantal patiënten per jaar voor gezondheidseconomische analyse

Projectnummer	Gebruikt kosteneffect per patiënt	Gebruikt QALY-effect per patiënt	Potentieel aantal patiënten (×1.000) per jaar	Toelichting
170885603	€ -2.863	-	7,0	Op basis van het eindverslag en interview. Het gaat om medicatie-gerelateerde kosten per patiënt per jaar. Zeer conservatieve schatting van aantal patiënten met neuropathische pijn na kanker door geïnterviewde.
170995003	€ -2.781	-	0,4	Op basis van het eindverslag en interview, maatschappelijk kostenverschil per behandeling. Geïnterviewden schatten het aantal behandelingen per jaar in op 400.
171002303	€ -46	-	20	Op basis van het eindverslag. NZa en interview. Het gaat alleen om een significant verschil in de kosten voor antibiotica. Er zijn 2,3 miljoen SEH bezoeken per jaar (NZa, 2017), 10% van deze bezoeken gaat om acute buikpijn, hiervan komt 12% door acute diverticulitis. Van de acute diverticulitis is 75% milde acute diverticulitis.
171102001	€ -11 & € -80	-	40 & 30	Op basis van het eindverslag en interview. Het gaat om het verschil in medicijnkosten. Schatting jaarlijks aantal knie artroscopieën & onderbeengips door geïnterviewde.
8360110091	€3,2 mln. in totale cohort Fabry	-	Cohort Fabry betreft ca. 100 patiënten.	Op basis van analyse onderzoeksgroep. Het betreft passend gebruik van ERT. De aangescherpte start- en stopcriteria zorgen dat ERT alleen toegediend wordt aan patiënten bij wie er meerwaarde is ten opzichte van standaardbehandeling. Jaarlijks bespaarde kosten bestaan uit het eerder stoppen van ERT behandeling, inclusief aangescherpte criteria bij ernstige irreversibele schade aan het hart waaronder littekenvorming. (€2,7 mln.), niet starten van ERT bij ernstige, niet omkeerbare schade aan met name hart en/of nieren (€1 mln.). Daarnaast nemen kosten jaarlijks €0,5 mln. toe bij het vroeg starten van ERT bij jonge klassieke mannen.
836011023	€ -468	-	4,8	Op basis van artikel (Danhof et al. 2020), interview en informatie van de NTVG. Het gaat om het verschil in zorgkosten per koppel. In Nederland zijn ongeveer 28.500 IUI cycli verricht, gemiddeld 6 cycli per koppel.
836021016	€ -353	-	23	Op basis van het eindverslag en interview. Het gaat om behandelkosten op de IC, met name voor vernevelingen. Schatting jaarlijks aantal patiënten die niet-kortdurend worden beademd op wie de interventie van toepassing is.

Projectnummer	Gebruikt kosteneffect per patiënt	Gebruikt QALY-effect per patiënt	Potentieel aantal patiënten (x1.000) per jaar	Toelichting
836021019	€ -1.000	-	0,7	Op basis van interview met de onderzoekers. Kostenverschil vanuit gezondheidszorgperspectief tussen het gebruik van tamoxifen en een aromataseremmer. Aantal patiënten gebaseerd op data van de NKR en inschatting van de onderzoekers.
836031001	€ -221	-	14,1	Op basis van het eindverslag, interview en correspondentie met de onderzoekers. Verschil in kosten is vanuit maatschappelijk perspectief en gedreven door verminderd werkverzuim bij ouders. Aantal patiënten gebaseerd op incidentiedata en deelname-bereidheid tijdens de studie.
836031008	€ -266.520	-	0,01	Op basis van extra voortgangsverslag en interview. Het gaat om de het verschil zorgkosten per patiënt, dit wordt voornamelijk gedreven door de kosten van eculizumab. Hierin hebben de onderzoekers geen rekening kunnen houden met korting die de minister heeft weten te bedingen.
836031011	€ -500	-	50	Op basis van eindverslag en interview. Conservatieve schatting van het kostenverschil is €500. Grofweg 100.000 patiënten met actinische keratose worden in tweede lijn behandeld. Bij aanvang van de studie werd circa 25% al behandeld met fluorouracil, dat zou 75% kunnen worden. Dit betreft een onderschatting omdat er ook veel patiënten in de eerste lijn behandeld worden.
836041003	€ -1.849	-	1,5	Op basis van artikel (Atalay et al. 2020) en interview Het gaat om het verschil in zorgkosten bij 50% goedkopere medicatie dan ten tijde van de studie. Jaarlijks aantal patiënten ingeschat door geïnterviewden.
152001007	€ 23.736	2,11	0,16	Op basis van het interview, eindverslag en correspondentie met onderzoekers. QALY-winst is t.o.v. expectatief beleid. Verschil in zorgkosten bestaat met name uit kosten van rituximab.
152001010	€ 9.732	0,37	0,15	Op basis van eindverslag en interview. Het gaat om de incrementele kosten van de behandeling en QALY-winst t.o.v. chemotherapie. Maximaal aantal behandelde patienten per jaar was 150 tot 2015.
152001016	€ 3.559	0,83	1,7	Op basis van eindverslag, interview en artikel (Seferina e.a., 2017). Incrementele kosten zijn voor de complete zorgkosten per patiënt. Aantal relevante patiënten per jaar op inschatting van onderzoeker.

Projectnummer	Gebruikt kosteneffect per patiënt	Gebruikt QALY-effect per patiënt	Potentieel aantal patiënten (x1.000) per jaar	Toelichting
170885606	€ -3.600	-	26,7	Op basis van eindverslag, interview en correspondentie met onderzoeker. Verschil in kosten op basis van conservatieve schatting van gemiddeld 6 injecties per patiënt per jaar. Aantal relevante patiënten per jaar op inschatting van onderzoeker, daarbij rekening gehouden met introductie aflibercept.
171102020	€ -213	-	14	Op basis van het eindverslag en interview. Het gaat om de zorgkosten per vrouw.
171202018	€ -3.600	-	15	Op basis van eindverslag, interview en correspondentie met onderzoeker. Verschil in kosten op basis van conservatieve schatting van gemiddeld 6 injecties per patiënt per jaar. Aantal relevante patiënten per jaar op inschatting van onderzoeker, daarbij rekening gehouden met introductie aflibercept.
171202019	€ -3.600	-	8	Op basis van eindverslag, interview en correspondentie met onderzoeker. Verschil in kosten op basis van conservatieve schatting van gemiddeld 6 injecties per patiënt per jaar. Aantal relevante patiënten per jaar op inschatting van onderzoeker, daarbij rekening gehouden met introductie aflibercept en beperktere positieve bevacizumab bij patiënten met slechtere visus bij aanvang behandeling.
836011026	€ -500	-	13	Op basis van het eindverslag, www.volksgezondheidenzorg.info , richtlijn en interview. Het gaat om het verschil in medicatiekosten. Jaarprevalentie lage-rugpijn zonder uitstraling is 500.000, hiervan is maximaal 43% chronische discogene rugpijn waarvan maximaal 6% van deze groep komt in aanmerking voor deze interventie.
836031009	€ -59	-	4,1	Op basis van eindverslag, www.volksgezondeindenzorg.info en interview. Bij verschil in kosten alleen verschil in medicatiekosten meegenomen. Van verschil in vóórkomen van gewrichtsvervangende operaties werden grotere kostenvoorkomingen gevonden. Aantal relevante patiënten per jaar naar inschatting onderzoekers op basis van recent eigen onderzoek naar prevalentie artrose.

Tabel 7. Gebruikte implementatiegraden en totale bijdrage aan bruto opbrengsten voor gezondheidseconomische analyse

Projectnummer	Maximale implementatiegraad gezondheidseconomische analyse	Totale verdiscon- teerde bijdrage aan bruto opbrengsten (x 1 miljoen)	Toelichting
170885603	10%	€ 19	Schatting geïnterviewde: Conservatieve inschatting, er is geen implementatieplan gemaakt bij de studie. Er is wel in de FMS-richtlijn opgenomen om preferentieel te starten met amitriptyline.
170995003	0%	€ 0	Interventie staat nog niet in de richtlijn en tot die tijd gaat er in de praktijk nog niets veranderen.
171002303	90%	€ 5	De DIABOLO trials is opgenomen in de richtlijn, geïnterviewde schat in dat hierdoor de implementatie erg hoog ligt.
171102001	55% & 70%	€ 2 & € 12	Voor het onderzoek is er een enquête uitgezet om het gebruik van antistolling bij knie artroscopie en onderbeengips in Nederland te meten, dit was 60% en 80% respectievelijk. Dit zijn dan ook de maximale implementatiegraden. Geïnterviewde schat in dat deze na 10 jaar bijna gehaald worden.
8360110091	100%	€ 26	De ziekte van Fabry wordt in Nederland centraal behandeld vanuit het expertisecentrum SPHINX in het Amsterdam UMC. De implementatie van de start- en stopcriteria voor ERT is daarmee volledig.
836011023	15%	€ 3	De implementatiegraad geschat op de centra die meededen aan de studie en geen verdere implementatie tot de richtlijn is aangepast. Dit is nog niet gebeurd.
836021016	50%	€ 20	Maximale implementatiegraad op basis van inschatting onderzoeker. Implementatiestrategie is al geschreven, maar vertraging opgelopen vanwege introductie COVID-19 waardoor beademingsstrategieën op de IC's aangepast zijn.
836021019	80%	€ 4	Maximale implementatiegraad wordt naar verwachting bereikt wanneer de interventie opgenomen is in de richtlijn. Gebaseerd op inschatting onderzoeker.
836031001	75%	€ 10	Momenteel wordt de NHG-richtlijn acute gastro-enteritis herzien, waarbij de onderzoekers de kans aanzienlijk achten dat hun interventie opgenomen wordt. Indien dat gebeurt, gaat de uptake naar hun verwachting zeer snel omdat veel huisartsen behoefte hebben aan een dergelijke optie.
836031008	100%	€ 20	Na de studie is de implementatiegraad 100% want alle patiënten doen mee. Na 5 jaar zou er een biosimilar op de markt kunnen komen, schatting is dat dit maximaal 20% goedkoper is.
836031011	50%	€ 72	Schatting van geïnterviewde: In het meest conservatieve geval wordt in 10 jaar 50% implementatie gehaald.
836041003	100%	€ 18	Inschatting geïnterviewden. Er is veel interesse in het implementeren van de uitkomsten van de studie. Na publicatie van

Projectnummer	Maximale implementatiegraad gezondheidseconomische analyse	Totale verdiscon- teerde bijdrage aan bruto opbrengsten (x 1 miljoen)	Toelichting
			vervolgonderzoek verwachten de geïnterviewden dat de implementatie voor de middelen uit deze studie een boost krijgt.
152001007	80%	€ 10	Maximale implementatiegraad op basis van inschatting onderzoekers. Daarbij conservatie horizon van 5 jaar genomen vanwege snelle ontwikkelingen in de hematologie.
152001010	80%	€ 15	Door intrede immunotherapie is het aantal behandelde patiënten gedaald naar 40-50 per jaar. Daarvoor was implementatiegraad hoog (80%) er zijn slechts drie centra die deze behandelingen bieden.
152001016	75%	€ 120	Trastuzumab is geïntroduceerd voor deze indicatie, zelfs nog vóór formele goedkeuring, vanwege de goede resultaten. De implementatiegraad is nog veder toegenomen tijdens en na de looptijd.
170885606	50%	€ 389	Maximale implementatie op basis van correspondentie met onderzoeker, daarbij voor conservatieve schatting gekozen gelet op grote impact.
171102020	100%	€ 17	Inschatting geïnterviewden. Het verhogen van een dosering had tot implementatie geleid.
171202018	50%	€ 219	Maximale implementatie op basis van correspondentie met onderzoeker, daarbij voor conservatieve schatting gekozen gelet op grote impact.
171202019	50%	€ 122	Maximale implementatie op basis van correspondentie met onderzoeker, daarbij voor conservatieve schatting gekozen gelet op grote impact.
836011026	30%	€ 11	Inschatting geïnterviewden. Implementatiegraad t.o.v. de populatie die in aanmerking had gekomen voor deze interventie. Implementatie had langzaam gegaan omdat de bijbehorende diagnostiek niet voor iedere arts vanzelfsprekend is.
836031009	60%	€ 1	Potentiële implementatiegraad op basis van inschatting onderzoekers. Gelet op ziektelast en relatieve gebrek aan therapeutische opties had implementatiegraad snel hoog kunnen zijn.

Onbenut potentieel

We hebben eveneens berekend wat de bruto opbrengsten bij ambitieus realistische implementatiegraden zouden zijn. We hebben voor ieder project afzonderlijk een inschatting gemaakt van een ambitieus realistische implementatiegraad (Tabel 8). Voor kosten voorkomende projecten is er geen hogere implementatiegraad aangenomen, omdat dit om hypothetisch bespaarde kosten gaat. Voor kosteneffectieve en kostenbesparende projecten met een maximale implementatiegraad van 75% of hoger is geen extra stijging opgenomen.

Tabel 8. Gebruikte ambitieus realistische implementatiegraden en de totale verdisconteerde bijdrage aan bruto opbrengsten (x 1 miljoen) bij ambitieus realistische implementatiegraad.

Projectnummer	Ambitieuze realistische implementatiegraad	Totale verdisconteerde bijdrage aan bruto opbrengsten (x 1 miljoen) bij ambitieus realistische implementatiegraad
170885603	25%	€ 47
170995003	50%	€ 5
171002303	90%	€ 8
171102001	60% & 80%	€ 2 & € 17
8360110091	100%	€ 26
836011023	75%	€ 15
836021016	75%	€ 54
836021019	80%	€ 5
836031001	90%	€ 24
836031008	100%	€ 22
836031011	100%	€ 216
836041003	100%	€ 23
152001007	0%	€ 0
152001010	80%	€ 22
152001016	90%	€ 189
170885606	50%	€ 389
171102020	100%	€ 26
171202018	50%	€ 219
171202019	50%	€ 122
836011026	30%	€ 17
836031009	60%	€ 1

Bijlage 4. Aanbevelingen evaluatie GGG in 2017

Het programma GGG is in 2017 eerder geëvalueerd bij haar vijfjarig bestaan. Bij de uitkomsten van die evaluatie stonden acht aanbevelingen centraal. Sindsdien heeft GGG aan al deze aanbevelingen gevolg gegeven. Deze acties staan expliciet en impliciet verweven in dit rapport. Deze bijlage bevat een overzicht van de acht aanbevelingen en waar we in dit rapport op deze aanbeveling ingaan. Het volledige evaluatierapport uit 2017 is te vinden op <https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/minister-bruins-ontvangt-evaluatie-5-jaar-goed-gebruik-geneesmiddelen/>

Aanbeveling	Paragraaf
Meer programmatische sturing en regie op de aanvraag en selectie van de onderzoeksprojecten lijken wenselijk. Deze evaluatie wijst op het risico van fragmentatie en gebrek aan samenhang en onder of oververtegenwoordiging van relevante onderzoeksvelden en disciplines.	§2.2, §3.3.1
Daar waar inhoudelijk gewenste onderzoeksvoorstellen bij indiening methodologisch te kort schieten, wordt aanbevolen om na te gaan of ZonMw een faciliterende rol kan spelen bij het zoeken naar methodologische ondersteuning. Dit geldt in het bijzonder voor onderzoeksgebieden als 'polyfarmacie en therapietrouw'	§2.3, §3.2.2, §3.2.3
Sturing op de standaardisering van de technische aspecten, classificaties en codering bij het opzetten van registraties wordt aanbevolen.	§3.2.3, §4.1
Hernieuwde inspanningen in het betrekken van private partijen bij het GGG programma zijn gewenst om het in aanleg geformuleerde multiplier effect te bereiken, onder andere door het ontwikkelen van sector-/industriebrede business cases.	§3.4.2, §4.1
Ten behoeve van een goede implementatie van de onderzoeksresultaten dient de driehoek vraagsteller onderzoeksveld zorgveld versterkt te worden wat betreft vraagarticulatie, methodologie van onderzoek en implementeerbaarheid.	§3.4
Verdere versterking van de rol van patiënten/eindgebruikers bij het GGG programma, onder andere bij de monitoring en het faciliteren van de onderzoeksprojecten.	§3.1.3, §3.3.2
De GGG raad heeft grote betekenis voor het GGG programma; betere aansluiting bij (de vragen uit) het onderzoeks- en zorgveld (minder high level) zou deze rol nog verder kunnen versterken.	§2.2, §3.4.2
De evaluatie laat een enorme potentie zien wat betreft directe en indirecte opbrengsten van GGG. Het verdient aanbeveling deze tussentijds meer expliciet te maken.	Hoofdstukken 4-5