



Criteria voor beoordeling therapeutische waarde

1. Inleiding

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) beoordeelt geneesmiddelen met een tweeledig doel. Enerzijds is dat het geven van een duidelijke plaatsbepaling van elk geneesmiddel ten opzichte van andere geneesmiddelen - voor dezelfde indicatie - in de vorm van een advies gericht op de voorschrijver; anderzijds is dat het adviseren over de vergoeding, in het kader van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), alsmede over de vergoeding van dure, intramurale (wees)geneesmiddelen en van bepaalde apotheekbereidingen. De resultaten van de beoordeling van het geneesmiddel staan beschreven in het Farmacotherapeutisch Rapport. Dat is te raadplegen via www.zorginstituutnederland.nl onder publicaties of via doorklikken bij de preparaattekst. Centraal hierbij staat de beoordeling van de therapeutische waarde van het geneesmiddel.

2. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel, die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare en aanbevolen behandelmogelijkheden.

De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt per indicatie allereerst bepaald door de balans tussen de *gunstige en ongunstige effecten* van het geneesmiddel ten opzichte van die van de standaard- of gebruikelijke behandeling. Een uitspraak over de therapeutische waarde heeft een beperktere waarde naarmate er minder gegevens over klinisch relevante uitkomstmaten beschikbaar zijn en er nog onvoldoende ervaring is om belangrijke zeldzame bijwerkingen aan het licht te kunnen brengen. Bij een vergelijkbare balans tussen gunstige en ongunstige effecten kunnen de overige beoordelingscriteria (*toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak*) een rol spelen, voor zover deze tot uiting komen in de gunstige en/of ongunstige effecten. De kosten spelen bij de vaststelling van de therapeutische waarde geen rol.

Geneesmiddelen worden vervolgens in drie categorieën ingedeeld:

- Geneesmiddelen met een therapeutische minderwaarde ten opzichte van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien
 - het middel belangrijke nadelen heeft in de gunstige en/of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling;
 - vergeleken met de bewijslast voor standaard- of gebruikelijke behandeling, er onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn;
- Geneesmiddelen met een therapeutische waarde gelijk aan die van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien het geneesmiddel geen relevante voor- en/of nadelen heeft in de gunstige of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling;
- Geneesmiddelen met een therapeutische meerwaarde ten opzichte van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien het geneesmiddel relevante voordelen heeft in de gunstige en/of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling.

De WAR gaat er daarbij vanuit dat het moet gaan om een relevante en specifieke categorie patiënten. De grootte van de groep patiënten en de ernst van de te behandelen aandoening spelen een belangrijke rol bij de vaststelling van de mogelijke therapeutische meerwaarde.

3. De vergelijkende behandeling en de indicatie

Voor bepaling van de therapeutische waarde dient het geneesmiddel voor een bepaalde indicatie vergeleken te worden met de standaardbehandeling, of, indien niet aanwezig, de gebruikelijke behandeling. De standaardbehandeling is de behandeling die volgens de betreffende actuele, relevante richtlijn wordt gezien als de eerstekeusbehandeling en waarvan de effectiviteit is bewezen. Indien geen standaardbehandeling kan worden vastgesteld vergelijkt men met de gebruikelijke behandeling. Dat wil zeggen de behandeling die men in de dagelijkse praktijk ziet als eerstekeusbehandeling waarvan de effectiviteit in onderzoek (nog) niet is bewezen. Deze gebruikelijke behandeling dient bij een substantieel aantal patiënten met de betreffende indicatie te worden toegepast in de praktijk.

De WAR stelt de standaardbehandeling vast met als belangrijkste bronnen: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-Standaarden, CBO-richtlijnen of Landelijke Transmurale Afspraken (LTA), het Farmacotherapeutisch Kompas. Tevens zijn de richtlijnen van de beroepsgroepen binnen de Orde van Medisch Specialisten van belang. Ten slotte zijn buitenlandse richtlijnen relevant.

De standaardbehandeling voor een bepaalde indicatie kan bestaan uit meer dan één geneesmiddel of niet-medicamenteuze behandeling of uit afwachtend beleid of best mogelijke ondersteunende zorg. Voor vaststelling van de standaard- of gebruikelijke behandeling vormen de geregistreerde indicaties van de geneesmiddelen het uitgangspunt. Ook van belang zijn geneesmiddelen die niet voor de betreffende indicatie zijn geregistreerd, maar daarbij wel in de praktijk worden toegepast. Deze 'off-label' toegepaste geneesmiddelen kunnen alleen in aanmerking komen als vergelijkende behandeling indien de toepassing ervan voldoende is onderbouwd met klinisch onderzoek bij de betreffende indicatie en in de dagelijkse praktijk als een gebruikelijke behandeling is aanvaard c.q. beschreven in de door de beroepsgroep goedgekeurde richtlijn en/of protocol.

In de praktijk kan zich een aantal problemen voordoen met de keuze van de vergelijkende behandeling. De therapeutische inzichten kunnen zich bijvoorbeeld wijzigen in de loop van de tijd. Dit betekent dat ook de opvattingen over de meest geschikte vergelijkende behandeling kunnen veranderen. Een goed gefundeerde keuze voor een vergelijkende behandeling in het klinisch onderzoek hoeft na afsluiting van het klinisch onderzoek of ten tijde van aanmelding voor opname in het verzekerde pakket, niet meer de meest geschikte behandeling te zijn.

4. Beoordelingscriteria voor de therapeutische waarde

Hierna komen de beoordelingscriteria aan de orde die samen de therapeutische waarde bepalen: gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.1 Gunstige effecten

De gouden standaard voor vaststelling van de gunstige effecten van een behandeling is het gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende onderzoek. Gunstige effecten worden bij voorkeur uitgedrukt in klinisch relevante uitkomstmaten, die voor de patiënt merkbaar zijn, zoals de mate van morbiditeit, mortaliteit en/of kwaliteit van leven. Vaak zijn er op het moment van beoordeling (bv. bij preventieve cardiovasculaire geneesmiddelen) nog geen klinisch relevante uitkomstmaten beschikbaar. Klinische onderzoeken laten dan alleen surrogaat- (ook wel intermediaire) uitkomstmaten zien. Surrogaat-uitkomstmaten, zoals bijvoorbeeld een laboratoriumbepaling of een lichamenlijk kenmerk zijn in zulke gevallen de enig bruikbare maten om de gunstige effecten op te beoordelen. Daarbij wordt opgemerkt dat er een aangetoond verband dient te bestaan tussen deze surrogaatparameter en een klinische relevante uitkomstmaat. Surrogaat-uitkomstmaten zijn in het algemeen voor de patiënt niet merkbaar. Voor het vaststellen van relevante uitkomstmaten kan de WAR gebruik maken van de richtlijnen van de EMA en behandelrichtlijnen van zorgverleners. Voor bepaling van de plaats van een geneesmiddel in de farmacotherapie is een vergelijking met de standaard- en/of gebruikelijke behandeling van belang om de relatieve effectiviteit te kunnen vaststellen. Het beste bewijs vormt een onderzoek waarbij in dezelfde populatie direct is vergeleken met de standaard- of gebruikelijke behandeling in de juiste dosering. Een vergelijking met alleen placebo is van minder waarde tenzij er nog geen behandeling beschikbaar is of het nieuwe geneesmiddel wordt toegevoegd aan een bestaande therapie ('add-on' of combinatietherapie). Indirecte vergelijkingen tussen geneesmiddelen, waarbij de populaties en omstandigheden van de onderzoeken doorgaans verschillend zijn, hebben minder bewijskracht. Onderzoek expliciet gericht op de kwaliteit van leven vindt beperkt plaats. De toegevoegde waarde van het geneesmiddel kan echter juist tot

uiting komen in een verbetering van de kwaliteit van leven. Relevante gegevens ten aanzien van dit aspect zijn daarom altijd vermeldenswaardig. Uit de resultaten van onderzoek waarin kwaliteit van leven een secundaire parameter is, kan men niet altijd harde conclusies trekken. Tot slot moet worden opgemerkt dat hoewel gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) essentieel zijn voor een goede beoordeling, er ook een belangrijke beperking is van dit type onderzoek. RCT's vinden plaats onder gecontroleerde omstandigheden: een homogene beperkte groep patiënten, ervaren en deskundige onderzoekers, een goede begeleiding etc. Deze omstandigheden wijken af van de dagelijkse praktijk, waarbij bijvoorbeeld geen sprake is van in- en exclusiecriteria zoals in het klinisch onderzoek. De resultaten van het gebruik in de praktijk van alledag kunnen dan ook anders uitvallen, maar daarover zijn bij het op de markt komen vaak nog geen gegevens beschikbaar.

4.2 Ongunstige effecten

Een ongunstig effect is een effect dat niet beoogd wordt maar wel optreedt bij een patiënt bij de toepassing van een geneesmiddel in een gebruikelijke dosering voor de preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of aandoening. De meeste ongunstige effecten zijn bijwerkingen van het geneesmiddel, maar ook effecten als het optreden van resistentievorming van bacteriën door toepassing van antibiotica worden beschouwd als ongunstig effecten. Ieder geneesmiddel heeft ongunstige effecten, maar geneesmiddelen verschillen in aard, ernst, frequentie en klinische relevantie van de ongunstige effecten. Naarmate de te behandelen aandoening minder ernstig is, zijn bijwerkingen minder acceptabel. Bij vergelijking van de verschillen in ongunstige effecten ligt de nadruk op de ernstige en de vaak voorkomende bijwerkingen. Onder een ernstige bijwerking wordt verstaan een bijwerking die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, of tot opname in een ziekenhuis of verlenging daarvan, leidt. Een onverwachte bijwerking is een bijwerking die niet in de officiële registerteksten wordt beschreven. Naarmate de ervaring met een middel toeneemt is er minder kans op onverwachte bijwerkingen, zodat uitspraken over de veiligheid van een middel altijd samen dienen te hangen met de opgedane ervaring.

Een belangrijke beperking van klinisch onderzoek is dat de betreffende populaties doorgaans te klein en te homogeen van samenstelling zijn om weinig voorkomende bijwerkingen aan het licht te brengen. Tevens hebben klinische onderzoeken doorgaans een te korte vervolgdur om bijwerkingen die pas na langdurig gebruik optreden aan het licht te brengen. Daarom is melding en registratie van bijwerkingen van groot belang voor een betere kennis van elk geneesmiddel. Tevens kan op grond van vergelijkbare geneesmiddelen met bekende bijwerkingen soms een verwachting worden uitgesproken over nog niet waargenomen of niet onderzochte ongunstige effecten (hierbij is extrapolatie van belang). De beoordeling van bijwerkingen dient te berusten op alle beschikbare informatie uit gerandomiseerd klinisch, observationeel onderzoek en spontane meldingen uit de dagelijkse praktijk waarvan de causaliteit is vastgesteld.

Als een belangrijke vergelijkingsmaat voor de verschillen in bijwerkingen tussen twee geneesmiddelen kan men het aantal patiënten beschouwen dat als gevolg van bijwerkingen voortijdig deelname aan een klinisch onderzoek moet staken.

Een apart aspect is de toxiciteit bij overdosering die als een nadelige eigenschap wordt beschouwd. Geneesmiddelen met een ruime therapeutische breedte hebben de voorkeur boven geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte.

4.3 Ervaring

Ervaring met het gebruik van een geneesmiddel is van belang, omdat daarmee meer duidelijkheid bestaat over de gunstige effecten, de kans op onverwachte ongunstige effecten, de toepasbaarheid en het gebruiksgemak. Dit betekent voor de voorschrijver en de patiënt meer zekerheid over de therapeutische waarde van het geneesmiddel.

De ervaring die met het gebruik van een geneesmiddel kan worden opgedaan, wordt bepaald door de duur van de periode dat het beschikbaar is en het aantal patiënten dat in die tijd met het middel is behandeld. Omdat geneesmiddelen vaak verschillende indicaties hebben en het toepassingsgebied zich in de loop der tijd kan uitbreiden, kan deze ervaring bovendien per indicatie verschillen. Uitspraken over de bijwerkingen en de veiligheid van geneesmiddelen dienen altijd te worden gedaan met inachtneming van de vraag of de ervaring groot genoeg is om de belangrijkste zeldzame bijwerkingen aan het licht te brengen.

Concrete gegevens voor de beoordeling van de ervaring zijn de periode dat het middel op de markt is en het aantal voorschriften of patiëntenjaren. De WAR maakt daarbij ook gebruik van gegevens uit het buitenland [andere landen met een adequate bijwerkingenregistratie]. Volgens de WAR is sprake van *voldoende ervaring* met een geneesmiddel, indien na drie jaar meer dan 100.000 voorschriften zijn afgeleverd in geval van een niet-chronische indicatie en bij een chronische medicatie indien sprake is van minimaal 20.000 patiëntenjaren. Na tien jaar kan vervolgens worden gesproken van *ruime* ervaring. De ervaring met een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie is te allen tijde *beperkt*, indien het nog geen drie jaar op de markt is of indien niet wordt voldaan aan de gebruiksnorm van 100.000 voorschriften of 20.000 patiëntenjaren.

Bij de vergelijking van de ervaring van het ene middel met het andere kan sprake zijn van een beperktere ervaring, maar deze kan wel voldoende of ruim zijn.

Bovenstaande grenzen zijn niet altijd toepasbaar. Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat een geneesmiddel bij een bepaalde zeldzame indicatie zeer beperkt wordt voorgeschreven. De relatieve vergelijking van voorschrijfgegevens met de standaardbehandeling dient om die reden altijd inzichtelijk te worden gemaakt. Anderzijds kan er bij een geneesmiddel dat op zeer grote schaal wordt toegepast met wereldwijd miljoenen gebruikers, bij de komst van een nieuw product ondanks het feit dat dit al bij tienduizenden patiënten wordt toegepast, sprake zijn van beperktere ervaring, die gezien de betekenis bij te verwachten wijd verbreid gebruik toch zwaar kan wegen.

4.4 Toepasbaarheid

Niet ieder geneesmiddel voor de behandeling van een bepaalde aandoening is toepasbaar bij alle patiënten met deze aandoening. Indien het middel slechts bij een selecte groep patiënten is onderzocht, zoals blijkt uit de in- en exclusiecriteria van een klinisch onderzoek, dient de toepassing in principe ook daartoe beperkt te blijven.

De eerste vraag bij de beoordeling van de toepasbaarheid van een specifiek geneesmiddel is welke eigenschappen relevant zijn, gezien de indicatie van het middel: de toepasbaarheid bij kinderen en ouderen, bij orgaanfunctiestoornissen, bij zwangerschap en lactatie, en de aanwezigheid van contra-indicaties en interacties. Per relevante eigenschap vindt vervolgens een vergelijking van het te beoordelen geneesmiddel met de standaard- of gebruikelijke behandeling plaats. Uiteindelijk resulteert dit in de conclusie dat het middel *minder breed, even breed of breder* toepasbaar is dan de standaard- of gebruikelijke behandeling.

De toepasbaarheid is beperkt, indien een middel bij een belangrijke categorie patiënten niet kan worden toegediend. Geneesmiddelen die bij brede groepen mogelijke gebruikers kunnen worden toegepast hebben een voorkeur. Een middel kan een therapeutische meerwaarde hebben voor een specifieke subgroep van patiënten met een relevante omvang die niet met standaard- of gebruikelijke behandeling kan worden geholpen.

4.5 Gebruiksgemak

Doseerfrequentie, toedieningstijdstip, toedieningsvorm, smaak, verpakking et cetera zijn eigenschappen, die van invloed zijn op het gemak waarmee de patiënt een geneesmiddel kan gebruiken. Geneesmiddelen kunnen hierin onderling verschillen. Gebruiksgemak kan een rol spelen bij de therapietrouw van de patiënt en daardoor invloed hebben op het verloop en het uiteindelijke effect van de behandeling. Verschillen in gebruiksgemak kunnen van belang zijn bij de afweging tussen geneesmiddelen. Voordelen in het gebruiksgemak dienen te blijken uit een klinisch relevante verbetering van gunstige of ongunstige effecten om te kunnen spreken van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling.

4.6 Weging

Voor vaststelling van de therapeutische waarde van een geneesmiddel ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling dienen de genoemde criteria (gunstige effecten, ongunstige effecten en indien relevant, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak) van de afzonderlijke middelen met elkaar te worden vergeleken. Bij deze weging zal aan de gunstige en ongunstige effecten het zwaarste gewicht worden

toegekend. De WAR houdt bij de weging van deze criteria rekening met vele aspecten als ziektelast, chroniciteit van de aandoening en beschikbaarheid van alternatieven.

Tabel 1: **Definities van belangrijke begrippen en criteria**

Begrip	Betekenis
Standaard- en gebruikelijke behandeling	De <i>standaardbehandeling</i> is de behandeling die volgens de betreffende actuele, relevante richtlijnen wordt gezien als de eerstekeusbehandeling, waarvan de effectiviteit is bewezen. De <i>gebruikelijke behandeling</i> is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerstekeusbehandeling, waarvan de effectiviteit in onderzoek (nog) niet is bewezen. Deze dient bij een substantieel aantal patiënten met de betreffende indicatie te worden toegepast in de praktijk.
Klinisch relevante uitkomstmaat	Een klinisch relevante uitkomstmaat is een uitkomstmaat die de mate van morbiditeit, mortaliteit of kwaliteit van leven van een behandeling weerspiegelt.
Surrogaatuitkomst	Een surrogaatuitkomst is een uitkomst die voor de patiënt niet direct merkbaar is, maar een correlatie heeft met een klinisch relevante uitkomstmaat.
Gunstige effecten	Gunstige effecten zijn positieve effecten van een geneesmiddel, die uitgedrukt worden in bij voorkeur klinisch relevante uitkomstmaten of bij afwezigheid hiervan in surrogaat-uitkomstmaten.
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een op onderzoeksgrootte gewogen totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Ongunstige effecten	Ongunstige effecten zijn effecten die niet worden beoogd maar wel optreden bij patiënten bij de toepassing van een geneesmiddel.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Toepasbaarheid	De toepasbaarheid van een geneesmiddel is de mate waarin eigenschappen het gebruik bij verschillende (groepen) patiënten beperken of mogelijk maken. Voorbeelden hiervan zijn de toepasbaarheid bij een bepaalde leeftijdscategorie, een orgaanfunctiestoornis, bij zwangerschap en lactatie. Verder zijn beperkingen als gevolg van contra-indicaties en interacties van belang.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel (gunstige en ongunstige effecten, ervaring, gebruiksgemak en toepasbaarheid) die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare en aanbevolen behandel mogelijkheden.
Statistisch significant	Statistisch significant kan worden gedefinieerd als de kans die nog net acceptabel wordt geacht om een gunstig of ongunstig effect te signaleren dat in werkelijkheid afwezig is.
Klinisch relevant	Klinisch relevant heeft betrekking op het belang voor de klinische praktijk.

Enkele adressen van websites:

- Zorginstituut Nederland (voorheen College voor zorgverzekeringen CVZ) www.zorginstituutnederland.nl
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) www.cbg-meb.nl
- European Medicines Agency (EMA) www.ema.europa.eu
- Food and Drug Administration (FDA) www.fda.gov