

De econoom en de hematoloog: kosten, effecten en verantwoorde toegang tot zorg

The economist and haematologist: costs, effects and responsible access to care

dr. H.M. Blommestein^{1,2}, prof. dr. C.A. Uyl-de Groot^{1,2} en prof. dr. S. Zweegman³

SAMENVATTING

De kosten voor geneeskundige zorg zijn de laatste jaren niet alleen in absolute zin, maar ook ten opzichte van het bruto nationaal product gestegen. Derhalve zijn keuzes in de zorg in toenemende mate noodzakelijk. Zo moeten patiënten bijvoorbeeld regelmatig een afweging maken tussen geneesmiddelen met en zonder eigen betaling, moeten ziekenhuizen of afdelingen bepalen of ze een nieuwe technologie wel of niet kunnen aanschaffen en moet de minister beslissen of een nieuwe behandeling wel of niet kan worden vergoed. Deze keuzes kunnen verstrekkende gevolgen hebben voor de toegang tot geneeskundige zorg. Keuzes zouden om die reden systematisch, op transparante en verantwoorde wijze moeten worden gemaakt. Een economische evaluatie, als onderdeel van een 'health technology assessment', kan hierbij helpen door de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) te berekenen. Aan de hand van enkele casussen uit de klinische praktijk worden in dit artikel de belangrijkste onderdelen van een economische evaluatie toegelicht. Deze evaluaties helpen keuzes verantwoord en transparant te nemen en dragen hierdoor bij aan een effectieve en kosteneffectieve gezondheidszorg.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:273-81)

SUMMARY

Health care costs have not only increased in absolute terms, but also relative to the gross national product. Therefore, choices in care are increasingly necessary. For example, patients should regularly choose between drugs with and without co-payment, hospitals or departments must decide whether or not they can purchase a new technology and the minister must decide whether or not a new treatment can be reimbursed. These choices can have far-reaching consequences regarding the accessibility of care. Therefore, choices should be made systematic, transparent and responsible. An economic evaluation, as part of a health technology assessment, can help by calculating the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Based on a number of cases in clinical practice, this article explains the most important elements of an economic evaluation. These evaluations help to make decisions transparent and accountable, contributing to effective and cost-effective healthcare.

INLEIDING

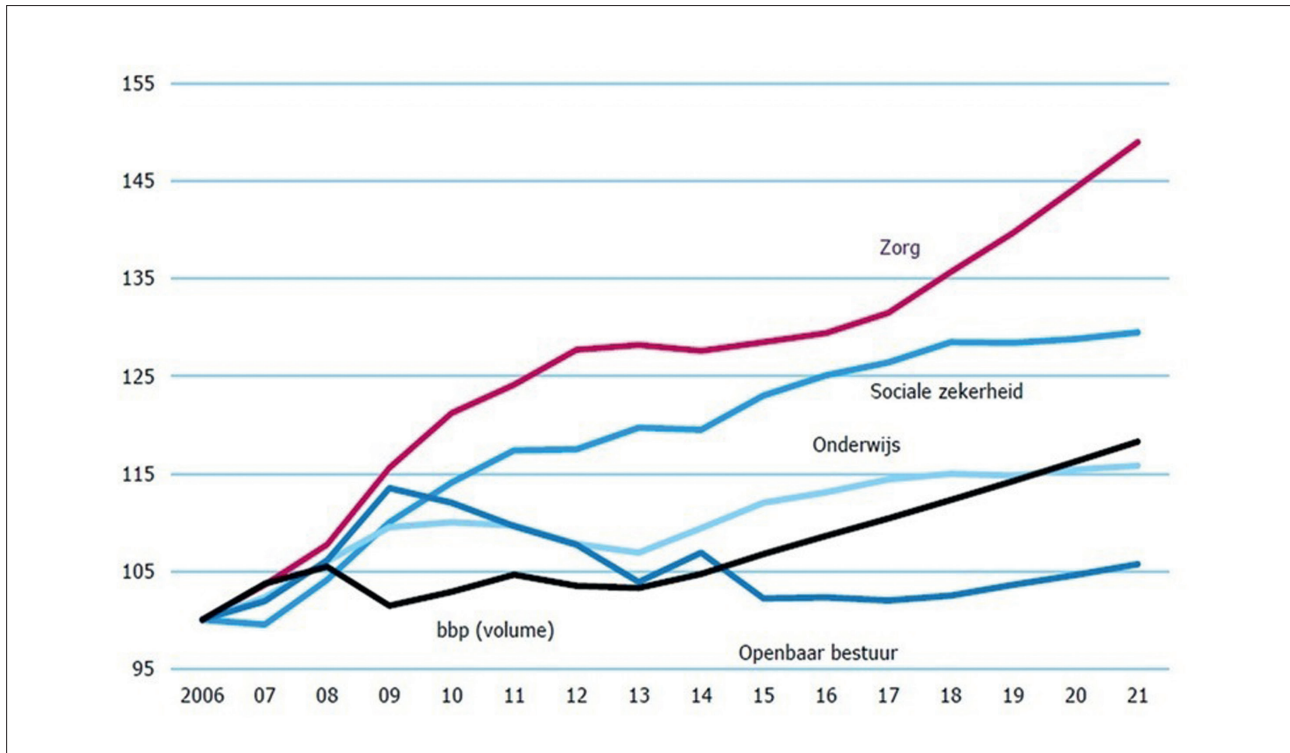
In 2000, 2005, 2010 en 2015 gaven we respectievelijk 39, 57, 75 en 82 miljard euro uit aan geneeskundige en lang-

durige zorg.¹ De uitgaven stijgen niet alleen in absolute zin, de uitgaven ten opzichte van het bruto binnenlands product (bbp) gecorrigeerd voor inflatie (reële uitgaven) stijgen ook.

¹wetenschappelijk onderzoeker, Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, ²onderzoeker, Integraal Kankercentrum Nederland, ³hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. H.M. Blommestein, Erasmus Universiteit Rotterdam, Burgemeester Oudlaan 50, 3062 PA Rotterdam, tel.: 010 408 97 68, e-mailadres: blommestein@bmg.eur.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: economische evaluatie, incrementele kosteneffectiviteitsratio, kosten, kosteneffectiviteitsanalyse

Keywords: cost, cost-effectiveness analyses, economic evaluation, health technology assessment, ICER, incremental cost-effectiveness ratio



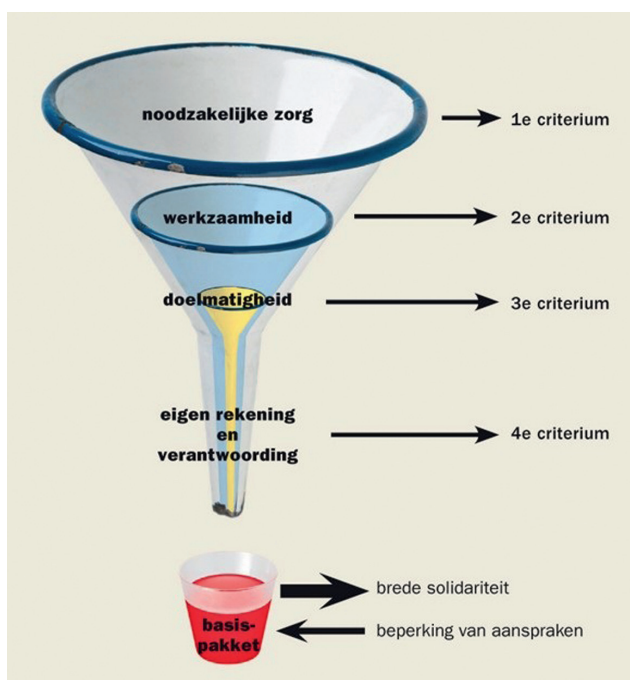
FIGUUR 1. Ontwikkeling reële collectieve uitgaven (index, 2006=100 op de y-as).

Bron: *Figuur voor de jaren t/m 2017 verscheen in de Miljoenennota 2017², jaren 2018-2021 privé-archief W.J. Bos.*

Ten opzichte van 2006 stegen de uitgaven voor 2017 aan de zorg in reële termen met 27%.² De uitgaven aan de zorg stijgen niet alleen harder dan de inflatie, *Figuur 1* laat ook zien dat de uitgaven aan de zorg sneller stijgen dan het bbp. Hierdoor geven we niet alleen absoluut meer geld uit aan de zorg, maar ook relatief ten opzichte van andere collectieve voorzieningen. De verwachting is dat de uitgaven ook de komende jaren sterk zullen stijgen.

Dit hoeft niet direct een probleem te zijn, omdat we gezondheid belangrijk vinden en hier ook geld aan willen uitgeven. Het Centraal Cultureel Planbureau laat zien dat 82% van de mensen vindt dat er meer geld moet worden uitgegeven aan gezondheidszorg.³ Het geld voor de gezondheidszorg komt voornamelijk uit de premie voor de zorgverzekering en belastingen. De premies kunnen echter niet onbeperkt stijgen aangezien de zorg anders onbetaalbaar wordt of er geen middelen overblijven voor andere collectieve voorzieningen die we ook belangrijk vinden. Er is een spanningsveld tussen het garanderen van de toegankelijkheid en kwaliteit van de gezondheidszorg en het beheersen van de uitgaven aan zorg. Een manier om de uitgaven aan zorg te beheersen is het aanbod beperken, hetgeen ook in Nederland is toegepast om de kosten te beheersen. Een nadeel hiervan was het ontstaan van wachtlijsten waardoor noodzakelijke zorg niet tijdig beschikbaar was. De laatste jaren vindt er geen strikte aan-

bodregulatie meer plaats in Nederland en zien we dat de wachtlijsten over het algemeen kleiner zijn geworden.^{4,5} De wachttijd voor een heupvervanging halveerde tussen 2002 en 2011 van meer dan 200 dagen naar minder dan 100 dagen. Uitgaven aan zorg kunnen ook worden gelimiteerd door het basispakket te beperken. In Nederland is er sinds 2005 voor de gehele bevolking een verplichte sociale verzekering voor geneeskundige zorg: de Zorgverzekeringswet. Hiermee wordt geprobeerd de toegang tot een basispakket aan zorg voor iedereen te garanderen. De zorg uit het basispakket wordt helemaal of gedeeltelijk vergoed en hierdoor is de (financiële) toegankelijkheid voor deze vormen van zorg geregeld. Om de betaalbaarheid van het basispakket te garanderen, bevat het pakket niet alle vormen van zorg en behandeling. De minister bepaalt, op advies van het Zorginstituut, welke vormen van zorg wel en niet worden opgenomen in het pakket. Hierbij kan de trechter van Dunning helpen (zie *Figuur 2*).⁶ Deze trechter bestaat uit vier criteria: 1) is de behandeling noodzakelijk, 2) is de behandeling effectief, 3) is de zorg doelmatig en 4) is de zorg niet voor eigen rekening en verantwoording. Alleen wanneer een behandeling noodzakelijk, effectief, doelmatig en niet voor eigen rekening en verantwoording komt, zou de behandeling moeten worden opgenomen in het basispakket. In Nederland is bijvoorbeeld besloten dat behandelingen aan het uiterlijk die een puur cosmetisch



FIGUUR 2. Trechter van Dunning.

Bron: Commissie Dunning⁶, Dutrée⁷.

karakter hebben niet zijn opgenomen in het basispakket.⁸ Mensen zijn vrij om gebruik te maken van deze behandelingen, maar de kosten worden niet uit collectieve middelen betaald. Voor behandelingen met een puur cosmetisch karakter vinden we dit acceptabel. Maar ook bij medisch noodzakelijke zorg, zoals de zorg voor patiënten met hematologische maligniteiten, moet worden bepaald of behandelingen wel of niet worden betaald vanuit publieke middelen en worden opgenomen in het basispakket. De jaarlijkse groei van het budget voor medisch specialistische zorg is immers gelimiteerd. Voor 2018 is bijvoorbeeld een groei van 1,6% (effectieve groei 1,4%) toegestaan ten opzichte van 2017.⁹

Wanneer een nieuwe behandeling in de plaats komt van een reeds bestaande behandeling en zowel goedkoper als effectiever is, is de keuze voor het wel of niet vergoeden eenvoudig en zijn uitgebreide analyses niet noodzakelijk. Veel vaker is de keuze complex, omdat een nieuwe behandeling een aanvulling of alternatief is voor een reeds bestaande behandeling en gepaard gaat met hogere kosten.

Bij voorkeur zouden keuzes systematisch, op transparante en verantwoorde wijze gemaakt moeten worden waarbij de consequenties (zoals kosten en effecten) van het vergoeden van een nieuwe behandeling worden afgewogen tegen het alternatief. Wanneer we moeten bepalen of een nieuwe behandeling wel of niet wordt vergoed is het niet vergoeden het alternatief. Hierdoor zullen patiënten aangewezen zijn op de behandelmogelijkheden die wel worden vergoed.

HTA EN ECONOMISCHE EVALUATIE

'Health technology assessment' (HTA) is een methode om beschikbare informatie over de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit van het gebruik van een medische technologie samen te brengen.¹⁰ Een medische technologie kan een genees- of hulpmiddel zijn, maar ook een behandelprocedure of systeemverandering. Wanneer HTA in bredere zin wordt toegepast, worden sociale, ethische en juridische aspecten ook geëvalueerd. HTA wordt gebruikt bij vergoedingsbeslissingen en kan een bijdrage leveren om noodzakelijke keuzes systematisch, transparant en verantwoord te maken en op die manier de kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid van de zorg te garanderen. Wanneer HTA wordt gebruikt voor vergoedingsbeslissingen, wordt vaak een economische evaluatie uitgevoerd om de doelmatigheid, het derde criterium in de trechter, te kunnen bepalen.

In de volgende alinea's worden economische evaluaties verder uitgelegd aan de hand van de volgende drie casussen.

CASUS 1

Er zijn twee geneesmiddelen beschikbaar: een generiek en merkgeneesmiddel. Een patiënt moet een keuze maken bij de apotheek tussen de geneesmiddelen. Het merkgeneesmiddel wordt gedeeltelijk vergoed, waardoor de patiënt zelf € 50 per maand moet bijbetalen.

CASUS 2

De nucleair geneeskundigen in ziekenhuis A zijn ontevreden over de kwaliteit van PET-beelden. Zij hebben bij de directie aangedrongen op de aanschaf van een nieuwe PET-scanner.

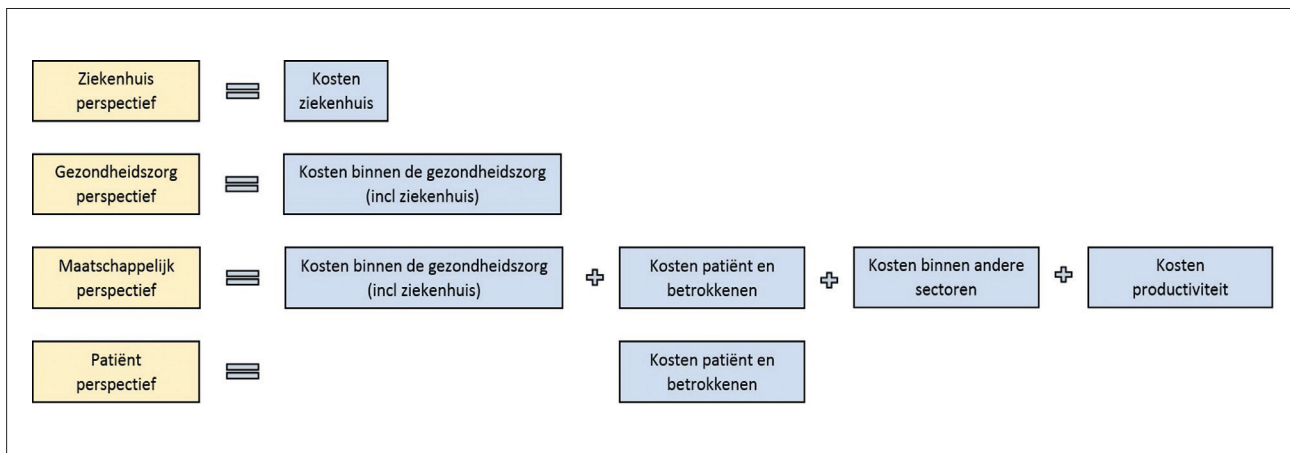
CASUS 3

Op dit moment worden patiënten met chronische lymfatische leukemie behandeld met geneesmiddel B. Er is een nieuw geneesmiddel, geneesmiddel A, beschikbaar gekomen. Het nieuwe geneesmiddel A blijkt op basis van twee gerandomiseerde klinische studies effectiever dan geneesmiddel B. In beide studies zijn meer patiënten ziektevrij na 1, 6, 12 en 24 maanden. De minister vraagt zich af of geneesmiddel A moet worden vergoed in het basispakket.

ONTWERP ECONOMISCHE EVALUATIE

Het doel van een economische evaluatie is veelal het voorzien van informatie voor een beslisprobleem. Voordat een evaluatie kan worden uitgevoerd, moet het beslisprobleem helder worden gedefinieerd en moet worden bepaald voor wie de evaluatie wordt uitgevoerd: de doelgroep. De drie casussen laten verschillende beslisproblemen en doelgroepen zien.

In casus 1 kan de economische evaluatie worden uitgevoerd om de patiënt te informeren bij de keuze tussen deze twee



FIGUUR 3. Kostencategorieën en het perspectief.

geneesmiddelen. De kosten en effecten van beide geneesmiddelen moeten worden berekend. Omdat de economische evaluatie als doel heeft de patiënt te informeren, wordt de evaluatie vanuit een patiëntenperspectief uitgevoerd. Dit houdt in dat alleen de kosten en effecten die door de patiënt worden gemaakt of ervaren worden meegenomen.

In casus 2 is het beslisprobleem het wel of niet aanschaffen van de PET-scanner. Een economische evaluatie kan inzicht geven in de verhouding van de extra kosten voor de aanschaf van de scanner ten opzichte van de verwachte effecten. Voor dit beslisprobleem zou de analyse vanuit het ziekenhuisperspectief moeten worden uitgevoerd. Alle kosten en effecten die onder het ziekenhuisbudget vallen worden meegenomen. In casus 3 vraagt de minister zich af of deze behandeling moet worden opgenomen in het basispakket. Het Zorginstituut Nederland adviseert het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over vergoeding in het basispakket. Een economische evaluatie maakt vaak onderdeel uit van dit advies en kan bij dit beslisprobleem helpen door de kosten en effecten van beide geneesmiddelen in kaart te brengen. Wanneer de evaluatie voor beleidsmakers wordt uitgevoerd, wordt in Nederland door het Zorginstituut het maatschappelijk perspectief aangeraden in de richtlijnen.¹¹ Dit houdt in dat alle relevante maatschappelijke kosten en effecten moeten worden meegenomen in de analyse.^{12,13}

Naast het doel, de doelgroep en het perspectief moet worden bepaald wat de tijdsperiode, oftewel tijdshorizon van de analyse is. In Nederland wordt aanbevolen om een levenslange tijdshorizon aan te houden. Een levenslange tijdshorizon wil zeggen dat de tijd waarover de analyse gegevens meeneemt gelijk is aan de resterende levensduur van de patiënt. Zo worden niet alleen de kortetermijneffecten meegenomen, maar ook de kosten en effecten op lange termijn. De absolute duur hangt hierbij wel af van de populatie die wordt bestu-

deerd. Voor oudere patiënten is de te verwachte levensduur korter en zal een kortere tijdshorizon volstaan dan voor jongere patiënten. Wanneer de evaluatie uit casus 1 wordt uitgevoerd voor een patiënt van 85 jaar zal een andere tijdshorizon volstaan dan wanneer de patiënt 25 jaar is. Over het algemeen moet de tijdshorizon in ieder geval net zo lang zijn als de periode waarover kosten en/of effecten van de technologieën die worden vergeleken kunnen verschillen.¹² In casus 2 zou de tijdshorizon van de analyse overeen moeten komen met de levensduur van de scanner. Als deze 10 jaar mee zou gaan, zouden de kosten en effecten over 10 jaar moeten worden meegenomen.

EFFECTEN

Een belangrijk onderdeel bij een economische evaluatie zijn de effecten van een nieuwe technologie; deze moeten worden geïdentificeerd, gemeten en gewaardeerd om een vergelijking te kunnen maken met een alternatieve technologie. In Nederland beoordeelt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen. Hierbij wordt gekeken naar de baten en risico's van het geneesmiddel, maar er wordt niet noodzakelijk gekeken naar hoeveel beter de behandeling is dan reeds bestaande behandelingen. Bij een economische evaluatie moeten we precies weten hoeveel beter de behandeling is. Zorgt geneesmiddel A in casus 3 er bijvoorbeeld voor dat het aantal ziektevrije patiënten verdubbelt of is het slechts een toename van enkele procenten.

Er kunnen verschillende uitkomstmaten worden gebruikt bij een economische evaluatie.

In casus 1 zouden de effecten die voor de patiënt belangrijk zijn moeten worden meegenomen. Allereerst zal dit de werkzaamheid van de geneesmiddelen zijn en deze zal hoogstwaarschijnlijk hetzelfde zijn. Maar naast de werkzaamheid

kunnen het vertrouwen in het middel, gebruiksgemak of de verpakking een belangrijke rol spelen voor de patiënt.

In casus 2 zal moeten worden gekeken of de nieuwe PET-scanner daadwerkelijk zorgt voor betere beelden. Als de beelden beter zijn, kan dit er bijvoorbeeld voor zorgen dat meer patiënten een optimale behandeling krijgen. Het aantal patiënten met een optimale behandeling of de uitkomsten van de behandelingen zijn voorbeelden van uitkomstmaten.

In casus 3 zou gebruikgemaakt kunnen worden van een ziektespecifieke uitkomstmaat zoals de ziektevrije overleving (progressievrije overleving). Een verbetering in bloedwaarden of reactie op de behandeling (respons) zijn andere voorbeelden van veelgebruikte klinische uitkomstmaten die inzicht geven in de effectiviteit van een behandeling. Met deze uitkomstmaat kunnen echter alleen behandelingen met elkaar worden vergeleken die bijvoorbeeld allebei de progressievrije overleving van patiënten verbeteren. Er zijn echter behandelingen die zich (ook) richten op het verbeteren van de kwaliteit van leven. Naast levensduur is de kwaliteit van leven een hele belangrijke uitkomst van zorg. Behandelingen kunnen een verschillend effect op de levensduur en de kwaliteit van leven van patiënten hebben. Een voorbeeld hiervan is ruxolitinib voor de behandeling van myelofibrose. Aanvankelijk werd er geen overlevingsvoordeel vastgesteld, maar wel een verbetering van de kwaliteit van leven.¹⁴

Om behandelingen met verschillende uitkomsten en behandelingen voor verschillende aandoeningen met elkaar te kunnen vergelijken, is het noodzakelijk om een universele uitkomstmaat te hebben die zowel kwaliteit als levensduur weergeeft. Binnen HTA maken we gebruik van de universele uitkomstmaat 'voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren' ('Quality-adjusted life-years'; QALY's). Dit is een uitkomstmaat die de kwaliteit van leven combineert met de duur ervan. De kwaliteit van leven wordt uitgedrukt in utiliteiten en een utiliteit ligt meestal tussen 0 (dood) en 1 (perfecte gezondheid). QALY's worden verkregen door de verwachte overleving te vermenigvuldigen met de verwachte utiliteit. Utiliteiten kunnen variëren over de resterende levensduur en bijvoorbeeld afhankelijk zijn van de behandeling, type en stadium van de ziekte, uitkomsten van de behandeling of leeftijd. Utiliteiten worden verkregen door bij patiënten een vragenlijst af te nemen, zoals de EuroQol 5-dimensional questionnaire (EQ-5D-5L). Deze vragenlijst bestaat uit vijf vragen op de dimensies mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/somberheid.¹⁵ Er zijn vijf verschillende antwoordcategorieën per dimensie beschikbaar en hierdoor kunnen 3.125 unieke gezondheidstoestanden worden omschreven. Gezondheitstoestanden kunnen worden gewaardeerd met behulp van waarderingen van de Nederlandse bevolking.¹⁶

KOSTEN

Naast de effecten, identificeren, meten en waarderen we de kosten van de technologieën in een economische evaluatie. De kosten die kunnen worden meegenomen in een evaluatie kunnen we onderscheiden in vier verschillende categorieën: kosten binnen de gezondheidszorg, kosten binnen andere sectoren, kosten van de patiënt en direct betrokkenen, en productiviteitskosten (zie *Figuur 3*).¹² Naast het perspectief wordt het wel of niet meenemen van kostenposten soms ook bepaald door de aanwezige informatie en de onderdelen waarop men verwacht dat er grote verschillen ontstaan tussen de twee alternatieven.

Met behulp van een kostenanalyse kunnen de kosten van de behandelingen uit de casussen worden berekend. Bij casus 1 nemen we alle kosten mee van het generieke en merkgenesmiddel voor de patiënt. Hierdoor zijn de kosten nul voor het generieke genesmiddel en gelijk aan de eigen bijdrage voor het merkgenesmiddel.

Voor de nieuwe scanner uit casus 2 kunnen dit bijvoorbeeld de aanschafkosten en vervroegde afschrijfkosten zijn. De nieuwe PET-scanner kan zorgen voor een kortere beoordelings-tijd en hierdoor zou de scan ook kosten kunnen besparen. De kosten voor het beoordelen van de beelden van de nieuwe en huidige PET-scanner zouden moeten worden meegenomen in de kostenanalyse. Stel dat door het gebruik van de nieuwe PET-scanner de patiënt minder vaak opnieuw naar het ziekenhuis hoeft te komen. Omdat de evaluatie hier wordt uitgevoerd vanuit het ziekenhuisperspectief, zouden we in die analyse wel de kosten meenemen van een ziekenhuisbezoek voor het ziekenhuis, maar niet de reiskosten van een patiënt naar het ziekenhuis.

Reiskosten van de patiënt zouden wel worden meegenomen bij casus 3, omdat we in die evaluatie niet alleen kijken naar de kosten van de behandeling (bijvoorbeeld de genesmiddelenkosten van A en B) of naar de kosten binnen de gezondheidszorg (ziekenhuisbezoeken), maar ook naar de kosten die buiten de gezondheidszorg worden gemaakt zoals eigen betaling, kosten van informele zorg en productiviteitskosten. Deze voorbeelden laten zien dat het perspectief bepalend is voor de uitkomsten van een evaluatie. De kosten van een behandeling vanuit het maatschappelijk perspectief kunnen bijvoorbeeld lager zijn wanneer de behandeling ervoor zorgt dat een patiënt gedeeltelijk kan blijven werken.

Om de kosten uiteindelijk te kunnen bepalen, moeten we hoeveelheden meten, bijvoorbeeld het gemiddelde aantal verpleegdagen of het gemiddelde gebruik van een genesmiddel. Deze aantallen worden vermenigvuldigd met een prijs. In de kostenhandleiding van 2015 worden naast referentieprijzen aanbevelingen gedaan waar de prijzen kunnen worden opgezocht.¹⁹ De kosten van een genesmiddel kunnen

bijvoorbeeld worden opgezocht op www.medicijnkosten.nl en de referentieprijs voor een verpleegdag voor de hematologie is € 636 voor 2014.¹⁷

Een kostenanalyse kan zinvolle informatie bieden over de kosten en de impact op het zorgbudget wanneer we de nieuwe behandeling vergoeden. Wanneer een behandeling even effectief is als de bestaande behandeling, kan een kostenanalyse voldoende informatie bieden voor het beslisprobleem. Vaak zien we, zoals in casus 2 en 3, dat er een verschil is in het effect van een behandeling. Dan biedt alleen een kostenanalyse onvoldoende informatie. Voor veel beslisproblemen is het noodzakelijk zowel de kosten als de effecten te vergelijken. Dit kan met een kosteneffectiviteitsanalyse.

INCREMENTELE KOSTENEFFECTIVITEITSRATIO

Met behulp van een kosteneffectiviteitsanalyse kan een incrementele kosteneffectiviteitsratio ('incremental cost-effectiveness ratio'; ICER) van een behandeling worden bepaald. Een kosteneffectiviteitsanalyse zou kunnen worden uitgevoerd voor het beslisprobleem in casus 3. Om behandeling A te vergelijken met behandeling B zouden we het verschil in kosten delen door het verschil in effecten – bijvoorbeeld het verschil in QALY's tussen beide behandelingen – en hiermee de ICER van A ten opzichte van behandeling B kunnen berekenen. Dit ziet er als volgt uit:

$$\frac{\text{Kosten van behandeling A} - \text{Kosten van behandeling B}}{\text{Effecten van behandeling A} - \text{Effecten van behandeling B}} = \frac{\Delta \text{Kosten}}{\Delta \text{Effecten}} = \text{ICER}$$

De ICER geeft de verhouding weer tussen de (extra) effecten van de nieuwe behandeling ten opzichten van de (extra) kosten. ICER's kunnen worden vergeleken met een referentiewaarde die de huidige verhouding tussen effecten en kosten weergeeft of de bereidheid om te betalen. In Nederland zijn door het Zorginstituut verschillende referentiewaarden voorgesteld voor een extra jaar in perfecte gezondheid.¹¹ Tabel 1 laat zien dat deze referentiewaarden variëren van € 20.000 tot € 80.000 voor een voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar, afhankelijk van de ernst van de ziekte, oftewel de ziektelast. We zijn bereid een ongunstigere verhouding tussen kosten en effecten te accepteren voor de behandeling van patiënten die aan een ernstigere aandoening lijden en dus een hogere

TABEL 1. Maximale meerkosten per QALY.

Ziektelast	Maximale meerkosten (€) per QALY
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Bron: Zorginstituut Nederland¹¹

ziektelast hebben. Hogere referentiewaarden maken het mogelijk om behandelingen met een minder gunstige ICER te vergoeden. Wanneer we uitgaan van een gesloten budget, kunnen andere behandelingen, die meer QALY's hadden kunnen op leveren bij patiënten met een lagere ziektelast, niet meer worden vergoed. Dit betekent dat we minder QALY's uit het budget halen, maar wel de meest zieke patiënten kunnen helpen. Ter illustratie voor € 80.000 zouden we één QALY kunnen behalen door een behandeling in de hoogste ziektelast te vergoeden of vier QALY's bij patiënten met een minder ernstige aandoening. Ziektelast kunnen we berekenen door te kijken naar de QALY's die patiënten verliezen vanwege hun aandoening. Deze berekening werkt als volgt¹²:

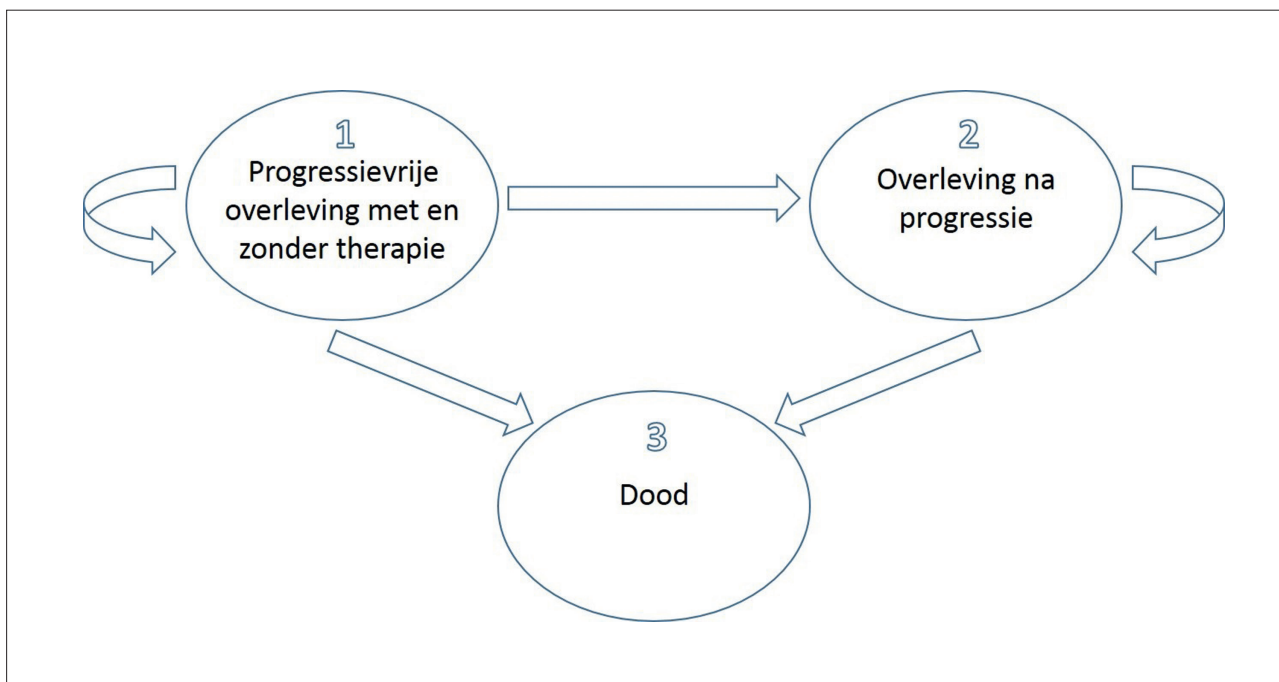
$$\frac{\text{Verwachte QALY's Nederlandse bevolking} - \text{Verwachte QALY's patiënten die behandeld zouden worden met de huidige zorg}}{\text{Verwachte QALY's Nederlandse bevolking}}$$

De verwachte QALY's van de Nederlandse bevolking worden gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht van de patiënten. Wanneer de verwachte QALY's van patiënten met de huidige zorg gelijk zouden zijn aan de verwachte QALY's van de Nederlandse bevolking, is de ziektelast 0. Wanneer de verwachte QALY's van patiënten met de huidige zorg 0 zou zijn, is de ziektelast 1.

Voor chronische lymfatische leukemie berekenden we een ziektelast van 0,66 en hierbij bedroeg de maximale referentiewaarde € 50.000 (zie Tabel 1).^{18,19}

MODELLEN EN KOSTENEFFECTIVITEIT

Obinutuzumab is een nieuw geregistreerd middel voor minder fitte patiënten met chronische lymfatische leukemie. Er is recentelijk een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd voor obinutuzumab ten opzichte van rituximab in combinatie met



FIGUUR 4. Markov-model kosteneffectiviteitsanalyse.

chlorambucil. Deze studie zal in de volgende alinea's worden gebruikt om de kosteneffectiviteitsanalyse nader te illustreren. De klinische effectiviteit van obinutuzumab ten opzichte van rituximab werd aangetoond in de CLL11-studie.²⁰ Een gerandomiseerde klinische studie kan informatie geven over progressievrije overleving, maar dit is niet altijd voldoende om de kosteneffectiviteit van een behandeling te kunnen schatten. In de analyse van obinutuzumab is niet gebruik gemaakt van de overleving uit de CLL11-studie vanwege de beperkte follow-up (de mediane overleving was nog niet bereikt en na 39 maanden waren er geen patiënten meer beschikbaar voor de overlevingsanalyse), maar van observationele gegevens uit de 'Population-based Haematological Registry for Observational Studies' (PHAROS).

Een model kan helpen de werkelijkheid te simplificeren, gegevens uit verschillende bronnen samen te brengen en gegevens te extrapoleren om de evaluatie over de gewenste tijdshorizon uit te voeren.^{21,22} In de kosteneffectiviteitsanalyse van obinutuzumab is gekozen voor een Markov-model. Markov-modellen simuleren een cohort van patiënten en maken gebruik van gezondheidstoestanden, ofwel de klinische situatie waarin een patiënt zich bevindt. Overgangskansen tussen de gezondheidstoestanden bepalen het aantal patiënten van het gesimuleerde cohort per gezondheidstoestand over de tijd. Het Markov-model voor obinutuzumab bevatte drie verschillende gezondheidstoestanden: 1) progressievrije overleving met en zonder therapie, 2) progressie en 3) dood (zie *Figuur 4*). De pijlen in het model geven de

mogelijke overgang weer tussen de gezondheidstoestanden. Een patiënt in de progressievrije toestand (1) kan in deze toestand blijven, maar ook progressie ervaren of overlijden. In dat geval verplaatst deze patiënt zich van gezondheidstoestand 1 naar respectievelijk toestand 2 of 3. De overgangskansen van progressievrije overleving (1) naar progressie (2) of overlijden (3) waren gebaseerd op de progressievrije overleving uit de CLL11-studie. De overgangskansen van progressie naar dood waren gebaseerd op PHAROS-gegevens. De studie werd uitgevoerd vanuit een ziekenhuisperspectief, waardoor ziekenhuiskosten zijn meegenomen. Dit waren de kosten voor medicatie, toedieningskosten, kosten voor 'adverse events' en ondersteunende ziekenhuiskosten zoals polikliniekbezoeken en verpleegdagen. Wanneer deze analyse vanuit het maatschappelijk perspectief zou worden uitgevoerd, zouden ook productiviteitskosten en uitgaven van de patiënt voor bijvoorbeeld het vervoer naar het ziekenhuis moeten worden meegenomen.

De kosteneffectiviteitsanalyse liet zien dat obinutuzumab effectiever was, maar ook duurder. Patiënten behaalden gemiddeld meer QALY's (0,64) en de kosten waren gemiddeld € 7.254 hoger. De ICER van obinutuzumab ten opzichte van rituximab was € 11.344 per gewonnen QALY en dit werd als volgt berekend:

$$\text{ICER} = \frac{\Delta \text{Kosten}}{\Delta \text{Effecten}} = \frac{7.254}{0,64} = 11.334$$

Als we minder fitte patiënten met obinutuzumab en chloorambucil in plaats van rituximab en chloorambucil zouden behandelen, betalen we gemiddeld € 11.344 per gewonnen QALY. Hoewel er geen verschil in overleving werd aangetoond in de CLL11-studie, zagen we in deze berekeningen (op basis van de progressievrije overleving uit de CLL11-studie en de post-progressie-overleving uit PHAROS) wel meer QALY's na behandeling met obinutuzumab. De toename van QALY's tijdens behandeling met obinutuzumab wordt voornamelijk veroorzaakt door een toename van de progressievrije overleving (2,19 vs. 1,23 QALY's) en een nagenoeg gelijk aantal QALY's na progressie (2,2 vs. 2,52 QALY's).

Bij de interpretatie van een ICER moeten we wel opletten dat dit een ratio is en dat deze ontstaat uit een deling. Een hoge of lage ICER wil niet altijd wat zeggen over het absolute verschil tussen twee behandelingen. Wanneer het verschil in kosten en effecten tussen twee behandelingen klein is, kan er toch een hele hoge ICER ontstaan. Bijvoorbeeld wanneer we een verschil in kosten van € 10 zouden delen door een verschil van 0,0001 QALY zal de ICER 100.000 per QALY bedragen.

Naast de ICER wordt ook vaak gekeken naar de impact die het vergoeden van een behandeling zou hebben op het budget. Stel we besluiten obinutuzumab in het basispakket op te nemen en er zijn jaarlijks 500 patiënten in Nederland die in aanmerking komen voor de behandeling, dan zou dit betekenen dat er € 3.627.000 minder budget overblijft voor de zorg aan andere groepen patiënten of dat er € 3,6 miljoen extra naar de gezondheidszorg zou moeten gaan.

Hoewel vaak twee behandelingen met elkaar worden vergeleken, is het ook mogelijk om een sequentie van verschillende behandelingen met elkaar te vergelijken om de optimale sequentie of positie van een behandeling te bepalen.²³ Voor multipel myeloom ontwikkelden we een ziektemodel met drie behandelingslijnen voor oudere patiënten.²⁴ Met behulp van dit model analyseerden we de kosten en effecten van verschillende behandelsequenties. Ook was het mogelijk om te kijken naar de behandelingen zoals die in de praktijk werden voorgeschreven. In onze studie, gebaseerd op gegevens van PHAROS, zagen we dat het gebruik van nieuwe behandelingen toenam tussen 2004 en 2013. Daarnaast konden we laten zien dat in deze periode zowel de gemiddelde overleving als de kosten van oudere patiënten met multipel myeloom waren toegenomen. De overleving steeg met vier maanden (0,24 QALY's) en de kosten stegen met € 24.817. Recentelijk hebben we dit ziektemodel uitgebreid, zodat we ook de kosten en effecten van behandelsequenties kunnen berekenen met daratumumab, pomalidomide en carfilzomib.

Het gebruik van modellen om de kosteneffectiviteit te berekenen brengt mogelijkheden, maar de benodigde assumpties

brengen ook onzekerheid met zich mee. Daarom wordt bij een goede economische evaluatie altijd een onzekerheidsanalyse uitgevoerd. Hierin wordt gekeken wat de impact is van verschillende assumpties. Daarnaast wordt in een gevoeligheidsanalyse ook gekeken wat het effect is op de ICER van een verandering in variabelen zoals prijzen, gemiddelde dosering of leeftijd van de patiëntenpopulatie.

TOEPASSING VAN ECONOMISCHE EVALUATIES BINNEN DE HEMATOLOGIE

In Nederland zien we dat economische evaluaties binnen de hematologie verschillende toepassingen kunnen hebben. Er zijn traditionele economische evaluaties uitgevoerd in opdracht van het Zorginstituut om de tijdelijke vergoeding van een duur geneesmiddel te evalueren. Een voorbeeld is de kosteneffectiviteitsanalyse van rituximab als onderhoudsbehandeling bij patiënten met folliculair lymfoom ten opzichte van geen onderhoudsbehandeling.²⁵ Economische evaluaties kunnen ook noodzakelijke informatie aanleveren voor onderhandelingen van financiële arrangementen. Evaluaties kunnen laten zien hoe de verhouding tussen kosten en effecten verandert bij verschillende prijsdalingen of bij het implementeren van start- en stopcriteria. In 2016 zijn er twee behandelingen voor patiënten met hematologische maligniteiten - ibrutinib voor de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie en recentelijk daratumumab voor tweedelijns-combinatietherapie van multipel myeloom - in 'de sluis' geplaatst.^{26,27} De sluis is voor het eerst toegepast in 2015 en bedoeld voor nieuwe geneesmiddelen met een ongunstige verhouding tussen kosten en effecten of middelen waarvoor een boven verwachting hoog kostenbeslag wordt verwacht (hoge budgetimpact). Geneesmiddelen die in de sluis worden geplaatst, zullen vervolgens worden beoordeeld door het Zorginstituut, waarbij een economische evaluatie zal worden uitgevoerd. Na succesvolle prijsonderhandelingen wordt een nieuw besluit genomen over de toelating tot het basispakket.

CONCLUSIE

Om de kwaliteit en toegankelijkheid van de Nederlandse gezondheidszorg te garanderen, is het maken van keuzes onvermijdelijk. Hoewel vergoedingsbeslissingen niet hetzelfde zijn als behandelkeuzes, schept adequate vergoeding wel belangrijke voorwaarden voor de toegankelijkheid van behandelingen. De consequenties en belangen van keuzes zijn dan ook groot. Hierdoor zouden de keuzes bij voorkeur transparant en verantwoord moeten worden genomen. Een economische evaluatie, als onderdeel van een 'health technology assessment', zou bij deze beslisproblemen kunnen helpen. Het perspectief en de tijdshorizon moeten afhankelijk van het beslisprobleem worden bepaald. Hierop volgt het identi-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Economische evaluaties kunnen patiënten, artsen, ziekenhuizen en de overheid helpen keuzes verantwoord en transparant te nemen en bijdragen aan een effectieve en kosteneffectieve gezondheidszorg.**
- 2 Financiële vergoeding van een nieuwe behandeling voor de ene groep patiënten kan beperkingen opleveren ten aanzien van behandelmogelijkheden voor andere groepen patiënten of collectieve voorzieningen.**
- 3 Wanneer er veel behandelingen mogelijk zijn, is het relevant om verschillende sequenties van behandelingen met elkaar te vergelijken.**

ficeren, meten en waarderen van de effecten en kosten. Uiteindelijk kunnen we dit gebruiken om een ICER te berekenen. De ICER kan worden vergeleken met een referentiewaarde. Wanneer we besluiten een bepaalde technologie aan te schaffen of een behandeling te vergoeden, moeten we ons realiseren dat we hiermee eveneens besluiten dat er minder middelen beschikbaar zijn voor de behandeling van andere patiënten of voor andere voorzieningen. Voor (toekomstige) behandelingen van hematologische maligniteiten kunnen economische evaluaties zinvolle informatie bieden.

REFERENTIES

1. www.cbs.nl.
2. Tweede Kamer der Staten-Generaal. Miljoenennota 2017. Vergaderjaar 2016-2017;34:550, nr. 1.
3. Dekker P, et al. Burgerperspectieven kwartaalbericht van het continu onderzoek burgerperspectieven. Sociaal en Cultureel Planbureau 2016;4.
4. Siciliani L, et al. Tackling excessive waiting times for elective surgery: a comparative analysis of policies in 12 OECD countries. *Health Policy* 2005;72(2):201-15.
5. Siciliani L, et al. Measuring and comparing health care waiting times in OECD countries. *Health Policy* 2014;118(3):292-303.
6. Commissie Dunning. Kiezen en delen; rapport van de commissie keuzen in de zorg. 1991.
7. Dutrée MA, et al. Haal trechter van Dunning uit de la. *Medisch Contact* 2010;65(2):60.
8. Zorginstituut Nederland. Basispakket zorgverzekeringswet (zvw). Geraadpleegd in mei 2017 via www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/b/basispakket-zorgverzekeringswet-zvw.
9. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Kamerbrief onderhandelaarsakkoord medisch-specialistische zorg 2018, kenmerk 1127371-163338-CZ. 21 April 2017.
10. Luce BR, et al. EBM, HTA, and CER: clearing the confusion. *Milbank Q* 2010;88(2):256-76.
11. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
12. Drummond MF, et al, eds. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: University Press, 2015.
13. Rutten-van Mölken MP, et al. *Costs and effects. A guideline for economic evaluations in health care*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Gezondheidszorg, 2010.
14. Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(9):787-98.
15. Herdman M, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20(10):1727-36.
16. Versteegh M, et al. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value Health* 2016;19(4):343-52.
17. Hakkaart-van Roijen L, et al. *Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg*. 2016.
18. Versteegh MM. The IMTA disease burden calculator. version 1.3 beta. institute for medical technology assessment. erasmus university of rotterdam. Te raadplegen via www.imta.nl/idbc.
19. Blommestein HM, et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in the netherlands. *Leuk Res* 2016;50:37-45.
20. Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101-10.
21. Briggs A, et al. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: University Press, 2006.
22. Caro JJ, et al. Modeling good research practices - overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Med Decis Making* 2012;32(5):667-77.
23. Zheng Y, et al. Modeling treatment sequences in pharmaco-economic models. *Pharmacoeconomics* 2017;35(1):15-24.
24. Blommestein HM, et al. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *Eur J Haematol* 2016;96(2):198-208.
25. Blommestein HM, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *Eur J Haematol* 2014;92(5):398-406.
26. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Kamerbrief vergoeding intramurale geneesmiddelen en voornemen tot sluis. Kenmerk 955592-149314-GMT. 7 April 2016.
27. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Kamerbrief vergoeding intramurale geneesmiddelen en voornemen tot sluis. Kenmerk 1062435-159121-GMT. 22 December 2016.

ONTVANGEN 11 MEI 2017, GEACCEPTEERD 11 JULI 2017.