



ZE&GG Uniforme Data Definitie¹

Efficiënter doseren pembrolizumab

Efficiënter doseren nivolumab

DGM-001

DGM-002

21 november 2024

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



Inhoud

1. Inleiding	3
1.1 Spiegelinformatie.....	4
2. Brondata	5
3. Analyse.....	6
3.1 Definitie basispopulatie	6
3.2 Informatie per indicator	6
3.3 Definities en aannames.....	6
3.4 Analysestappen	8
4. Interpretatie en kanttekeningen	9
Bijlage 1. Nulmeting.....	12
Bron.....	12
Verslagjaar	12
Resultaten nulmeting	13
Pembrolizumab	13
Nivolumab	15

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 valt binnen het programma ‘Dure Geneesmiddelen’ en richt zich op het efficiënter doseren van pembrolizumab en nivolumab:

Efficiënter doseren pembrolizumab

Patiënten onder de 100 kilo worden gedoseerd op basis van een mg per kilogram dosis met een dosecap.¹²

Efficiënter doseren nivolumab

‘De geregistreerde dosering van nivolumab is gebaseerd op vaste dosishoeveelheden. Hierbij wordt uitgegaan van een hoger lichaamsgewicht (80 kg) dan van veel patiënten. Daarom doseert het Erasmus MC patiënten zo doelmatig mogelijk: voor patiënten onder de 80 kilogram op basis van het actuele lichaamsgewicht en boven de 80 kilogram op basis van een gefixeerde dosis. Het gemiddelde gewicht voor Nederlandse mannen is 84 kg en vrouwen is 70 kg.¹³

De UDD is opgesteld door DHD en in afstemming met ZE&GG en inhoudsdeskundigen verenigd in een expertteam (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**). 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
Pieter Helmons	Ziekenhuisapotheker	St. Jansdal
Michel van den Heuvel	Longarts	Radboudumc
Doranne Hilarius	Ziekenhuisapotheker	Rode Kruis Ziekenhuis
Matthijs van de Poll	Ziekenhuisapotheker	Máxima MC
Machteld Wymenga	Internist Oncoloog	Medisch Spectrum Twente
Fatima-Zahra Zitouny	Adviserend apotheker	Zorg en Zekerheid

² <https://zorgevaluatiegepastgebruik.nl/aan-de-slag/implementatieagenda/onderwerpen/dgm-001/efficiënter-doseren-Pembrolizumab/index.html>

³ <https://zorgevaluatiegepastgebruik.nl/aan-de-slag/implementatieagenda/onderwerpen/dgm-002/efficiënter-doseren-Nivolumab/index.html>



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 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 het doseren van pembrolizumab en nivolumab hanteren we de volgende brondata uit de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ), onderdeel financieel:

- Verstrekkingen van de add-on geneesmiddelen pembrolizumab en nivolumab met een verstrekingsdatum vanaf het jaar 2020.

In onderstaande tabel staat de registratiedosering per doseerfrequentie uit het SmPC voor pembrolizumab en nivolumab. Bij nivolumab wordt een registratiedosering geadviseerd bij patiënten >80 kg, bij patiënten <80 kg geadviseerd om te doseren o.b.v. het actuele lichaamsgewicht (alternatieve dosering in onderstaande tabel). Bij pembrolizumab wordt een registratiedosering geadviseerd bij patiënten >100 kg, bij patiënten <100 kg geadviseerd om te doseren o.b.v. het actuele lichaamsgewicht.

Tabel 2: Overzicht geïnccludeerde geneesmiddelen en dosering

Geneesmiddel	Registratiedosering (SmPC)	Alternatieve dosering
Nivolumab ⁴	240 mg elke 2 weken	3 mg per kg lichaamsgewicht elke 2 weken
	360 mg elke 3 weken	4,5 mg per kg lichaamsgewicht elke 3 weken
	480 mg elke 4 weken	6 mg per kg lichaamsgewicht elke 4 weken
Pembrolizumab ⁵	200 mg elke 3 weken	2 mg per kg lichaamsgewicht elke 3 weken
	400 mg elke 6 weken	4 mg per kg lichaamsgewicht elke 6 weken

⁴ Nivolumab SmPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf

⁵ Pembrolizumab SmPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf

3. Analyse

3.1 Definitie basispopulatie

Patiënten die behandeld worden met nivolumab of pembrolizumab.

3.2 Informatie per indicator

Indicator: Aandeel verstrekkingen met dosering onder de registratiedosering.

Noemer: Totaal aantal verstrekkingen.

Teller: Aantal verstrekkingen met dosering onder de registratiedosering.

Exclusiecriteria: n.v.t.

Uitsplitsing indicator: Ziekenhuis, jaar, geneesmiddel. Ook kan in verdere analyse uitsplitsing gemaakt worden naar specialisme, indicatie en doseerfrequentie.

Zorgzwaartecorrectie: Geen.

3.3 Definities en aannames

We hanteren de volgende definities:

- **Verstrekking:** Verstrekking gegroepeerd per dag per patiënt, in dezelfde zorginstelling, met hetzelfde geneesmiddel, voor hetzelfde specialisme en indicatie.
- **Behandeling:** Een groepering van verstrekkingen voor dezelfde patiënt, in dezelfde zorginstelling, met hetzelfde geneesmiddel, voor hetzelfde specialisme en indicatie.
- **Dosering:** verstrekte aantal eenheden van het geneesmiddel, waarbij het interval de duur tot de volgende verstrekking is binnen dezelfde behandeling.
- **Registratiedosering:** De dosering zoals beschreven in de SmPC.⁶

⁶ SmPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf

- **Dosering onder de registratiedosering:** Wanneer de dosering van een verstrekking onder de registratiedosering ligt, waarbij het interval tussen twee verstrekkingen wordt afgerond op hele weken. Pembrolizumab en nivolumab dienen gedoseerd te worden op basis van het actuele lichaamsgewicht van de gebruiker. Gewicht van patiënten is veelal echter niet beschikbaar voor dataverwerkers in de MSZ. Daarom wordt daar in deze spiegel geen rekening mee gehouden.
- **Doseerfrequentie:** Standaard intervallen tussen verstrekkingen binnen dezelfde behandeling zoals gedefinieerd in de SmPC.

We hebben de volgende aannames gedaan:

- Foutmarge van 10 mg bij bepalen of een verstrekking gecategoriseerd wordt als registratiedosering. Deze foutmarge wordt voor zowel pembrolizumab als nivolumab gehanteerd en is niet afhankelijk van de doseerfrequentie.
Het interval tussen twee verstrekkingen wordt afgerond op hele weken. Daarmee wordt een foutmarge van 3,5 dag voor het interval gehanteerd.
- ‘Outliers’ worden geëxcludeerd op basis van 2x de registratiedosering of hoger. In onderstaande tabel staan de registratiedoseringen en de bijbehorende grens voor outliers.

Geneesmiddel	Registratiedosering (SmPC)	Outlier indien
Nivolumab	240 mg elke 2 weken	≥ 480 mg elke 2 weken
	360 mg elke 3 weken	≥ 720 mg elke 3 weken
	480 mg elke 4 weken	≥ 960 mg elke 4 weken
Pembrolizumab	200 mg elke 3 weken	≥ 400 mg elke 3 weken
	400 mg elke 6 weken	≥ 800 mg elke 6 weken

3.4 Analysestappen

We voerden de volgende analysestappen in onderstaande volgorde uit om het aantal en aandeel verstrekkingen onder de registratiedosering te bepalen:

1. Het aantal verstrekte eenheden wordt gesommeerd voor dezelfde patiënt, zorginstelling, geneesmiddel, specialisme en indicatie op één dag.
2. Bepalen per behandeling van:
 - De intervallen tussen verstrekkingen, afgerond in weken.
3. Excluderen van de laatste verstrekking, aangezien we hier geen tijdsduur (weken) tot volgende verstrekking voor kunnen berekenen zonder aanvullende aannames te doen. Zie verdere toelichting bij Hoofdstuk 5 Interpretatie en kanttekeningen, punt 6.
4. Bepalen per verstrekking in welke categorie deze valt:
 - Onder registratiedosering
 - Registratiedosering, waarbij een marge van 10 mg op basis van de registratiedosering is genomen
 - Afwijkende dosering of interval. Dit betreffen:
 - intervallen afgerond naar weken die geen standaard doseerfrequentie zijn (tabel 2) of;
 - verstrekkingen met een dosering boven de registratiedosering + 10 mg marge.
5. 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. Op basis hiervan outliers in de gemiddelde dosering excluderen, namelijk van gemiddelde dosering 2x boven de registratiedosering (zie Aannames).

4. Interpretatie en kanttekeningen

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

1. De Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ) bevat verstrekkingen van geneesmiddelen en niet het daadwerkelijke doseringsvoorschrift van de behandelend arts. Dit doseringsvoorschrift benaderen we door te kijken naar de verstrekte hoeveelheid geneesmiddel in combinatie met het interval tot de volgende verstrekking.
2. Pembrolizumab en nivolumab dienen gedoseerd te worden op basis van het actuele lichaamsgewicht van de gebruiker. Gewicht van patiënten is veelal echter niet beschikbaar voor dataverwerkers in de MSZ en maakt daarom geen onderdeel uit van deze spiegel. Hierdoor is niet bekend welk percentage onder de registratiedosering zou moeten zitten op basis van de richtlijn. Ziekenhuizen met gemiddeld zwaardere patiënten kunnen een relatief laag aandeel verstrekkingen hebben met dosering onder de registratiedosering. Hieruit is niet te concluderen dat zij hybride doseren niet goed toepassen.
3. Een aandachtspunt bij pembrolizumab is dat verschillende ziekenhuizen gebruik maken van ‘vial-sharing’ en dat daardoor de geregistreerde hoeveelheid kan afwijken van wat de patiënt daadwerkelijk heeft gehad en dat dit ook tot verschillen tussen ziekenhuizen kan leiden. Er zijn twee verschillende manieren voor het registreren van ‘vial-sharing’. Wanneer bijvoorbeeld vijf vials van 100 mg worden gebruikt voor drie patiënten die 150 mg moeten krijgen, kan dit als volgt worden gedeclareerd:
 - per patiënt 167 mg pembrolizumab
 - voor elke patiënt 150 mg pembrolizumab, maar voor de laatste patiënt 200 mg pembrolizumab

In een aanvullende analyse is een inschatting gemaakt hoeveel ziekenhuizen aan vial-sharing voor pembrolizumab doen. Daarvoor is gekeken in de data welke ziekenhuizen nooit 150 mg verstrekken bij een doseerfrequentie van 3 weken, maar wel 300 mg. In totaal gaat het om 8 ziekenhuizen in de periode 2020-2023. Al deze 8 ziekenhuizen hebben minder dan 10 verstrekkingen in deze periode. We kunnen op basis van de data niet concluderen of deze 8 ziekenhuizen daadwerkelijk aan vial-sharing doen of niet.

4. Voor deze indicator is gekozen om het aandeel verstrekkingen wat alternatief is gedoseerd in kaart te brengen. Hierbij wordt niet gekeken naar de verstrekkingen boven de registratiedosering. Er is geen

reden om meer dan de registratiedosering te geven, dus de verwachting is dat het gaat om registratiefouten of spillage wanneer het in de data voorkomt. Verder worden geen minimale waarden voor de verstrekte hoeveelheid gehanteerd bij het bepalen of deze lager is dan de registratiedosering. Er lopen nog onderzoeken of de dosering nog lager kan. Ook is niet gekozen voor specifieke hoeveelheden verstrekt geneesmiddel (bijv. 150 mg bij pembrolizumab), omdat per ziekenhuis verschilt hoe dit in de praktijk wordt toegepast (vial-sharing) en hoe dit geregistreerd wordt.

5. Voor elke behandeling wordt de laatste verstrekking geëxcludeerd. Er is voor gekozen om niet te extrapoleren om het geplande interval te voorspellen van de laatste gift. Bij patiënten waarbij een continu interval gehanteerd wordt gaat dit in principe goed. Echter bij patiënten met veranderingen in de duur van het interval levert het risico's op foute voorspellingen op. De laatste gift van een patiënt levert weinig extra informatie op, maar vergroot het risico op een foutieve uitkomst.
6. In deze definitie wordt geen rekening gehouden met 'drug holiday', een periode waarin een patiënt gedurende een bepaalde periode stopt met het nemen van medicatie. Bij veel patiënten wordt de periode tot de volgende verstrekking van het geneesmiddel (tijdelijk) verlengd vanwege bijwerkingen. Dat is standaard zorg. Op basis van de data is niet goed te bepalen wanneer iets standaard zorg is en wanneer het een drug holiday betreft. Daarnaast worden deze gevallen gecategoriseerd als 'afwijkend interval'. Hierdoor heeft het een minimaal effect heeft op de indicator, namelijk alleen op de noemer (totaal aantal verstrekkingen).
7. Er is gekozen voor een foutmarge van 10 mg bij het bepalen of een verstrekking wordt gecategoriseerd als registratiedosering. Soms krijgen patiënten vanwege spillage net iets meer verstrekt. Er kan ook sprake zijn van bereidingsafwijking waardoor patiënten net iets minder verstrekt krijgen. De keuze voor 10 mg is arbitrair, er is geen bepaalde waarde of marge vanuit de praktijk die gehanteerd dient te worden.
8. Er zijn ziekenhuizen die slechts enkele verstrekkingen van pembrolizumab en nivolumab hebben in de periode 2020 t/m 2023. Om een zo volledig mogelijk beeld te krijgen van het aandeel verstrekkingen met dosering onder de registratiedosering, is ervoor gekozen om deze ziekenhuizen ook mee te nemen in de resultaten.
9. De nulmeting (zie [bijlage 1: nulmeting](#)) bevat de data van 2020 t/m 2023. Er is gekozen voor start van de meting in 2020, aangezien in 2021 het eerste advies hybride doseren vanuit NVMO online is



gekomen. Op 1 januari 2023 is het onderwerp op de implementatieagenda van ZE&GG gekomen. Door de resultaten vanaf 2020 weer te geven kunnen de ontwikkelingen vergeleken worden met de periode dat er nog geen landelijke aandacht was voor dit onderwerp.

De resultaten zijn inclusief 2023, echter gezien het aanleverschema van de LBZ financieel is de data van 2023 nog niet compleet.

10. Deze UDD bevat een figuur met praktijkvariatie (figuur 2 en 4) waarin elk ziekenhuis zich kan vergelijken ten opzichte van de andere ziekenhuizen. Voor verdere analyse van variatie binnen het eigen ziekenhuis kunnen ziekenhuizen hun eigen systemen gebruiken.

Bijlage 1. Nulmeting

In deze bijlage presenteren we voorlopige resultaten op basis van de UDD en berekend door DHD op basis van de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ), onderdeel financieel.

Bron

De basis van deze nulmeting is de Landelijke Basisregistratie Zorg (LBZ), onderdeel financieel. Nagenoeg alle ziekenhuizen leveren gegevens aan LBZ-financieel: Voor registratiejaar 2020, 2021, 2022 en 2023 zijn de gegevens gebaseerd op 99%, 99%, 100% en 100% van de ziekenhuizen in Nederland, respectievelijk.

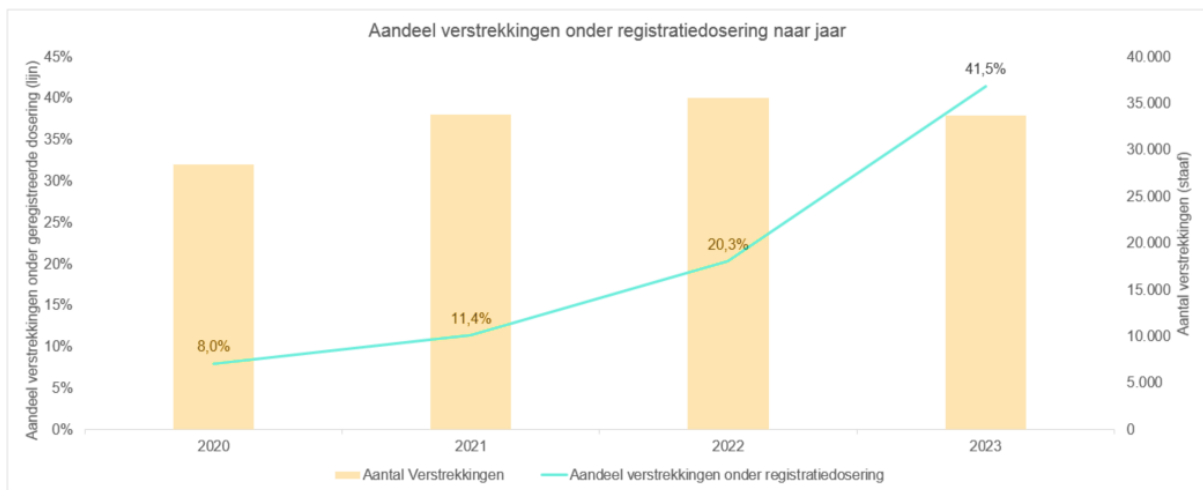
Verslagjaar

De voorlopige resultaten van de nulmeting zijn gebaseerd op verslagjaren 2020 t/m 2023 op basis van de verstrekingsdatum.

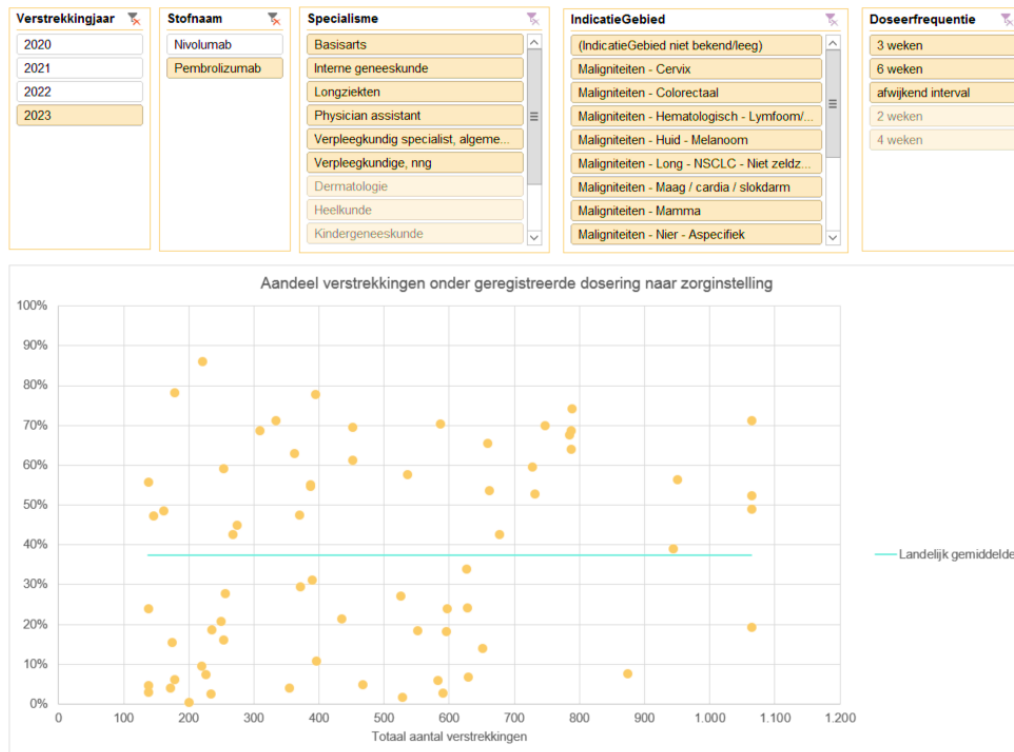
Resultaten nulmeting

Pembrolizumab

Verstrekkingjaar	Stofnaam	Specialisme	IndicatieGebied	Doseerfrequentie
2020	Nivolumab	Basisarts	(IndicatieGebied niet bekend/leeg)	3 weken
2021	Pembrolizumab	Dermatologie	Maligniteiten - Cervix	6 weken
2022		Heelkunde	Maligniteiten - Colorectaal	afwijkend interval
2023		Interne geneeskunde	Maligniteiten - Hematologisch - Lymfoom/M...	2 weken
		Kindergeneeskunde	Maligniteiten - Huid - Melanoom	4 weken
		Klinische geriatrie	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	
		Longziekten	Maligniteiten - Maag / cardia / slokdarm	
		Neurologie	Maligniteiten - Mamma	



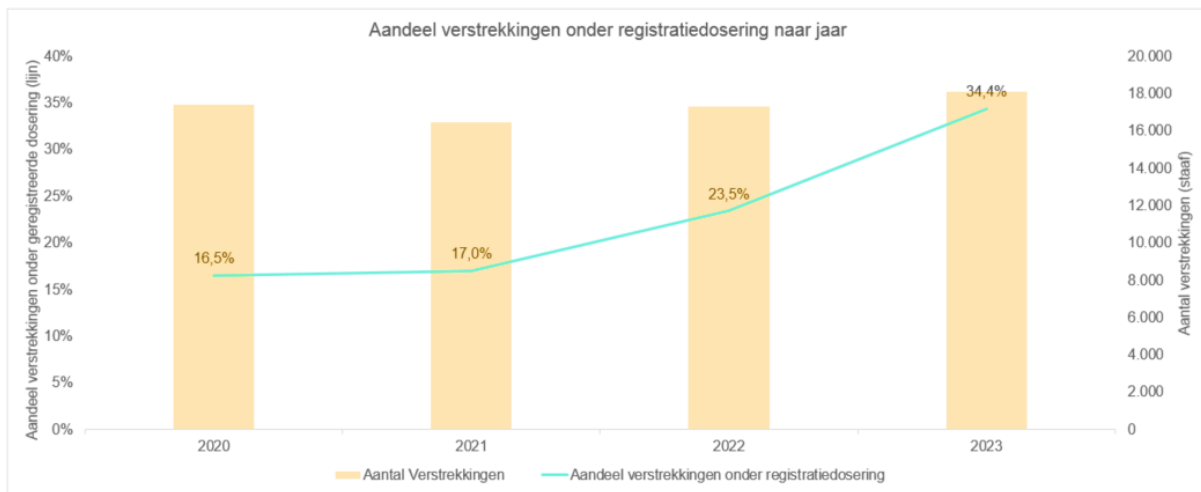
Figuur 1 Pembrolizumab: Aandeel verstrekkingen onder registratiedosering naar jaar (2020 t/m 2023)



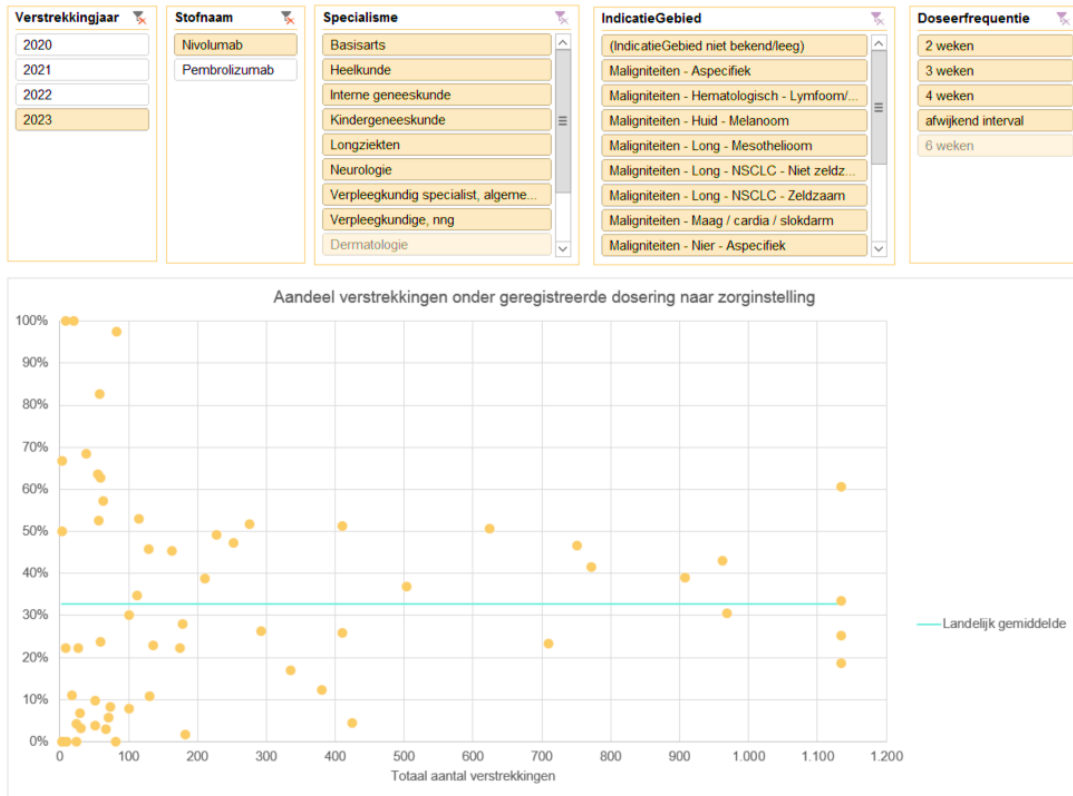
Figuur 2 Pembrolizumab: Aandeel verstrekkingen onder registratiedosering naar zorginstelling (2023)
Het aantal verstrekkingen van zorginstellingen boven het 95^e percentiel en onder het 5^e percentiel worden gelijkgetrokken om herleidbaarheid van resultaten te voorkomen. Deze percentielen veranderen mee met de gekozen filters.

Nivolumab

Verstrekkingjaar	Stofnaam	Specialisme	IndicatieGebied	Doseerfrequentie
2020	Nivolumab	Basisarts	(IndicatieGebied niet bekend/leeg)	2 weken
2021	Pembrolizumab	Heelkunde	Maligniteiten - Aspecifiek	3 weken
2022		Interne geneeskunde	Maligniteiten - Colorectaal	4 weken
2023		Kindergeneeskunde	Maligniteiten - Hematologisch - Lymfoom/M...	afwijkend interval
		Longziekten	Maligniteiten - Huid - Melanoom	6 weken
		Neurologie	Maligniteiten - Long - Mesothelioom	
		Verpleegkundig specialist, algeme...	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	
		Verpleegkundig specialist, intensie...	Maligniteiten - Long - NSCLC - Zeldzaam	



Figuur 3 Nivolumab: Aandeel verstrekkingen onder registratiedosering naar jaar (2020 t/m 2023)



Figuur 4 Nivolumab: Aandeel verstrekkingen onder registratiedosering naar zorginstelling (2023)

Het aantal verstrekkingen van zorginstellingen boven het 95^e percentiel en onder het 5^e percentiel worden gelijkgetrokken om herleidbaarheid van resultaten te voorkomen. Deze percentielen veranderen mee met de gekozen filters.