



ZE&GG Uniforme Data Definitie ¹

Biologicals boven registratiedosering in de reumatologie

VK-REU-002

3 juni 2024

¹ Zie ook het separate document *Toelichting op ZE&GG Uniforme Data Definitie*



Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
1.1 Spiegelinformatie.....	3
2. Brondata	4
3. Analyse	6
3.1 Definitie basispopulatie.....	6
3.2 Informatie per indicator.....	6
3.3 Definities en aannames.....	6
3.4 Analysestappen.....	7
4 Interpretatie en kanttekeningen	9
Bijlage 1: Resultaten van datadefinitie (nulmeting)	10

1. Inleiding

Zorgevaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG) heeft DHD gevraagd hen te faciliteren bij het opstellen van een Uniforme Data Definitie (UDD) voor het monitoren van de implementatie van Verstandige Keuzes in de praktijk. Het doel van een UDD is om de basis voor het monitoren van de Verstandige Keuzes te uniformeren, zodat op basis van een UDD gemeten kan worden in hoeverre de verstandige keuze wordt opgevolgd.

Deze UDD richt zich op de Verstandige Keuze in de reumatologie die stelt:

“Het voorschrijven van biological doseringen hoger dan de registratiedosering is niet zinvol.

Biologicals zijn evenals andere medicamenten geregistreerd in een dosering die op groepsniveau een maximaal effect geeft. Hogere doseringen zijn niet of nauwelijks effectiever, en gaan gepaard met meer bijwerkingen. Tenslotte zijn deze behandelingen niet kosteneffectief. Als een patiënt niet voldoende respondeert binnen 4 tot 6 maanden na start, stap dan over op een ander anti-reumatisch middel, dit geeft een hogere kans op respons dan het verhogen van de dosis.”²

De UDD is opgesteld door DHD en in afstemming met ZE&GG en inhoudsdeskundigen verenigd in een expertteam (Tabel 1). De UDD beschrijft de bron voor de monitoringsinformatie, de data analyse en kanttekeningen bij de interpretatie van de resultaten.

Tabel 1 Deelnemers expertteam

Naam	Functie	Organisatie
Yaël de Man	Reumatoloog	Ziekenhuisgroep Twente
Alfons den Broeder	Reumatoloog	St. Maartenskliniek
Inge de Vries	Medisch adviseur	Zorg en Zekerheid
Susan Noyon-Luijben	Medisch adviseur	Zorg en Zekerheid

1.1 Spiegelinformatie

Spiegelinformatie geeft inzicht in de mate van implementatie van gepast gebruik op basis van bestaande dataregistraties. Zo kunnen zorgaanbieders zien hoe zij het doen: ten opzichte van zichzelf in de tijd, en

² <https://www.nvr.nl/verstandige-keuzen/>

waar mogelijk ten opzichte van andere zorgaanbieders. Met deze informatie zijn zorgaanbieders beter in staat om, waar nodig, acties te ondernemen om het toepassen van gepast gebruik te bevorderen. ZE&GG wil spiegelinformatie beschikbaar stellen, zowel op landelijk- als op zorgaanbiedersniveau.

Momenteel worden er verschillende datadefinities gehanteerd door verschillende datapartijen. Dat kan discussie opleveren bij het gebruik van spiegelinformatie. Daarom wil ZE&GG per onderwerp op de implementatieagenda uniforme datadefinities vaststellen. Vektis en DHD zijn gekozen om hierbij als landelijke datapartijen te ondersteunen.

2.Brondata

Voor het monitoren van de Verstandige Keuze in de reumatologie hanteren we de volgende brondata:

- Verstrekkingen van add-on geneesmiddelen³ met verstrekingsdatum vanaf 2017.
- Verstrekkingen voor specialismecode 0324 (Reumatologie) en diagnosecodes 101, 102, 107, 116, 117, 201, 202, 203, 309, 310, 706 (Tabel 2). Diagnosecodes 301 (SLE) en 103 (Jicht - artritis urica) zijn in de ontwerpfase aanvankelijk meegenomen, maar geëxcludeerd vanwege lage aantallen.
- Verstrekkingen van de geneesmiddelen Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab, Sarilumab, Secukinumab, Tocilizumab en Ustekinumab. Baricitinib en tofacitinib zijn niet geïncludeerd aangezien het geen biologische geneesmiddelen betreffen. Rituximab is geëxcludeerd aangezien het voorschrijfpatroon onregelmatig is en het met intervallen van 26 weken of meer wordt gegeven, waardoor de resultaten van de analyse onvoldoende werden herkend en niet voldoende betrouwbaar werden geacht.
- We excludeerden verstrekkingen voor combinaties van geneesmiddelen-diagnoses waar géén registratiedosering voor beschikbaar is in het Farmacotherapeutisch Kompas.⁴ Zie Tabel 3 voor de geïncludeerde geneesmiddelen-diagnoses combinaties en de gerelateerde registratiedoseringen.

Tabel 2 Overzicht geïncludeerde reumatologie diagnoses

Dbc diagnose	Omschrijving	Diagnosegroep
101	Reumatoïde artritis	Reumatoïde artritis (RA)
102	Artritis psoriatica (vnl. perifeer)	Artritis psoriatica (AP)

³ Add-on geneesmiddelen zijn intramurale geneesmiddelen die niet vergoed worden binnen DBC's, maar separaat als add-on worden gedeclareerd. Deze geneesmiddelen vallen onder de Medisch Specialistische Zorg (MSZ) en worden alleen vanuit ziekenhuizen verstrekt. Add-on geneesmiddelen worden ook wel aangeduid met dure geneesmiddelen (zie bijvoorbeeld [https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_visiedoc_DureGeneesmiddelen_vdef\(lr\).pdf](https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_visiedoc_DureGeneesmiddelen_vdef(lr).pdf))

⁴ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>.

107	Artritis/sacroiliitis bij inflammatoire darmaandoening	Spondylitis ankylopoetica (SA)
116	Oligo artritis - niet geassocieerd	AP
117	Polyartritis - niet geassocieerd	RA
201	Spondylitis ankylopoetica	SA
202	Artritis psoriatica (vnl. axiaal)	SA
203	Spondylartropathie niet gedifferentieerd	SA
309	PMR	Giant cell arteritis (GCA)
310	Arteriitis temporalis	GCA
706	Enthesopathie	SA

Tabel 3 Overzicht geïncorporeerde combinaties van geneesmiddelen-diagnoses en registratiedosering

Geneesmiddel	Type geneesmiddel	Diagnose-groep	Registratiedosering ^{4,5,6}	Opladdosering
Abatacept	CTLA4 blokker	RA, AP	80 kg: 750mg 1x per 4 weken 120 kg: 1000mg 1x per 4 weken	Ja
Adalimumab	TNF-alfa-blokker	RA, AP, SA	80 mg 1x per 2 weken	
Anakinra	IL-1R antagonist	RA	100 mg per dag	
Certolizumab pegol	TNF-alfa-blokker	RA, AP, SA	200mg 1x per 2 weken	Ja
Etanercept	TNF-alfa-blokker	RA, AP, SA	25 mg 2x per week	
Golimumab	TNF-alfa-blokker	RA, AP, SA	80 kg: 50 mg per maand 120 kg: 100 mg per maand	
Infliximab	TNF-alfa-blokker	RA, AP, SA	80 kg: 600 mg 1x per 8 weken 120 kg: 900 mg 1x per 8 weken	Ja
Ixekizumab	IL-17 remmer	AP, SA	80mg 1x per 4 weken	Ja
Sarilumab	IL-6 remmer	RA	200mg 1x per 2 weken	
Secukinumab	IL-17 remmer	AP, SA	300mg 1x per maand	Ja
Tocilizumab	IL-6 remmer	RA, GCA	80 kg: 648 mg 1x per 4 weken 120 kg: 800 mg 1x per 4 weken	
Ustekinumab	IL12/23 remmer	AP	90 mg 1x per 12 weken	Ja

⁵ Wanneer zowel een lage als hoge dosering is geregistreerd in het farmacotherapeutisch kompas, rekenen we met de hoge dosering voor het bepalen van het aantal behandelingen boven registratiedosering.

⁶ Sommige geneesmiddelen dienen gedoseerd te worden o.b.v. het (actuele) lichaamsgewicht van de gebruiker. Gewicht van patiënten is veelal echter niet beschikbaar voor dataverwerkers in de MSZ. In plaats daarvan rekenen we met standaard gewichten (80 en 120 kg) voor het bepalen van de registratiedosering. Oftewel, we berekenen de dosering o.b.v. de registratiedosering voor deze lichaamsgewichten, en vervolgens welke behandelingen hoger zijn gedoseerd dan de berekende doseringen. Hierdoor neemt de foutmarge in het vaststellen van het aantal behandelingen boven registratiedosering toe bij deze geneesmiddelen.

3. Analyse

In dit hoofdstuk wordt gespecificeerd hoe de Spiegelinformatie berekend wordt.

3.1 Definitie basispopulatie

Patiënten die onder behandeling zijn bij de reumatoloog voor één van de geselecteerde diagnoses (Tabel 2) en behandeld worden met een van de geselecteerde geneesmiddelen (Tabel 3).

3.2 Informatie per indicator

Indicator: Aandeel behandelingen boven registratiedosering

Noemer: Aantal behandelingen boven registratiedosering

Teller: Totaal aantal behandelingen

Exclusiecriteria: Patiënten met behandelingen korter dan 6 maanden (zie toelichting Hoofdstuk 4) en alle verstrekkingen binnen de eerste 6 maanden.

Uitsplitsing indicator: Ziekenhuis, jaar, diagnosegroep, geneesmiddel

Zorgzwaartecorrectie: Geen.

3.3 Definities en aannames

We hanteren de volgende definities:

- **Behandeling.** Een groepering van verstrekkingen voor dezelfde patiënt, in dezelfde zorginstelling, met hetzelfde geneesmiddel en voor dezelfde diagnosegroep.
- **Registratiedosering:** De dosering zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch kompas.⁷
- **Dosering boven registratiedosering:** Wanneer de gemiddelde dosering van een behandeling meer dan 10% (zie Aannames) boven de registratiedosering ligt.
- **Drug holiday:** Een periode waarin een patiënt gedurende een bepaalde periode stopt met het nemen van medicatie; van een paar dagen tot vele maanden of zelfs jaren.

⁷ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

We deden de volgende aannames:

- Exclusie drug holiday als het interval tussen twee verstrekkingen >4 keer groter is dan het gemiddelde interval voor die betreffende behandeling.
- Foutmarge van 10% bij bepalen behandeling boven registratiedosering.
- Exclusie outliers met gemiddelde dosering 4 x boven de registratiedosering (meestal meerdere verstrekkingen kort op elkaar voor een korte periode).

3.4 Analysestappen

We voerden de volgende analysestappen uit om de gemiddelde dosering per behandeling te berekenen (zie *Vergelijking 1* hieronder) en het aantal / aandeel behandelingen boven registratiedosering:

1. Groeperen verstrekkingen met dezelfde patiënt, zorginstelling, stofnaam en diagnosegroep, dit zien we als één behandeling.
2. Bepalen per behandeling de intervallen tussen verstrekkingen in weken, totale duur van een behandeling en het gemiddelde interval tussen verstrekkingen. De totale duur van een behandeling is de duur tussen de eerste verstrekking en laatste verstrekking van een behandeling. Het gemiddelde interval tussen verstrekkingen is totale duur gedeeld door 'het aantal verstrekkingen exclusief de laatste verstrekking' (van de laatste verstrekking is het interval tot de volgende verstrekking niet bekend).
3. Excluderen van behandelingen met totale duur korter dan 6 maanden (zie toelichting in Interpretatie en kanttekeningen).
4. Voor behandelingen van 6 maanden of langer, excluderen van de verstrekkingen in de eerste 6 maanden van de behandeling voor de bepaling van de indicator.
5. Excluderen van verstrekkingen waarna waarschijnlijk een drug holiday volgde. Als het interval tussen twee verstrekkingen meer dan 4 keer groter is dan het gemiddelde interval voor die betreffende behandeling, dan wordt die verstrekking geëxcludeerd (zie Tabel 2).
6. Excluderen van de laatste verstrekking, aangezien we hier geen tijdsduur (weken) tot volgende verstrekking voor kunnen berekenen zonder aanvullende aannames te doen.
7. Berekenen gemiddelde dosering in mg per week per behandeling door de som van het aantal eenheden (mg) te delen door de som van het aantal weken interval tot volgende verstrekking.
8. Bepalen of de gemiddelde dosering boven de registratiedosering ligt voor die geneesmiddel-diagnose combinatie (Tabel 3).
 - a. Hierbij hanteren we een foutmarge van 10% (zie Aannames). Oftewel de gemiddelde dosering ligt boven de registratiedosering indien 'gemiddelde dosering' > 1,1 * 'registratiedosering'.
 - b. Voor geneesmiddelen met dosering o.b.v. lichaamsgewicht⁸ wordt met 2 standaardgewichten gerekend: 80kg en 120kg (Tabel3).

⁸ Te weten de geneesmiddelen abatacept, golimumab, infliximab, tocilizumab

- c. Wanneer het farmacotherapeutisch kompas meerdere dosering bevat⁹ rekenen we met de hoogste dosering voor het bepalen van het aantal behandelingen boven registratiedosering.
9. Excluderen van uitschieters in de gemiddelde dosering, namelijk van gemiddelde dosering 4x boven de registratiedosering (zie Aannames).

Vergelijking 1 Berekening van dosering in mg per week

$$\text{Dosering in mg per week} = \frac{\sum_{n-1}^i \text{Aantal eenheden in mg}}{\sum_{n-1}^i \text{Aantal weken tot volgende verstrekking}}$$

Tabel 2 Voorbeelden van inclusie verstrekkingen voor indicator - voorbeeld 1

Geneesmiddel	Verstrekkingdatum	Aantal eenheden (mg)	Weken tot volgende verstrekking	Gem. weken tot volgende verstrekking	Inclusie in analyse	Reden
Etanercept	1-3-2017	300	14	34,1	Nee	Eerste 6 maanden
Etanercept	7-6-2017	300	27,8	34,1	Nee	Eerste 6 maanden
Etanercept	19-12-2017	300	9	34,1	Ja	
Etanercept	20-2-2018	300	15,2	34,1	Ja	
Etanercept	7-6-2018	300	17,7	34,1	Ja	
Etanercept	9-10-2018	300	13,2	34,1	Ja	
Etanercept	10-1-2019	300	141,5	34,1	Nee	Weken tot volgend verstrekking > 4 * gem. aantal (Drug holiday)
Etanercept	27-9-2021	100		34,1	Nee	Laatste verstrekking

⁹ Bijvoorbeeld voor de geneesmiddelen infliximab, adalimumab en golimumab

Tabel 3 Voorbeelden van inclusie verstrekkingen voor indicator – voorbeeld 2

Geneesmiddel	Verstrekkingdatum	Aantal eenheden (mg)	Weken tot volgende verstrekking	Gem. weken tot volgende verstrekking	Inclusie in analyse	Reden
Secukinumab	15-1-2020	300	2	10	Nee	Eerste 6 maanden
Secukinumab	29-1-2020	300	0,1	10	Nee	Eerste 6 maanden
Secukinumab	30-1-2020	300	1	10	Nee	Eerste 6 maanden
Secukinumab	06-2-2020	300	23,5	10	Nee	Eerste 6 maanden
Secukinumab	20-7-2020	600	22,1	10	Nee	Eerste 6 maanden
Secukinumab	22-12-2020	600	15,4	10	Ja	
Secukinumab	9-4-2021	300	9,5	10	Ja	
Secukinumab	15-6-2021	600	15,1	10	Ja	
Secukinumab	29-09-2021	300	1,1	10	Ja	
Secukinumab	7-10-2021	300		10	Nee	Laatste verstrekking

4 Interpretatie en kanttekeningen

Graag noemen we de volgende kanttekeningen t.b.v. een juiste interpretatie van de spiegel.

- De Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ) bevat verstrekkingen van geneesmiddelen en niet het daadwerkelijke doseringsvoorschrift van de behandelend arts. Dit doseringsvoorschrift benaderen we door over een langere periode het aantal milligrammen verstrekt geneesmiddel te delen door de duur van de behandeling.
- Verstrekkingen van add-on geneesmiddelen zijn niet direct gekoppeld aan DBC's met een diagnose. Koppeling van verstrekkingen aan diagnoses vindt daarom plaats op basis van een waarschijnlijkheidskoppeling tussen verstrekkingen en DBC's op basis van begin- en startdatum van de DBC en het specialisme.
- Er zijn redenen om toch meer geneesmiddel voor te schrijven dan de maximum registratiedosering, zoals vanwege gecompliceerde ziekte, therapie resistente ziekte, complexe zorgbehoefte, tertiaire verwijzingen, complicerende comorbiditeit, obesitas, lage dalspiegels.
- Er zijn redenen waardoor de in de UDD voorgeschreven berekening van de dosering afwijkt van de dosering die de patiënt daadwerkelijk ontving. We hebben namelijk géén zicht op de dosering die de patiënten daadwerkelijk toegediend kregen en dus ook niet op verspilling van geneesmiddelen, namelijk geneesmiddelen die verstrekt zijn maar niet ingenomen zijn door de patiënt. Ook hebben we géén zicht op (de mate van) therapietrouw van patiënten.
- Sommige geneesmiddelen⁸ dienen gedoseerd te worden o.b.v. het (actuele) lichaamsgewicht van de gebruiker. De LBZ bevat géén informatie over lichaamsgewichten van patiënten. In plaats

daarvan rekenen we met standaard gewichten (80 en 120 kg) voor het bepalen van de registratiedosering. Oftewel, we berekenen de dosering o.b.v. de registratiedosering voor deze lichaamsgewichten, en vervolgens welke behandelingen hoger zijn gedoseerd dan de berekende doseringen. Hierdoor neemt de foutmarge in het vaststellen van het aantal behandelingen boven registratiedosering toe bij deze geneesmiddelen.

- We excluderen behandelingen korter dan 6 maanden aangezien de verstrekte hoeveelheid om verschillende redenen hoger kunnen zijn dat de arts voorschreef. Deze treden met name – maar niet uitsluitend – op in het begin van de behandeling:
 - Voorraad - Patiënten krijgen aan het begin van hun behandeling meer geneesmiddel verstrekt dan zij daadwerkelijk innemen om een voorraad aan te leggen in huis
 - Spillage - Aan het begin van de behandeling is de kans op spillage groter (bijvoorbeeld mislukte spuit, geneesmiddel niet correct bewaard, etc.)
 - Oplaaddosering - Voor een aantal geneesmiddelen schrijft de richtlijn een hogere oplaaddosering voor (secukinumab, certolizumab pegol, infliximab, soms abatacept).
- Voor sommige geneesmiddelen¹⁰ schrijven de richtlijnen een opstartfase voor, waarin geneesmiddelen in een hogere doses en/of met kortere intervallen voorgeschreven dienen te worden. Deze opstartfase vindt plaats (ruim) binnen de eerste 6 maanden van een behandeling. Vandaar dat we behandelingen korter dan 6 maanden excluderen evenals de verstrekkingen in de eerste 6 maanden voor behandelingen van langer dan 6 maanden.
- Daarnaast schrijven richtlijnen voor sommige geneesmiddelen lagere doseringen voor bij specifieke comorbiditeit, zoals verminderde nier- / leverfuncties. Hier is niet voor gecorrigeerd.

Bijlage 1: Resultaten van datadefinitie (nulmeting)

De resultaten van deze UDD zijn te vinden in de Landelijke ZE&GG Monitor die via *mijnDHD* beschikbaar is gesteld voor zorgaanbieders, zorgverzekeraars en MSZ partijen.

¹⁰ Te weten de geneesmiddelen abatacept, certolizumab pegol, infliximab, secukinumab