

## Werkzaamheid, doeltreffendheid, relatieve doeltreffendheid en doelmatigheid

P. Chevalier

### De werkzaamheid van een behandeling

De werkzaamheid evalueren van een (medicamenteuze) behandeling moet volgens een correcte methodologie gebeuren. De RCT (randomised controlled trial) is hiervoor de ideale studie-opzet (prospectief, parallelgroepen) en gebeurt bij voorkeur dubbelblind en multicenter, met analyse van de resultaten volgens intention to treat. Het resultaat toont een potentiële werkzaamheid aan (nooit 100%) bij een selecte bevolkingsgroep in een experimenteel kader waarbij men het risico van vertekening bij de patiënt en de onderzoeker kan controleren. De criteria om patiënten te selecteren moeten zeer duidelijk zijn (zowel de in- als de exclusiecriteria). Zeer strenge selectiecriteria staan garant voor een betere homogeniteit van de onderzochte populatie. Daar staat tegenover dat de resultaten van een dergelijke RCT moeilijk te extrapoleren zijn naar een minder goed afgelijnde populatie. Het potentiële nut van het onderzochte geneesmiddel moet zowel op een relatieve manier (relatief risico, RR, afhankelijk van het risico bij aanvang) als op een absolute manier (absolute risicoreductie, ARR) voor dichotome uitkomsten uitgedrukt worden. De absolute risicoreductie geeft ons een klinisch relevanter beeld van de winst die we kunnen verwachten, zowel op het vlak van de volksgezondheid als op individueel vlak<sup>1</sup>. Bij de interpretatie van de absolute winst in de praktijk moeten we rekening houden met het aanvangsrisico van de te behandelen populatie. Als blijkt dat dit risico afwijkt van het risico bij de studiepopulatie, kan men niet hetzelfde resultaat verwachten.

#### ● Illustratie

WOSCOPS-studie<sup>2</sup>: het relatieve risico van een majeure coronaire gebeurtenis bedraagt 0,055/0,079 d.w.z. 0,69. Patiënten die geen pravastatine kregen hebben dus 1,4 maal meer kans op een coronaire gebeurtenis. De absolute risicoreductie bedraagt 0,079 - 0,055 d.w.z. 0,024, ofwel 2,4% minder majeure coronaire gebeurtenissen bij de groep behandeld met pravastatine (uitgedrukt in absolute cijfers), ofwel een NNT= 42. Het aanvangsrisico is echter groter voor iemand die in Schotland woont dan voor iemand (met dezelfde cholesterolwaarden) die in een mediterraan gebied woont. In deze regio moet men dus meer patiënten behandelen (dubbel zoveel?) om bij 1 van hen een coronaire gebeurtenis te vermijden.

### Doeltreffendheid

De (mogelijke) werkzaamheid van een geneesmiddel vastgesteld in een studie, zal niet noodzakelijk even groot zijn in de dagelijkse praktijk. Behalve de farmacologische werkzaamheid van het geneesmiddel, spelen hierbij verschillende andere elementen een rol<sup>3</sup>: de beschikbaarheid en de toegankelijkheid van het geneesmiddel voor zijn doelpubliek, het opsporen van de patiënten die het meest in aanmerking komen voor het geneesmiddel, het aanbevelen van het geneesmiddel door de zorgverstrekkers, de bereidheid van de patiënt om het middel te gebruiken en ten slotte de therapietrouw. Ook de co-morbiditeit van patiënten in de dagelijkse praktijk of patiëntkenmerken die in studies een exclusie criterium vormen, kunnen het belang van een geneesmiddel in de praktijk sterk beïnvloeden.

#### ● Illustratie

In de RALES-studie<sup>4</sup> bleek dat het toevoegen van spironolacton aan een behandeling voor hartfalen winst oplevert. Het gebruik van spironolacton op grote schaal bij patiënten die strikt genomen niet beantwoorden aan de in de studie geïncludeerde patiënten in combinatie met interacties met andere geneesmiddelen, leidde in de jaren na de publicatie van de studie tot een verhoogd aantal gebeurtenissen en overlijdens bij patiënten met hartfalen<sup>5,6</sup>.

### Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid

In 2009 trok het Amerikaanse Congres een zeer groot budget uit (meer dan 1 miljard \$) voor vergelijkend onderzoek naar de voor- en nadelen van interventies (preventie, diagnostiek, behandeling) in de gezondheidszorg<sup>7</sup>. Op basis van dergelijk onderzoek zouden consumenten, zorgverstrekkers, financierders en beleidsmensen duidelijke beslissingen kunnen nemen voor de verbetering van de zorg, zowel op het individuele als op het gemeenschapsniveau<sup>8</sup>. Deze studies moesten het gebruik van behandelingen in de praktijk onderzoeken door ze onderling te vergelijken en/of te confronteren met het effect van een afwachtende houding ('watchful waiting'). Uitgevers van medische tijdschriften vragen zich nog steeds af aan welke methodologische criteria dergelijke studies moeten voldoen, omdat het gaat over een observationeel of een semi-experimenteel opzet<sup>3,9</sup>. Dit brengt ons naadloos bij de evaluatie van de doelmatigheid.

### Doelmatigheid

De doelmatigheid van een behandeling of interventie slaat op de bereikte werkzaamheid in verhouding tot de vereiste middelen (tijd, geld, mankracht). Voor eenzelfde aandoening kan het ook belangrijk zijn om de relatieve doelmatigheid van een behandeling te kennen in verhouding tot een andere (of geen) behandeling. Dat is de voornaamste doelstelling van de consensusvergaderingen die het RIZIV organiseert in België. De relatieve doelmatigheid kan ook uitgedrukt worden als de bijkomende kost van een interventie in verhouding tot de winst van die behandeling in vergelijking met een andere interventie.

#### ● Illustratie

In het kader van een Health Technology Assessment gingen Waugh et al. (V.K.) in 2010 de incrementele kost na van langwerkende insuline-analogen versus NPH-insuline in verhouding tot de winst in aantal jaren goede gezondheid (=QALY of Quality Adjusted Life Years)<sup>10</sup>. De ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) voor insuline glargine bedroeg 318 000 tot 364 000 euro per QALY en voor insuline detemir 213 000 tot 468 000 euro.

### Referenties

1. Chucherat M. Comparaison des différents indices. Bénéfice relatif - bénéfice absolu.
2. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
3. El-Serag HB, Talwalkar J, Ray Kim W. Efficacy, effectiveness, and comparative effectiveness in liver disease. *Hepatology* 2010;52:403-7.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
5. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211-4.
6. Lemiengre M. Is Minerva lezen schadelijk voor de volksgezondheid? *Minerva* 2005;4(5):69.
7. Congressional Budget Office. Research on the comparative effectiveness of medical treatments: issues and options for an expanded federal role. December 2007. The Congress of the U.S.
8. Sox HC, Helfand M, Grimshaw J, et al. Comparative effectiveness research: challenges for medical journals. *PLoS Medicine* 2010;7:e1000269.
9. Weinstein MC, Skinner JA. Comparative effectiveness and health care spending - implications for reform. *N Engl J Med* 2010;362:460-5.
10. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010; vol. 14; No 36.