



Rapportage Concept Impactmodel Geneesmiddeltekorten

Opgeleverd middels de brief aan VWS d.d. 30 oktober 2012 (kenmerk: 053/12 GMT/MW/cvr)

Datum

10 december 2012

Auteurs

Marjolein Weda, RIVM
Richard Heijink, RIVM
Dries de Kaste, RIVM

Titel van de rapportage

Ontwikkeling Conceptmodel Impact Geneesmiddeltekorten
Beschrijving van de ontwikkeling en gebruiksmogelijkheden

Inleiding

Geneesmiddeltekorten vormen wereldwijd een groeiend probleem.^{1,2,3} Het niet (tijdig) beschikbaar zijn van een geregistreerd geneesmiddel kan leiden tot uitgestelde, onderbroken of suboptimale behandeling van patiënten. Er zijn meerdere oorzaken aan te wijzen voor geneesmiddeltekorten in Nederland. Deze worden besproken in het rapport over geneesmiddeltekorten dat het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in opdracht van VWS heeft geschreven.⁴ Uit de rapportage van IVM blijkt dat de oorzakelijke factoren elkaar beïnvloeden en niet los van elkaar kunnen worden gezien. Een aantal van deze factoren zal niet (eenvoudig) te beïnvloeden zijn door de overheid. Geneesmiddeltekorten zullen derhalve in enigerlei mate een blijvend fenomeen vormen.

Of de overheid moet interveniëren bij een concreet (dreigend) tekort hangt onder andere af van de verwachte impact van het tekort op de volksgezondheid. Een geneesmiddeltekort vormt niet noodzakelijkerwijs een risico: de impact op de gezondheid van een individuele patiënt of patiëntengroep zal afhangen van de karakteristieken van het geneesmiddel, de aandoening die er mee behandeld wordt, de patiëntenpopulatie en de beschikbaarheid van alternatieven. VWS heeft het RIVM gevraagd een risicomodel te ontwikkelen waarmee de impact op de (volks-)gezondheid van een concreet/dreigend tekort van een geregistreerd geneesmiddel kan worden ingeschat. Met VWS is afgesproken om een conceptmodel op te leveren dat mogelijk in een vervolgproject nog verfijning vergt.

Rol van het conceptmodel

Toegankelijkheid en kwaliteit van zorg, en dus ook van farmaceutische zorg, is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van vele partijen, waaronder de farmaceutische industrie, (groot-)handelaren, ziekenhuisapothekers/apothekers, artsen/voorschrijvers, zorgverzekeraars en de overheid. In geval van een (dreigend) geneesmiddeltekort zal elk van deze partijen moeten overwegen wat zijn/haar verantwoordelijkheden en mogelijkheden zijn om de gevolgen van het tekort te beperken. Het conceptmodel Impact Geneesmiddeltekorten van het RIVM is ontwikkeld om overheidspartijen bij die overweging te ondersteunen. Het model is bedoeld om in te schatten of een (dreigend) tekort een hoge, middelmatig of lage impact heeft op de volksgezondheid en is een hulpmiddel om op transparante, systematische en gestandaardiseerde wijze te besluiten of

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

interventies vanuit de overheid gewenst/noodzakelijk zijn. Bij het besluit tot al dan niet interveniëren, spelen echter ook nog andere factoren dan impact op volksgezondheid een rol, zoals wettelijke kaders, kosten, tijdspaden en haalbaarheid van interventiemogelijkheden. Deze factoren zitten niet in het model en moeten apart worden meegewogen bij de besluitvorming over interventies. Het model kan ook worden ingezet als hulpmiddel bij het identificeren van (groepen) geneesmiddelen die bij een tekort een grote impact op de volksgezondheid kunnen hebben (preventief/ proactief).

Ontwikkeling van het conceptmodel

Voor de ontwikkeling van het conceptmodel zijn vijf stappen gevolgd die hieronder worden beschreven.

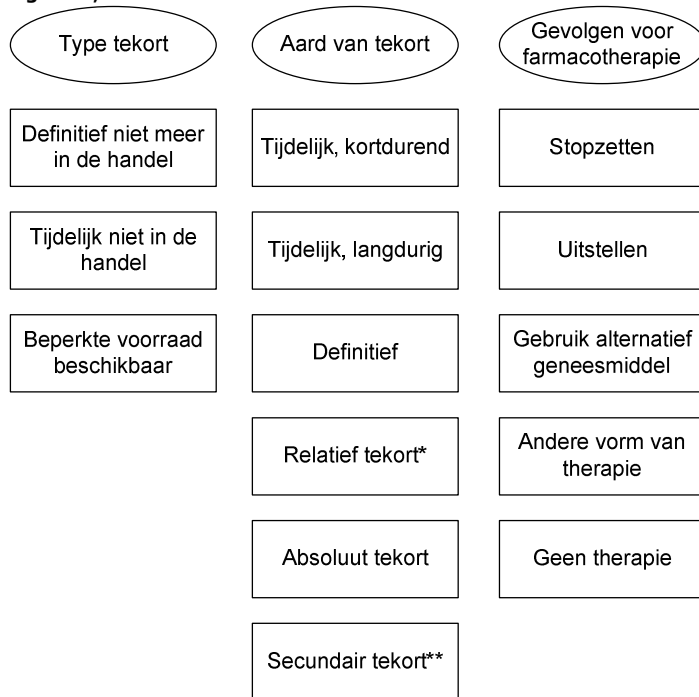
Stap a, Inventarisatie van impactmodellen die beschikbaar of in ontwikkeling zijn

Via het Europese Official Medicines Control Laboratories netwerk zijn 23 EU-lidstaten, Noorwegen en het European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare per e-mail gevraagd om aan te geven of er in het betreffende land modellen beschikbaar of in ontwikkeling zijn om de impact van geneesmiddeltekorten in te schatten. Van enkele EU-lidstaten, Canada en de Verenigde Staten zijn daartoe tevens de websites van de registratieautoriteiten voor geneesmiddelen doorzocht. Verder zijn collega's van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO, afdeling Essential Medicines and Health Products) benaderd over het bestaan van impactmodellen. Tot slot is een literatuurstudie in Medline uitgevoerd met de termen '*drugs*' '*medicines*', '*shortages*' and/or '*non-availability*' AND '*safety*' and/or '*impact*'. Uit de bovengenoemde zoekacties zijn geen impactmodellen aan het licht gekomen. Wél bleken enkele EU-lidstaten geïnteresseerd in een dergelijk model en zouden graag t.z.t. geïnformeerd willen worden over het Nederlandse (concept) impactmodel.

Stap b, Inventarisatie van factoren met mogelijke impact op de volksgezondheid

De factoren beperken zich tot aspecten die een relatie hebben met het gebruik van het geneesmiddel (of het alternatief). Vanuit het RIVM-projectteam is een schema gemaakt dat als denkkader is gebruikt voor deze inventarisatie (zie Figuur 1). Er is een literatuurstudie in Medline uitgevoerd met de termen '*drugs*' '*medicines*', '*shortages*' and/or '*non-availability*' AND '*safety*' and/or '*impact*'. De zoekperiode was 2007-2012 en de taalrestrictie Nederlands en Engels. De publicaties zijn gescreend op factoren met mogelijke gezondheidsimpact.^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16} Daarnaast is op basis van kennis beschikbaar bij het RIVM een aantal factoren benoemd die mogelijk impact hebben op de (volks-)gezondheid. De verzamelde factoren vormden de basis voor het opstellen van het conceptmodel.

Figuur 1, Denkkader voor inventarisatie van factoren



* Tekort door toegenomen vraag.

** Door een tekort neemt de vraag naar een alternatief geneesmiddel toe, waardoor een tekort ontstaat van dat alternatieve geneesmiddel.

Stap c, Opstellen van het conceptmodel en toekennen van een weging

Het conceptmodel is in drie fasen opgesteld: de eerste versie is gemaakt door een wetenschappelijk medewerker van het projectteam. Deze versie is bediscussieerd in het projectteam en herzien tot een tweede versie. Deze tweede versie is besproken in een panel van RIVM experts uit diverse velden (infectieziekten, zorgonderzoek, preventieonderzoek, geneesmiddelen) en herzien tot de derde versie. De weging (*Low, Moderate, High impact*) is gemaakt op basis van consensus tussen de betrokken personen. Gedurende deze drie fasen is op diverse momenten het VWS-projectteam geraadpleegd.

Stap d, Inventarisatie van beschikbare informatiebronnen voor de factoren

Voor alle geïdentificeerde factoren die zijn opgenomen in het conceptmodel is nagegaan of er (openbare) informatiebronnen beschikbaar zijn om een inschatting van de impact te kunnen maken. Voor alle factoren zijn bronnen gevonden, maar voor de daadwerkelijke inschatting zal ook gebruik gemaakt moeten worden van expert opinies. Dit is aangegeven in het concept model, tezamen met voorbeelden van informatiebronnen (zie bijlage a).

Test e, Toetsen van het conceptmodel

De derde versie van het impactmodel is getoetst op bruikbaarheid aan de hand van drie casussen die zich daadwerkelijk hebben voorgedaan: Anapen/Anapen junior, Dipiperon-druppels en Natrium-penicilline G 1.000.000 IE, poeder voor injectievloeistof. Voor de casussen Anapen/Anapen junior en Dipiperon-druppels is dit gedaan binnen het projectteam. De uitkomsten van deze twee casussen

hebben geleid tot enige aanpassingen in het model. Na deze aanpassingen is de casus m.b.t. Natrium-penicilline G 1.000.000 IE voorgelegd aan vier personen (met apothekers-/artsopleiding) die niet betrokken waren bij de ontwikkeling van het model. Deze personen hebben het impactmodel onafhankelijk van elkaar ingevuld en commentaar gegeven op de bruikbaarheid en duidelijkheid. Dit resulteerde in een consistent beeld voor deelstappen 1 en 2, maar met een verschil in interpretatie voor stap 3 (en dus ook voor het eindoordeel) (zie Tabel 1). De resultaten van deze casus hebben geleid tot verdere verfijning en het toevoegen van een toelichting ten behoeve van het gebruik van het model (zie bijlage b).

Tabel 1 Casus Natrium-penicilline G 1.000.000 IE

	Deeloordeel stap 1*	Deeloordeel stap 2**	Deeloordeel stap 3***	Eindoordeel
Persoon 1	<i>High impact</i>	<i>High impact</i>	<i>High impact, vanwege resistentievorming</i>	<i>Moderate impact</i>
Persoon 2	<i>High impact</i>	<i>High impact</i>	<i>High impact, vanwege meer bijwerkingen</i>	<i>Moderate impact</i>
Persoon 3	<i>High impact</i>	<i>High impact</i>	<i>Low impact, vanwege alternatief is GVS onderling vervangbaar</i>	<i>Low impact</i>
Persoon 4	<i>High impact</i>	<i>High impact</i>	<i>High impact, vanwege meer bijwerkingen en minder werkzaam</i>	<i>Moderate impact</i>

* Vaststellen van de kenmerken van de populatie en het geneesmiddel.

** Vaststellen van de kenmerken van het tekort.

*** Vaststellen van de kenmerken van een alternatief geneesmiddel.

Het conceptmodel: enkele kanttekeningen

Het uiteindelijke conceptmodel wordt weergegeven in bijlage a, met een toelichting t.b.v. gebruik in bijlage b. Het conceptmodel is gedurende de ontwikkeling alleen getoetst op bruikbaarheid, maar niet gevalideerd. Om het conceptmodel te finaliseren is nog een aantal stappen nodig:

- o een testfase waarbij een groter aantal casussen wordt betrokken en die wordt uitgezet bij de beoogde eindgebruikers
- o aanpassing/aanvulling/verfijning van het impactmodel n.a.v. de resultaten van deze testfase
- o toetsing van het impactmodel door de resultaten van een aantal casussen te vergelijken met de impact-inschatting van een expertgroep.
- o een gebruiksvriendelijke versie maken die eenvoudig elektronisch is in te vullen.

Deze stappen kunnen in een vervolgtraject worden uitgevoerd.

In het conceptmodel staan voorbeelden van bronnen die kunnen worden geraadpleegd om de impact op de (volks-)gezondheid te bepalen. Voor enkele van deze bronnen geldt dat de informatie niet zondermeer toegankelijk is: voor sommige bronnen is toestemming nodig en/of is mogelijk betaling vereist. Toegang tot daadwerkelijk benodigde bronnen zal eveneens in een vervolgtraject moten worden geregeld.

Met behulp van het conceptmodel wordt een inschatting gemaakt van de impact op de (volks-)gezondheid. Deze inschatting is kwalitatief (*Low, Moderate, High*) en in zekere mate subjectief (deels leunend op expert opinie). Een aantal factoren kan bovendien in de loop van de periode van een (dreigend) tekort veranderen, met als mogelijke uitkomst dat de inschatting gedurende die periode wijzigt (bv.

de aard van het tekort kan veranderen van tijdelijk in definitief of een alternatieve bron die aanvankelijk beschikbaar was, is niet langer beschikbaar; *Low impact* kan dus veranderen in *High impact* en vice versa).

Bij het besluit van overheidspartijen tot al dan niet interveniëren, spelen ook nog andere factoren dan impact op volksgezondheid een rol, zoals wettelijke kaders, kosten, tijdspaden en haalbaarheid van interventiemogelijkheden. Deze factoren zitten niet in het model en moeten apart worden meegewogen bij de besluitvorming over interventies.

Gebruiksmogelijkheden

Het Conceptmodel Impact Geneesmiddeltekorten is een hulpmiddel voor overheidspartijen bij besluitvorming. De belangrijkste bijdrage daarbij is:

1. Standaardisatie
 - systematische oordeelsvorming over de impact (*Low, Moderate, High*) voor de volksgezondheid van een (dreigend) tekort op basis van een gestandaardiseerde methode
 - dezelfde wijze van onderbouwen van overheidsbeleid/ beslissingen door diverse overheidspartijen
2. Ondersteuning voor besluitvorming
 - onderdeel van de onderbouwing van keuzes die door overheidspartijen worden/ zijn gemaakt (wanneer wel actie/interventie, wanneer niet)
3. Ondersteuning voor beleid/regelgeving
 - mogelijkheid om pro-actief te handelen (bv. voor geneesmiddelen met hoog risico op tekort en *High impact* op volksgezondheid of bv. bij verzoek tot doorhaling van een geneesmiddel door een registratiehouder)

Het impactmodel is ontwikkeld voor gebruik door overheidspartijen (bv. VWS, IGZ, CBG, RIVM, CVZ) en kan ingezet worden voor diverse doeleinden:

- o Het besluit van overheidspartijen om zich al dan niet actief in te zetten om een dreigend tekort te voorkomen, om de gevolgen van een tekort te beperken (bv. in geval van recalls, productie- en/of leveringsproblemen, doorhaling/schorsing van geneesmiddelen, noodsituaties), of om voor een concreet tekort een oplossing te vinden.
- o Als hulpmiddel om voor nieuwe en reeds geregistreerde geneesmiddelen vast te stellen of er een risico is op het ontstaan van een *High impact* situatie (*hoog risico* op tekort met *High impact* op volksgezondheid). Door hoogrisico geneesmiddelen in beeld te brengen, is het mogelijk vooraf te anticiperen en eventueel een noodvoorraad aan te leggen n.a.v. dreigende situaties of mogelijke noodsituaties (bv. griep пандemie, natuurramp, nucleaire ramp)..
- o Als hulpmiddel voor vroege signalering van situaties die mogelijk tot geneesmiddeltekorten met *High impact* kunnen leiden (bv. bij signalen van leveringsproblemen van uitgangsmaterialen/grondstoffen die van cruciaal belang zijn voor de productie en/of kwaliteitscontrole van geneesmiddelen of bij het ontstaan van een situatie waarin een tekort aan een preferent middel leidt tot een situatie met *High impact* (bv. geen andere generieken meer op de markt).
- o Als hulpmiddel bij het inschatten van risico's en impact bij adviezen voor vergoeding (bv. het niet vergoeden van een geneesmiddel kan leiden tot uitwijken naar een ander geneesmiddel waarvoor een tekort kan ontstaan).

Welke overheidspartij in welke situatie en op welk moment het model gaat gebruiken, zal nog nader moeten worden uitgewerkt met alle betrokkenen. Bij deze uitwerking zal o.a. meegewogen moeten worden waar de melding van het (dreigend) tekort binnenkomt, de benodigde snelheid van besluitvorming over eventuele interventies, de benodigde/beschikbare expertise, de oorzaak van het tekort in relatie tot de taken/verantwoordelijkheden van de betreffende partijen en de wens tot consistentie in besluitvorming.

Referenties

- ¹ Ottino G, Lebel D, Bussi eres JF. Drug Shortages in Health Care Institutions: Perspectives in Early 2012. *Can J Hosp Pharm* 2012, Mar-Apr;65(2):151-152.
- ² Postma DJ, de Wolf L. Drug Shortages in the Netherlands: monitored by Farmanco. Poster presentation at FIP Centennial Congress, Amsterdam, 3-8 October.
- ³ Griffith MM, Gross AE, Sutton SH, Bolon MK, Esterly JS, Patel JA, Postelnick MJ, Zembower TR, Scheetz MH. The Impact of Anti-infective Drug Shortages on Hospitals in the United States: Trends and Causes. *Clin Infect Dis*. 2012, Mar 1;54(5):684-91.
- ⁴ Geneesmiddelttekorten. Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, in concept, versie 20121014, Oktober 2012.
- ⁵ Havrilesky LJ, Garfield CF, Barnett JC, Cohn DE. Economic impact of paclitaxel shortage in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012, Jun;125(3):631-4.
- ⁶ Ventola CL. The Drug Shortage Crisis in the United States; Causes, Impact, and Management Strategies. *Pharmacy and Therapeutics* 2011, Nov;36(11):740-757.
- ⁷ Pl uss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, M uhlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012, Feb;56(2):989-94.
- ⁸ Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, Clark AM, Stevenson J. Impact of drug shortages on U.S. health systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2011, Oct 1;68(19):1811-9.
- ⁹ De Oliveira GS Jr, Theilken LS, McCarthy RJ. Shortage of perioperative drugs: implications for anesthesia practice and patient safety. *Anesth Analg*. 2011 Dec;113(6):1429-1435.
- ¹⁰ Alspach JG. Is the drug shortage affecting patient care in your critical care unit? *Crit Care Nurse*. 2012, Feb;32(1):8-13.
- ¹¹ Printz C. Medication shortages threaten cancer care: the oncology community and the FDA tackle ongoing drug shortage problem. *Cancer*. 2012, Jan 15;118(2):289-91.
- ¹² Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJ, Hollak CE, Groener JE, Linthorst GE. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011, Oct 31;6:69.
- ¹³ Mullins TD, Cook AM. Drug shortages: causes and cautions. *Orthopedics*. 2011, Sep;34(9):712-714.
- ¹⁴ Maixner DF, Hermida AP, Husain MM, Rudowski MR, Reti IM. Succinylcholine shortage and electroconvulsive Psychiatry. 2011 Sep;168(9):986-7. therapy.
- ¹⁵ Kosarek L, Hart SR, Schultz L, Digiovanni N. Increase in venous complications associated with etomidate use during a propofol shortage: an example of clinically important adverse effects related to drug substitution. *Ochsner J* 2011, Summer;11(2):143-146.
- ¹⁶ Giraldo P, Ir un P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A, Hernández-Rivas JM, Julia A, Lu o E, Marín-Jimenez F, Martín-Nu ez G,

Montserrat JL, de la Serna J, Vidaller A, Villalón L, Pocovi M. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis* 2011, Jan 15;46(1):115-118.