



nederlands huisartsen
genootschap

Utrecht, 20 juni 2016

NHG-werkwijze keuze geneesmiddelen

E. de Jongh, M. Verduijn en Z. Damen.

Deze NHG-werkwijze keuze geneesmiddelen is bedoeld om tot een onderbouwde geneesmiddelkeuze te komen ten behoeve van het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij een bepaalde indicatie. Het is van toepassing voor NHG-producten of -Standpunten waarbij geneesmiddelkeuze aan de orde is, zoals in de NHG-Standaarden en de NHG-Behandelrichtlijnen.

Deze NHG-werkwijze beschrijft een proces waarin beoordelingscriteria een rol spelen. Dezelfde beoordelingscriteria worden gebruikt in de matrix- en in de SOJA-methode, echter in deze twee methoden kennen de beoordelingscriteria een vooraf bepaalde, vaste wegingsfactor. De NHG-werkwijze kiest niet voor een vaste weging vooraf, maar beschrijft indien relevant de onderlinge samenhang van de uitkomst van de beoordelingscriteria. De relatieve waardering van de beoordelingscriteria onderling kan immers verschillen per indicatie of per geneesmiddelgroep en vaak blijkt dat pas bij het beoordelingsproces. Een beschrijving van de argumenten die daarbij een rol spelen geeft dan transparanter aan welke overwegingen hebben bijgedragen aan de keuze. Deze systematiek lijkt ook beter aan te sluiten bij de GRADE werkwijze. Een nadeel van de matrix of SOJA methode is daarnaast dat deze een schijnobjectiviteit geven door het toekennen van getallen die absoluut geïnterpreteerd worden.

De werkwijze kan gebruikt worden om te kiezen tussen groepen geneesmiddelen of tussen geneesmiddelen binnen één groep. De beoordeling van de kosten maakt er een vast onderdeel van uit (in stap 3). Spécialité en generiek worden door het NHG gelijkwaardig geacht. Het NHG volgt hierin de beslissingen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) dat een wettelijke procedure hanteert, waarin farmacologische equivalentie en biologische beschikbaarheid van een generiek product op basis van gestandaardiseerd wetenschappelijk onderzoek wordt beoordeeld.

In de NHG-werkwijze worden drie stappen onderscheiden.

- Stap 1: In de eerste stap worden groepen geneesmiddelen en de geneesmiddelen binnen de groep geïnventariseerd. Niet geregistreerde middelen en middelen waarmee onvoldoende ervaring bestaat vallen in principe af (zie uitleg stap 1).
- Stap 2: Vervolgens worden eerst de groepen geneesmiddelen en vervolgens de geneesmiddelen binnen één groep beoordeeld op basis van vijf criteria: effectiviteit, veiligheid, tolerantie, toepasbaarheid en gebruiksgemak (zie uitleg stap 2).
Deze stap eindigt met een uitspraak welke geneesmiddelen bij een bepaalde indicatie gebruikt kunnen worden en of deze middelen gelijkwaardig zijn of niet (in dit laatste geval wordt de volgorde van voorkeur bepaald).
Als middelen gelijkwaardig worden geacht in een bepaalde stap, dan is een uitspraak over dosisequivalente hoeveelheden van de gelijkwaardige middelen nodig (zie uitleg stap 2).

- **Stap 3:** In de derde stap wordt *in geval van gelijkwaardige middelen* het aantal middelen beperkt tot maximaal drie op basis van kosten. Met de kosten van geneesmiddelen wordt bedoeld de kosten die de patiënt direct (aan de balie) of indirect (via zijn zorgverzekering) betaalt en niet bijvoorbeeld de kosten die de apotheek bij inkoop betaalt. Deze beperking in aantal *gelijkwaardige* middelen draagt bij aan doelmatig gebruik. In de huisartsenpraktijk is in het algemeen een keus uit twee of drie *gelijkwaardige* middelen meer dan voldoende. Omdat de beoordeling op basis van kosten alleen in geval van gelijkwaardigheid plaatsvindt, gaat dit niet ten koste van de kwaliteit van de farmacotherapeutische zorg. Eventueel kan binnen de groep gelijkwaardige middelen een voorkeur voor het goedkoopste middel worden aangegeven. Dat is relevant als er binnen de drie gekozen middelen een groot kostenverschil bestaat. Een groot en economisch relevant kostenverschil kan bestaan door een groot absoluut verschil in kosten tussen geneesmiddelen of bij een relatief kleiner verschil in kosten bij een grote omzet. Omzetten van chronische medicatie gebeurt in afstemming met de patiënt bij relevante prijsverschillen.

In uitzonderingsgevallen is het mogelijk dat ook geneesmiddelen die niet gelijkwaardig zijn onderling worden vergeleken op basis van kosten. Dat kan bijvoorbeeld aan de orde zijn, als van een geneesmiddel wel een (iets) betere klinische effectiviteit is aangetoond, maar tegelijkertijd de kosten van dit iets beter effectieve middel zo onevenredig hoog zijn, dat deze niet maatschappelijk zijn te verantwoorden. Het is belangrijk om te herkennen dat deze vorm van kostenbeoordeling basaal verschilt van hetgeen in stap 3 wordt omschreven. Zo mogelijk wordt hierbij gebruik gemaakt van een gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyse of BIA.

Uitleg stappen

Stap 1.

Inventariseer alle groepen geneesmiddelen en identificeer binnen die groepen alle in Nederland beschikbare geneesmiddelen die bij de desbetreffende indicatie toepasbaar zijn, inclusief hun toedieningsvormen.

- De geneesmiddelen dienen in principe voor de desbetreffende indicatie geregistreerd te zijn. Als uitgangspunt hiervoor geldt de registratietekst. Er kan van deze hoofdregel worden afgeweken (off label gebruik), mits de verbrede interpretatie op voldoende wijze wetenschappelijk kan worden onderbouwd. Informatie over geregistreerde indicaties is het snelst na te kijken in het Informatorium Medicamentorum. De registratiedossiers zelf zijn op de website van het CBG na te kijken (<http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>) en zijn ook te vinden via een link in de productinformatie van het elektronisch Farmacotherapeutisch Kompas (www.farmacotherapeutischkompas.nl).
- Middelen die kort op de markt zijn worden in het algemeen verworpen. Belangrijk daarbij is of bekend is of er zeldzame, maar ernstige bijwerkingen optreden. Zeldzame bijwerkingen blijken bijna nooit uit gegevens van registratieonderzoek, omdat het daarvoor benodigde aantal onderzochte patiënten te klein is om op betrouwbare wijze zeldzame bijwerkingen te detecteren. Een vuistregel kan zijn om een termijn van vijf jaar aan te houden, waarin het geneesmiddel in voldoende mate wordt voorgeschreven in de eerste lijn in Nederland of in een land met een vergelijkbare populatie en een vergelijkbaar goede structuur voor registratie van bijwerkingen.

Stap 2.

Farmacotherapeutische beoordelingscriteria:

1. **Effectiviteit:** bij voorkeur wordt de therapeutische effectiviteit beoordeeld in een eerste lijn populatie op 'harde', klinisch relevante parameters, zoals vermindering van de mortaliteit of morbiditeit. Wanneer er geen onderzoek op basis van harde parameters beschikbaar is dan kunnen secundaire parameters worden gebruikt. Let op de in- en exclusiecriteria bij de

onderzoekspopulaties en de onafhankelijkheid van het onderzoek. Bij voorkeur wordt de effectiviteit uitgedrukt in een absolute risicoreductie. Van een verschil in effectiviteit wordt vastgesteld of dat klinisch relevant is.

2. Ernstige bijwerkingen: hierbij gaat het om bijwerkingen of interacties met levensgevaar, invaliditeit, arbeidsongeschiktheid of opname in het ziekenhuis tot gevolg. Naast frequentie van voorkomen bepaalt de ernst van de schade en de reversibiliteit het gewicht van dit criterium. Wanneer een ernstige bijwerking of interactie door goede voorlichting of door aanvullende maatregelen van de arts of apotheker makkelijk te beheersen is, dan weegt dit minder zwaar. Bij het beoordelen van de veiligheid wordt rekening gehouden dat naarmate een aandoening minder ernstig is, een bepaalde bijwerking zwaarder weegt (en omgekeerd). Het beoordelen van de veiligheid hangt samen met het aantal jaren ervaring. Per definitie komen zeldzame bijwerkingen niet aan het licht in registratie onderzoek (omdat de behandelde aantallen patiënten te klein zijn gezien de lage frequentie van voorkomen van zeldzame bijwerkingen). Weinig frequente maar potentieel gevaarlijke bijwerkingen komen dus pas aan het licht bij langer gebruik van een middel in een grote populatie.

Effectiviteit en veiligheid zijn de twee belangrijkste criteria. Indien de effectiviteit ten opzichte van andere geneesmiddelen duidelijk lager is of indien bij gelijke effectiviteit van geneesmiddelen één geneesmiddel ernstige bijwerkingen kent, dan valt dat middel af. In dat geval is beoordeling van de overige criteria niet meer relevant.

3. Tolerantie: veelvoorkomende contra-indicaties, bijwerkingen of interacties bepalen de tolerantie voor een middel. De mate waarin een bijwerking de therapietrouw beïnvloedt, bepaalt het gewicht. Wanneer een bijwerking dragelijker wordt door bijv. goede voorlichting of door aanpassing van de dosering, dan wordt deze minder zwaar gewogen. Een veel gebruikte uitkomstmaat voor bijwerkingen is het aantal patiënten dat in vergelijkende onderzoeken de behandeling staakt ten gevolge van als hinderlijk ervaren bijwerkingen (intolerantie). Het uitvalpercentage zegt iets over de klinische relevantie van de bijwerking.
4. Toepasbaarheid: dit criterium bepaalt, of een middel bij het grootste deel van de patiënten met de desbetreffende indicatie kan worden toegepast. De toepasbaarheid is beperkt wanneer het voor belangrijke groepen patiënten niet kan worden gebruikt. Let daarbij op patiëntkenmerken, zoals leeftijd (bejaarden, kinderen), geslacht, contra-indicaties door co-morbiditeit (zoals lever- of nierfunctiestoornissen), zwangerschap, lactatie, etniciteit en (de ernst en frequentie van) klinisch relevante interacties met andere veel gebruikte geneesmiddelen. Bij antibiotica is daarnaast nog resistentieontwikkeling van belang.
5. Gebruiksgemak: dit criterium bepaalt in hoeverre de patiënt het gebruik van een middel in zijn dagelijks leven weet in te passen. Gebruiksgemak heeft een relatie met therapietrouw. Bij gebruiksgemak moet worden gedacht aan gebruiksduur (bij kuren), doseringsfrequentie, innamegemak, toedieningsvorm, toedieningstijdstippen (relatie met voeding), evt. noodzakelijke laboratoriumcontroles, smaak, verpakking, etc. Idealiter zou ook dit aspect onderbouwd moeten zijn door onderzoek in de praktijk.

Met gelijkwaardigheid wordt bedoeld dat er geen klinisch relevante verschillen in effectiviteit, veiligheid en toepasbaarheid zijn bij de grootste groep patiënten met deze indicatie. Beschrijf in de uiteindelijke onderbouwing de weging van de criteria onderling, indien deze heeft geleid tot een bepaalde voorkeur of tot uitsluiting van geneesmiddelen. Bij lokale en systemische therapie die even effectief lijkt, is er voorkeur voor lokale therapie vanwege een kleinere kans op bijwerkingen door een afwezigheid of lagere systeemspiegel van de werkzame stof. Met dosisequivalente hoeveelheden wordt de dagdosering bedoeld die bij de desbetreffende indicatie tot eenzelfde effect leidt. Bij de bepaling van de dosisequivalentie kunnen verschillende bronnen dienen:

- de Defined Daily Dosis (DDD). De DDD is door de WHO vastgesteld voor geneesmiddelen bij bepaalde (hoofd) indicaties.
- goed onderzoek waarin het effect van bepaalde doses van verschillende geneesmiddelen zijn vergeleken.
- registratiedossiers, waarin start-, onderhoud- en maximale doseringen worden aangegeven

- de in praktijk gehanteerde uitwisselbare doses.

Stap 3.

Als bron voor die kosten wordt de website [www.medicijnkosten](http://www.medicijnkosten.nl) gebruikt. Op die website worden van het desbetreffende geneesmiddel de laagste kosten (eventueel aangevuld met de kosten die de patiënt zelf moet bijbetalen) als waarde voor de kostenvergelijking gehanteerd. De prijzen op deze website worden maandelijks bijgehouden. De website is ook bereikbaar via een link in de productinformatie van het Farmacotherapeutisch Kompas (www.farmacotherapeutischkompas.nl).