

VROEGE HTA NAAR DE WAARDE VAN EEN BESLISSINGSONDERSTEUNENDE AI-TOEPASSING IN MULTIPLE SCLEROSE

**institute for Medical Technology Assessment
Erasmus University of Rotterdam**

Valérie Wester, MSc

Simone Huygens, PhD

Matthijs Versteegh, PhD



Study Sponsor:	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Department:	Directie Informatiebeleid
Therapeutic Area:	Artificiële Intelligentie, praktijkcasus Multiple Sclerose
Key Sponsor Contact:	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Rosalie Oostrom er.v.oostrom@minvws.nl
Key iMTA contact	institute for Medical Technology Assessment (iMTA B.V.) Erasmus University Rotterdam P.O. Box 1738 3000 DR Rotterdam The Netherlands
Date:	17-05-2021

INHOUD

Samenvatting	4
1. Inleiding.....	5
2. Health Technology Assessment.....	6
2.1 Het nut van HTA voor aanbieders van AI-toepassingen.....	6
2.2 Economische evaluatie volgens de richtlijnen van Zorginstituut Nederland	7
2.3 Bredere effecten van gezondheidszorginterventies	11
3. Praktijkcasus.....	13
3.1 Achtergrondinformatie MS	13
3.2 MS sherpa.....	15
3.3 Vroege HTA van MS sherpa.....	16
3.4 Potentiële bredere effecten	27
3.5 Inzichten vanuit neurologen	28
4. Discussie	29
4.1 Conclusie	31
Referenties	32
Bijlagen.....	36

SAMENVATTING

- Kunstmatige intelligentie, ook wel artificiële intelligentie (AI) genoemd, is een veelbelovende techniek om data in de gezondheidszorg te gebruiken voor het verbeteren van gezondheid via optimalisatie van behandelkeuzes, diagnoses, of logistiek;
- Om te onderbouwen welke investeringen ten behoeve van AI zinvol zijn, welke baten de inzet van een AI-toepassing kan hebben in de zorg en om partijen te mobiliseren rond de inzet van AI-toepassingen in de gezondheidssector, kunnen economische evaluaties ingezet worden die de waarde van AI-toepassingen tastbaar maken;
- Health Technology Assessment (HTA) biedt een kader voor het uitvoeren van economische evaluaties van AI-toepassingen. De gezondheidswinst wordt hierin uitgedrukt in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren, ook wel QALYs genoemd. Kosten en kostenbesparingen binnen en buiten de gezondheidszorg worden meegewogen. De HTA biedt een objectieve analyse van de meerwaarde van een behandeling, maar een positieve HTA is geen garantie voor gebruik van een AI toepassing in de praktijk;
- Deze methode is toegepast op een praktijkcasus van een kansrijke AI-toepassing in de zorg: MS sherpa. MS sherpa is een medisch hulpmiddel (CE gecertificeerd) bestaande uit een smartphone applicatie en een geïntegreerd zorgverlenersportaal/dashboard. MS sherpa is bedoeld voor het monitoren van patiënten met multiple sclerosis (MS) om patiënten en hun behandelaars gepersonaliseerd inzicht te geven in de aanwezigheid en progressie van symptomen gerelateerd aan MS;
- De aangenomen meerwaarde van de inzet van MS sherpa is dat door dit inzicht in de aanwezigheid en progressie van symptomen een deel van de patiënten eerder overstapt op een effectiever medicijn, doordat de ziekteactiviteit (in termen van MS aanvallen of ziekteprogressie) vroegtijdig gedetecteerd wordt;
- De meerwaarde van de inzet van de MS sherpa applicatie is nog niet bewezen, daarom is er in dit rapport gerekend met de *potentiële meerwaarde* van de applicatie op basis van aannames, een zogeheten vroege HTA;
- De resultaten van de vroege HTA tonen dat de MS sherpa applicatie een kosteneffectieve toevoeging kan zijn op standaardzorg (meer gezondheid tegen een acceptabel niveau van hogere kosten). De inzet van de applicatie kan kostenbesparend zijn (meer gezondheid en minder kosten) bij gunstige aannames over effectiviteit en als baten buiten de zorg, zoals arbeidsproductiviteit, meegewogen worden;
- Uit de vroege HTA van de inzet van MS sherpa blijkt dat de applicatie tot meer gezondheid en meer kosten leidt binnen de zorg. Echter, wanneer de baten van betere gezondheid buiten de zorg worden meegewogen, zoals arbeidsproductiviteit of minder inzet van mantelzorg, dan kan MS sherpa kostenbesparingen voor de maatschappij opleveren: de meerkosten binnen de zorg zijn dan kleiner dan de baten buiten de zorg;
- Het gebruik van MS sherpa brengt mogelijk bredere effecten met zich mee voor de patiënt, zowel positief (zoals bevordering van zelfeffectiviteit en gedeelde besluitvorming) als negatief (zoals confrontatie met het ziek zijn en terughoudendheid met het delen van gegevens). Dit soort bredere effecten worden alleen meegewogen in een HTA als zij effect hebben op gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven;
- Of de slimme inzet van MS sherpa kan bijdragen aan het vroegtijdig detecteren van ziekteactiviteit bij patiënten met MS en hiermee behandelkeuzes kan beïnvloeden, moet nog onderzocht worden in de klinische praktijk. Op korte termijn zal een klinische studie van start gaan bij de MS poli van het Amsterdam UMC waarin deze en andere potentiële baten van MS sherpa onderzocht worden;
- Wie een HTA wil uitvoeren, zal keuzen moeten maken met betrekking tot onder andere het gehanteerde perspectief, de gekozen analysetechniek en de opzet van de dataverzameling;
- Investeren in het uitvoeren van een HTA heeft het meeste meerwaarde als uitgezocht dient te worden of de interventie uit de basisverzekering vergoed moet worden.

1. INLEIDING

Het ontsluiten en analyseren van data heeft sinds de opkomst van de computer een vogelvlucht genomen. In de gezondheidszorg hebben de vakgebieden statistiek en epidemiologie een belangrijke rol gespeeld in het vaststellen van determinanten van gezondheid. Nieuwe data analysetechnieken die nauw verwant zijn met statistiek zijn in staat om prangende maatschappelijke vraagstukken te beantwoorden en een bijdrage te leveren aan de volksgezondheid. Kunstmatige intelligentie, ook wel artificiële intelligentie (AI) genoemd, is een van de veelbelovende voorbeelden van deze nieuwe technieken. In dit rapport reflecteren we op de wijze waarop 'Health Technology Assessment' (HTA) ingezet kan worden om de meerwaarde van de inzet van AI-toepassingen in de zorg te beoordelen. Een beslissingsondersteunende applicatie in patiënten met multiple sclerose (MS) wordt hierbij als praktijkcasus van een waardebeoordeling van een AI-toepassing uitgewerkt.

ARTIFICIËLE INTELLIGENTIE

AI kan een belangrijke bron van innovatie zijn in veel maatschappelijke sectoren, waaronder de gezondheidszorg. Er wordt meer data dan ooit geproduceerd en opgeslagen en men slaagt er steeds beter in om die data te analyseren en te gebruiken, onder andere dankzij AI. AI-toepassingen zijn in staat om het effect van vorige acties te analyseren en (deels) autonoom te functioneren. Doordat AI-toepassingen zichzelf continu kunnen verbeteren op basis van nieuwe data ontstaan er nieuwe inzichten. De rijksoverheid gebruikt de definitie van de High Level Expert Group van de Europese Commissie (zie kader).

Definitie artificiële intelligentie (AI)

“AI verwijst naar systemen die intelligent gedrag vertonen door hun omgeving te analyseren en - met een zekere mate van zelfstandigheid - actie ondernemen om specifieke doelen te bereiken. [1]”

Binnen de zorg kan AI bijvoorbeeld toegepast worden om grote hoeveelheden (volks)gezondheidsgegevens te analyseren en patronen te vinden, om zo met voorspellingen of op maat gemaakte adviezen of acties te komen. Hiermee kunnen AI-toepassingen een bijdrage leveren op het gebied van preventie of zelfmanagement, diagnose en behandeling, en op het gebied van logistiek. Er zijn bijvoorbeeld AI-toepassingen die röntgenfoto's kunnen lezen of kankercellen nauwkeurig kunnen analyseren, waardoor aandoeningen sneller herkend kunnen worden. AI kan tevens worden ingezet als beslissingsondersteunend hulpmiddel voor zorgprofessionals door data over patiëntkenmerken, klinische observaties en laboratoriumuitslagen zoals bloedwaarden te vertalen naar een gepersonaliseerd advies. Daarnaast kunnen patiënten door AI-toepassingen steeds beter ondersteund worden bij zelfmanagement van hun gezondheid door de talrijke mogelijkheden van bijvoorbeeld draagbare technologie en gezondheidsapplicaties. Deze toepassingen van AI tonen aan dat AI de potentie heeft om de kwaliteit van onze zorg en gezondheid te beïnvloeden.

WAARDEVOLLE AI VOOR GEZONDHEID

Het programma 'Waardevolle AI voor gezondheid' van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) wil helpen om de potentie van AI-toepassingen om te zetten naar concreet ervaren waarde(creatie) voor patiënten, zorgverleners en burgers. Voor het ontwikkelen van opschaalbare en breed inzetbare toepassingen moet er op vele onderdelen geïnvesteerd worden: het opzetten van grote datasets, de technologie, het onderzoek zelf, de nodige juridische en beleidsmatige voorzieningen en de samenwerking tussen verschillende partijen. Dit zijn forse (structurele) investeringen, zowel in de publieke als private context. Om te onderbouwen welke investeringen ten behoeve van AI zinvol zijn, en partijen te mobiliseren rond de inzet van AI in de gezondheidssector, is het noodzakelijk om de waarde van AI-toepassingen tastbaar te maken. Daarom heeft het programma 'Waardevolle AI voor gezondheid' van het ministerie van VWS het institute for Medical Technology Assessment (iMTA) van de Erasmus Universiteit Rotterdam gevraagd om aan de hand van een praktijkcasus de

waarde van een AI-toepassing te evalueren door middel van een Health Technology Assessment (HTA). De waarde van een AI-toepassing in MS wordt gekwantificeerd in termen van kosteneffectiviteit door te kijken naar zowel kosten als baten in termen van gezondheidswinst.

In dit rapport worden de mogelijkheden en beperkingen van HTA methodologie om de waarde van AI te bepalen besproken, waarbij de nadruk zal liggen op de economische evaluatie. De vroege HTA van een beslissingsondersteunende applicatie in patiënten met MS, MS sherpa, wordt hierbij als praktijkcasus van een waardebeoordeling van een AI-toepassing uitgewerkt. Het rapport begint met een toelichting over van (vroege) HTA en de methodologie voor economische evaluaties in Nederland. Vervolgens wordt meer achtergrondinformatie gegeven over de praktijkcasus en worden de methoden en resultaten van de vroege HTA voor MS sherpa beschreven. Daarna zal er aandacht besteed worden aan welke kwantitatieve en kwalitatieve voordelen van een AI-toepassing als MS sherpa door het uitvoeren van een economische evaluatie niet inzichtelijk worden. Het rapport is voorzien van twee bijlagen: “Routekaart HTA” (bijlage 1) en “Stappenplan voor het uitvoeren van een economische evaluatie” (bijlage 2) .

2. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Om er voor te zorgen dat het beperkte budget dat we als samenleving bereid zijn te besteden aan de gezondheidszorg de meeste gezondheid oplevert voor hen die het nodig hebben, is inzicht nodig in de (potentiële) kosteneffectiviteit van gezondheidszorginterventies. Een interventie kan hierbij van alles zijn; variërend van preventieve maatregelen, medicijnen en hulpmiddelen, tot palliatieve zorg. De kosteneffectiviteit van een gezondheidszorginterventie kan worden onderzocht door de kosten en baten van alternatieve interventies met elkaar te vergelijken in een economische evaluatie. Een economische evaluatie is een belangrijk onderdeel van een HTA, omdat hiermee de waarde van een interventie tastbaar en vergelijkbaar gemaakt wordt gemaakt. Andere onderdelen binnen het HTA kader zijn systematische evaluaties van sociale, organisatorische en ethische vraagstukken omtrent een interventie. De resultaten van een HTA kunnen beleidsbeslissingen informeren, bijvoorbeeld over het al dan niet opnemen van een interventie in de basisverzekering. Een HTA wordt meestal uitgevoerd wanneer een nieuwe interventie klaar is voor gebruik in de klinische praktijk. Als een HTA eerder in het ontwikkelingsproces van een interventie wordt toegepast, waardoor er nog geen of onvoldoende data over de effectiviteit beschikbaar is, noemen we dat een ‘vroege’ HTA. Een belangrijk voordeel van een vroege HTA is dat het inzicht kan geven in de *potentiële* waarde van de interventie ook wanneer die waarde zich nog niet aangetoond is in klinische onderzoeken.

2.1 HET NUT VAN HTA VOOR AANBIEDERS VAN AI-TOEPASSINGEN

Een economische evaluatie kan inzichtelijk maken waar de baten van een interventie vallen (binnen of buiten de zorg), wat de waarde is van gewonnen gezondheid en op welke termijn kosten gemaakt worden en baten worden verzilverd. Die inzichten zijn nuttig, maar ook kostbaar om te genereren. Daarom doen aanbieders van AI-toepassingen er goed aan de vraag te stellen: Heeft een economische evaluatie als onderdeel van HTA nut voor mij?

Aanbieders van AI-toepassingen komen op een gegeven moment voor de vraag te staan hoe ze hun nieuwe instrument het beste in kunnen zetten als geïntegreerd onderdeel van de zorg in Nederland en mogelijk in het buitenland. Ook als de ontwikkelende organisatie geen commerciële grondslag heeft zal er naar alle waarschijnlijkheid een vergoeding gevraagd moeten worden om ontwikkelkosten te dekken. En als er betaald moet worden, is de vraag al snel: “hoeveel en door wie”?

Indien de interventie betaald moet worden uit de basisverzekering is een economische evaluatie van groot belang, omdat de marktmechanismen die normaliter prijzen bepalen in de markt voor verzekerde zorg niet bestaan. Economische evaluaties worden daarom gebruikt om prijzen te evalueren. Die evaluatie kan immers aantonen of de meerkosten in goede relatie staan tot de gewonnen gezondheid, een inzicht dat van belang is

voor toelating tot het basispakket. Zo lieten eerdere studies zien dat economische evaluaties met gebruik van beslismodellen waardevolle informatie kunnen opleveren over de impact van het gebruik van diagnostiek en predictiemodellen in de klinische praktijk op gezondheidsuitkomsten en kosten [2, 3, 4]. Er is echter nog geen vaste toelatingsprocedure voor AI-toepassingen. Daarom is het ook niet met zekerheid te zeggen dat een economische evaluatie een noodzakelijke voorwaarde is voor toelating tot de basisverzekering. Een positieve HTA is ook geen garantie voor gebruik van een AI toepassing in de praktijk.

Indien een bedrijf een AI-toepassing direct aan zorgaanbieders wil aanbieden, ongeacht opname in het basispakket, is een economische evaluatie een minder voor de hand liggende analyse. Als zorgaanbieders de applicatie zelf moeten betalen dan is een 'business case' waarschijnlijk voldoende. Een business case is een kleinere economische evaluatie die alleen naar kosten kijkt – en dus niet naar gewonnen gezondheid – en ook alleen naar de kosten voor de betrokken partijen en niet voor andere actoren of sectoren. Het is dan bijvoorbeeld de vraag of de kosten die de zorginstelling zal moeten maken ook tot besparingen zal leiden voor dezelfde zorginstelling, ongeacht de verbeterde gezondheid van patiënten. Die 'business case' doet echter mogelijk geen recht aan de waarde van een AI-toepassing als de financiële baten grotendeels buiten de inkopende zorginstelling liggen, zoals nieuwe patronen in het doorverwijzen vanuit de eerste lijn, het uitstellen van opname in een andere zorginstelling, het verminderen van benodigde mantelzorg of het vergroten van arbeidsproductiviteit. In die gevallen – baten buiten de inkopende zorginstelling – is een economische evaluatie alsnog van belang om de meerwaarde van de inzet van een AI-toepassing aan te tonen, bijvoorbeeld richting financiers zoals zorgverzekeraars.

In sommige gevallen is er nog geen sprake van het 'vermarkten' van een AI-toepassing, maar zijn aanbieders van AI-toepassingen geïnteresseerd in het intern identificeren van de meest kansrijke kandidaat applicatie voor verdere ontwikkeling. Ook in dat geval biedt een economische evaluatie belangrijke inzichten, zoals de totale (theoretische) te realiseren gezondheidswinst per applicatie en de maximale prijs die zou passen bij die gezondheidswinst. Er zijn ook standaardmethoden om in kaart te brengen welke eigenschappen van de AI-toepassing van doorslaggevende invloed zijn op de economische evaluatie. Door alle input-parameters in het model (zoals de prijs of de effectiviteit) systematisch te wijzigen ontstaat een systematische analyse van 'drivers' voor de uitkomsten. De resultaten worden vaak visueel weergegeven in een zogeheten 'tornadodiagram'. Voor de praktijkcasus hebben we hier een voorbeeld van uitgewerkt, terug te vinden in hoofdstuk 3.

In bepaalde situaties is een HTA moeilijk uitvoerbaar, bijvoorbeeld bij AI-toepassingen die effect hebben op zeer veel zorgprocessen tegelijkertijd. HTA is een *verticale* onderzoeksmethodiek die de kosten en baten van een specifieke interventie in beeld brengt. Grote proceswijzigingen, met consequenties voor een hele grote groep interventies, zijn *horizontale* interventies die zich niet makkelijk laten evalueren met HTA, tenzij alle voorgenomen interventies los doorgerekend worden; een kostbare en tijdrovende klus, waar mogelijk onvoldoende data voor zijn ten tijde van de uitvoer. Als op basis van het bovenstaande besloten wordt dat een HTA gewenst is, kan men de 'Routekaart HTA' in bijlage 1 raadplegen voor de te volgen stappen bij het opzetten van een HTA.

2.2 ECONOMISCHE EVALUATIE VOLGENS DE RICHTLIJNEN VAN ZORGINSITUUT NEDERLAND

In deze paragraaf worden de belangrijkste aspecten en stappen van een economische evaluatie toegelicht. Voor een gedetailleerde uitleg over het uitvoeren van een economische evaluatie, een kernonderdeel van een HTA, verwijzen we naar bijlage 2 waarin de stappen die in de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg van het Zorginstituut Nederland genoemd worden visueel zijn samengevat [5].

Een economische evaluatie wordt vaak uitgevoerd aan de hand van een beslismodel waarin verschillende bronnen van informatie, zoals klinische onderzoeken en kostengegevens, gecombineerd worden om voorspellingen over de toekomstige kosten en baten van interventies te kunnen doen. Een model simuleert voor een cohort patiënten de gehele resterende levensduur vanaf het moment dat de interventie gegeven wordt, en

voorspelt daarmee het aantal levensjaren, de kwaliteit van de levensjaren en de bijbehorende kosten. Met deze informatie kunnen de additionele kosten en additionele baten van de interventie bepaald worden ten opzichte van een andere interventie, waarmee de kosteneffectiviteit kan worden vastgesteld (meer hierover onder het kopje 'kosteneffectiviteit'). Onder een model liggen verschillende bronnen en aannames, daarom wordt er bij de ontwikkeling van een model advies gevraagd aan zorgverleners om zo goed mogelijk aan te sluiten bij de klinische praktijk. Daarnaast kunnen er onzekerheidsanalyses worden uitgevoerd om de impact van de aannames op de resultaten inzichtelijk te maken. Door het volgen van gestandaardiseerde methodieken zorgt een model voor een vergelijkbare en voorspelbare beoordeling van de meerwaarde van een interventie. Een nadeel is dat een model altijd een versimpeling is van de werkelijkheid en de onderzoekers afhankelijk zijn van reeds beschikbare gegevens en de vergelijkbaarheid daarvan.

MAATSCHAPPELIJK PERSPECTIEF

Een economische evaluatie kan verschillende perspectieven hanteren: het perspectief van een zorginstelling, van het verzekerde pakket of een 'maatschappelijk perspectief'. Welk perspectief gekozen wordt hangt af van de vraag die een economische evaluatie moet beantwoorden, en voor wie. Het Zorginstituut Nederland hanteert een maatschappelijk perspectief bij economische evaluaties van gezondheidszorginterventies. Dit betekent dat alle relevante kosten en baten van de interventies worden meegenomen, ongeacht wie die kosten draagt of de ontvanger van de baten is. De kosten van een interventie beperken zich daarom niet tot kosten binnen de gezondheidszorg, maar ook kosten buiten de gezondheidszorg worden meegenomen in een economische evaluatie. Bij kosten buiten de gezondheidszorg kan gedacht worden aan de maatschappelijke kosten van het verlenen van mantelzorg en verminderde productiviteit bij betaald en onbetaald werk door gezondheidsproblemen. Daarnaast worden binnen de gezondheidszorgkosten niet alleen de kosten meegenomen die direct voortvloeien uit de interventie, maar ook alle zorgkosten die in de rest van het leven van de patiënt gemaakt worden ongeacht of deze gerelateerd zijn aan het gezondheidsprobleem waar de interventie op gericht is. Een analyse vanuit het maatschappelijk perspectief kan aantonen waar de baten van een interventie vallen. Indien dat buiten de inkoopende zorginstelling is, kan dit verklaren waarom een positieve maatschappelijke meerwaarde zich niet vertaalt naar 'uptake' van de interventie in de praktijk.

DE QALY

De vergelijking van kosten is eenvoudiger dan die van de baten van een gezondheidszorginterventie omdat kosten dezelfde eenheid (euro) hebben. Om interventies met verschillende gezondheidsuitkomsten te kunnen vergelijken, worden de baten uitgedrukt in voor kwaliteit-gecorrigeerde levensjaren (ook wel 'quality-adjusted life years' of QALYs genoemd). De QALY combineert twee componenten: lengte van leven en kwaliteit van leven. Een QALY wordt berekend door levensjaren te vermenigvuldigen met een gewicht voor de kwaliteit van die levensjaren. Dit gewicht kan verschillende waarden aannemen, waarbij 0 de waarde is na sterfte, en 1 perfecte gezondheid vertegenwoordigt. Eén QALY staat daarmee gelijk aan één levensjaar in perfecte gezondheid. De kwaliteit van leven component van de QALY moet volgens de richtlijnen van het Zorginstituut Nederland gemeten worden met behulp van de EQ-5D-5L¹ (of bij eerdere onderzoeken de EQ-5D-3L). De EQ-5D-5L is een generieke vragenlijst met vijf vragen over de mate waarin iemand problemen ervaart met mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn en ongemak, en angst en depressie (Figuur 1). Doordat de vragenlijst afgenomen kan worden binnen alle ziektegebieden, kan de gezondheidswinst en de kosteneffectiviteit van interventies tussen verschillende aandoeningen vergeleken worden. Hoewel de EQ-5D de meest geaccepteerde maat is voor gezondheidswinst binnen economische evaluaties, is het een gegeven dat de EQ-5D – en daarmee de QALY die op basis van EQ-5D berekend wordt – geen perfecte maat is. De voornaamste vraag is of de kwaliteit van leven component van een QALY alle relevante effecten van een behandeling vangt zoals in hoofdstuk 2.2 besproken

¹ De EQ-5D-5L is aan te vragen via www.euroqol.org

wordt. Andere bredere vragenlijsten zijn in ontwikkeling die mogelijk de tekortkomingen van EQ-5D en de daaruit berekende QALYs kan verminderen [6].



EQ-5D-3L	EQ-5D-5L
Level 1: Geen problemen	Level 1: Geen problemen
Level 2: Enige problemen (MO, SC, UA) of Matige problemen (AD, PD)	Level 2: Een beetje problemen
	Level 3: Matige problemen
Level 3: (Zeer) ernstige problemen (AD, PD) / niet in staat om ... (SC, UA) / bedlegerig (MO)	Level 4: Ernstige problemen
	Level 5: Extreme problemen (MO, PD, AD) / Niet in staat om (SC, UA)

MO = mobility, SC = self-care, UA = usual activities, PD = pain / discomfort, AD = anxiety / depression

Figuur 1. Dimensies van de EQ-5D (bron: EuroQol [7])

KOSTENEFFECTIVITEIT

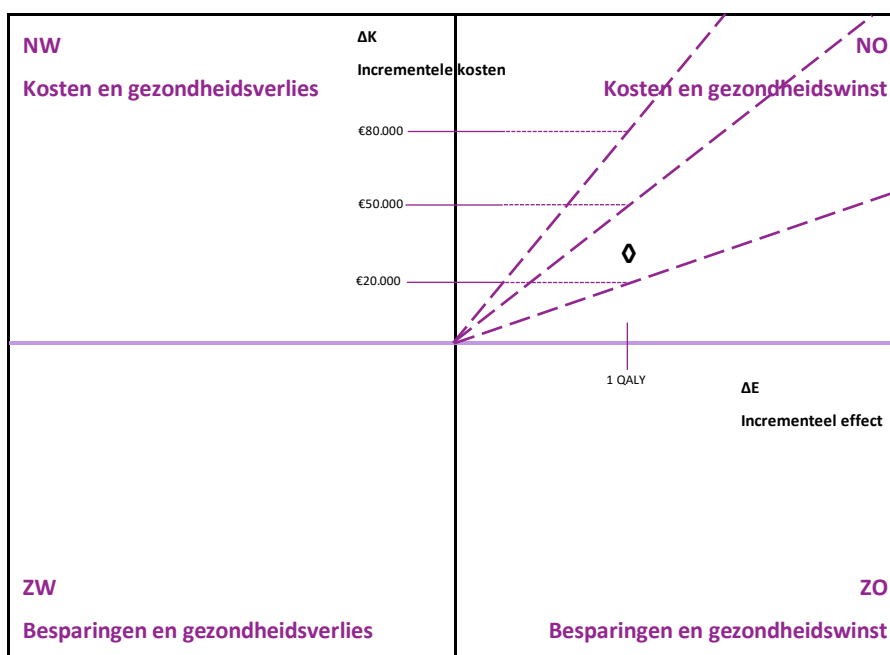
De uitkomst van een economische evaluatie wordt gepresenteerd als het bedrag dat het kost om met de nieuwe interventie één additionele QALY op te brengen. Deze uitkomst noemt men de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ook wel 'incremental cost-effectiveness ratio' of ICER genoemd). Incrementeel duidt op het feit dat de nieuwe interventie wordt vergeleken met een andere behandeling (bijvoorbeeld standaardzorg). De ICER kan worden berekend door het verschil in kosten tussen twee de alternatieven te delen door het verschil in gezondheidswinst (zie de formule hieronder).

$$\text{Incrementele kosteneffectiviteitsratio} = \frac{\text{kosten nieuwe interventie} - \text{kosten standaardzorg}}{\text{gezondheidswinst nieuwe interventie} - \text{gezondheidswinst standaardzorg}} = \text{€ per QALY}$$

De uitkomst van een economische evaluatie wordt vergeleken met de referentiewaarde voor de maximale kosten die we bereid zijn te betalen voor een extra QALY: als de ICER onder de referentiewaarde ligt, wordt de nieuwe interventie kosteneffectief geacht. Deze referentiewaarde is vastgesteld door het Zorginstituut Nederland, en is afhankelijk van de ziektelast die het gezondheidsprobleem met zich meebrengt. De ziektelast wordt uitgedrukt in een getal tussen de 0 en de 1 op basis van de verhouding tussen de levensverwachting van patiënten met het gezondheidsprobleem en de levensverwachting van de algemene bevolking zonder dit gezondheidsprobleem. De referentiewaarde is hoger voor gezondheidsproblemen met een hogere ziektelast: de referentiewaarde voor een ziektelast van 0,10 tot en met 0,40 is €20.000 per QALY (zoals bijvoorbeeld migraine), van 0,41 tot en met 0,70 is €50.000 per QALY (bijvoorbeeld MS) en van 0,71 tot en met 1,00 is €80.000 per QALY (bijvoorbeeld een agressieve oncologische aandoening). In het algemeen vallen onder de hoogste ziektelast categorie voornamelijk aandoeningen die de levensverwachting aanzienlijk verlagen. In het rapport "Ziektelast in de praktijk" van Zorginstituut Nederland wordt a.d.h.v. een aantal fictieve casussen de berekening van ziektelast toegelicht [8]. De ziektelast wordt doorgaans berekend met behulp van hetzelfde model als waar de kosteneffectiviteitsanalyses mee zijn uitgevoerd. In Hoofdstuk 3.3 wordt de berekening van de ziektelast van MS uitgewerkt.

HET INTERPRETEREN VAN DE UITKOMSTEN VAN EEN ECONOMISCHE EVALUATIE

Figuur 2 toont een kosteneffectiviteitsvlak (in het Engels: cost-effectiveness plane) waarin de incrementele kosten ΔK op de y-as uitgezet worden tegen het incrementele effect ΔE op de x-as. De verschillende scenario's ten aanzien van uitkomsten van kosteneffectiviteitsanalyses worden in het Figuur weergegeven. Als een nieuwe interventie zowel kostenbesparend is als gezondheidswinst oplevert, valt de ICER in het zuidoost (ZO) kwadrant. Dit is de meest gunstige situatie: de interventie is dan altijd kosteneffectief, en de interventie wordt in dit geval 'dominant' genoemd. Echter in veel gevallen levert een nieuwe interventie meer gezondheid op tegen hogere kosten, de ICER valt in deze gevallen in het noordwest (NW) kwadrant. Wanneer de ICER in dit kwadrant valt, zal er gekeken worden naar de referentiewaarde, oftewel naar hoeveel we bereid zijn te betalen voor 1 QALY. In het Figuur zijn in het noordoost (NO) kwadranten lijnen getrokken voor de referentiewaardes €20.000, €50.000 en €80.000 per QALY. Afhankelijk van de prijs die voor de interventie gevraagd wordt bij een vastgesteld effect, zal de ICER hoger of lager in het kwadrant komen te liggen. Ligt de ICER onder de referentiewaarde die voor de ziektelast geldt, is de behandeling kosteneffectief. Als de ICER boven de referentiewaarde ligt is de behandeling niet kosteneffectief. In de andere kwadranten speelt de referentiewaarde geen rol: de interventie is dan ofwel kosteneffectief (ZO), ofwel niet kosteneffectief (NW), of men zou gezondheid in moeten leveren voor kostenbesparingen (ZW).



◊: Fictieve behandeling die 1 additionele QALY oplevert tegen additionele kosten van €30.000

Figuur 2. Mogelijke uitkomsten van een kosteneffectiviteitsanalyse

De '◊' in bovenstaand Figuur geeft de kosteneffectiviteit van een fictieve behandeling weer: de behandeling levert één additionele QALY op tegen een meerprijs van €30.000. Deze behandeling is kosteneffectief wanneer de referentiewaarde voor het gezondheidsprobleem €50.000 of €80.000 is, maar niet kosteneffectief tegen de wanneer de referentiewaarde van €20.000 wordt gehanteerd.

BRUIKBAARHEID VAN HTA-METHODOLOGIE IN AI

HTA-methodologie kent toepassingen in zeer uiteenlopende gezondheidszorginterventies, zoals genetische tests, implantaten, medicijnen, hulpmiddelen en e-health. Ook op het gebied van AI zijn diverse HTA rapportages beschreven [9]. Hoewel de bestaande HTA-methodieken vaak goed bruikbaar zijn, zijn er situaties waarin de

standaardanalyses zich minder goed lenen voor het aantonen van de waarde van een interventie. De traditionele methodieken kunnen zich bijvoorbeeld minder goed lenen voor onderzoeken in zeer kleine patiëntengroepen (zoals bij zeldzame aandoeningen of kleine subpopulaties (personalised medicine)) en in interventies die een snelle doorontwikkeling kennen, zoals AI-toepassingen met een zelflerend element dat actief blijft na inzet in de markt. In dergelijke situaties kunnen (kleine) aanpassingen in analysetechnieken nodig zijn. Om onderzoekers meer handvatten te bieden bij het aantonen van de waarde van gezondheidszorginterventies, werken het Zorginstituut Nederland en ZonMw de komende jaren aan een lerende handreiking voor HTA-methodieken [10]. De handreiking kan doorlopend verfijnd worden en zal een overzicht bieden van de bestaande HTA methodieken en inzichtelijk maken waarvoor en in welke situaties bepaalde onderzoeksdesigns, analysemethoden en uitkomstmaten passend zijn. Een van de aandachtspunten in het programma van het Zorginstituut en ZonMw is de behoefte naar additionele uitkomstmaten voor wanneer de traditionele uitkomstmaten (zoals de EQ-5D) niet geschikt lijken te zijn om interventies te evalueren die gericht zijn op het verbeteren van welzijn. In de volgende paragraaf geven we verdere toelichting op de discussie over het meenemen van bredere baten binnen het HTA-kader.

2.3 BREDERE EFFECTEN VAN GEZONDHEIDSZORGINTERVENTIES

Het voornaamste doel van een economische evaluatie binnen een HTA kader is het identificeren, meten, waarderen en vergelijken van kosten en baten van de gezondheidszorginterventies die beoordeeld worden [11]. Vanuit de gedachte dat alle gezondheidszorginterventies die vanuit het zorgbudget gefinancierd worden gezondheid zouden moeten verbeteren, worden de baten in een economische evaluatie uitgedrukt in termen van gezondheidswinst, oftewel QALYs zoals in het voorgaande hoofdstuk is beschreven. Kwaliteit van leven, zoals geoperationaliseerd in een QALY, wordt ook wel 'gezondheid gerelateerde' kwaliteit van leven genoemd.

Gezondheidsinterventies hebben echter vaak meer effecten dan alleen verbetering van gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. De laatste jaren is er toenemende belangstelling voor het waarderen van de 'volledige' meerwaarde van interventies, voor zover die kenbaar is. De rationale achter deze alternatieve invalshoek is dat een bredere uitkomstmaat mogelijk beter aansluit bij de verwachtingen die patiënten en burgers hebben van gezondheidszorginterventies. Zo laat onderzoek zien dat de behoeften en verwachtingen rondom gezondheidszorginterventies verder reiken dan alleen baten voor gezondheid, en dat mensen ook waarde hechten aan aspecten als tevredenheid met het zorgproces, effecten buiten de gezondheidsdimensies, en de mogelijkheid om gelijkwaardig deel te kunnen nemen aan de maatschappij [12]. Dergelijke aspecten worden alleen gevangen binnen de QALY als deze van invloed zijn op één of meer van de vijf dimensies van de EQ-5D-5L (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie, zie Figuur 1), of, met andere woorden, dusdanig grote effecten hebben dat het de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven beïnvloedt. Een onderzoek naar de effectiviteit van zelfmanagement interventies voor MS patiënten liet bijvoorbeeld zien dat vier van de vijf interventies effect hadden op depressie, angst of op de algehele gezondheid gerelateerd kwaliteit van leven [13].

De toenemende belangstelling voor de bredere baten van gezondheidszorginterventies heeft geleid tot een verkenning van een bredere uitkomstmaat in termen van algehele kwaliteit van leven, oftewel 'welzijn' of 'welbevinden'. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), bijvoorbeeld, omschrijft welzijn als de mate waarin mensen tevreden zijn met hun leven, en kijkt hierbij naar algemene tevredenheid met het leven, tevredenheid met verschillende aspecten van het leven, en naar de mate van eigen regie die mensen ervaren over hun leven [14]. Naar een dergelijke bredere uitkomstmaat wordt gerefereerd als het voor welzijn-gecorrigeerde levensjaar (ook wel wellbeing-adjusted life years of WALY genoemd). Een voorbeeld van een vragenlijst om welzijn te meten is de ICECAP, waarin wordt gemeten in welke mate iemand stabiliteit, hechting, autonomie, vooruitgang en genot ervaart [15]. Een uitdaging bij het implementeren van welzijnsmetingen in economische evaluaties is dat welzijn zich onafhankelijk van gezondheid kan ontwikkelen omdat mensen zich aanpassen aan verslechterde omstandigheden, waardoor het lijkt alsof het niet de moeite waard is om gezondheidstoestanden te verbeteren. [16, 8].

Er is momenteel geen algemene consensus over de mate waarin bredere baten HTA-besluitvorming zou moeten beïnvloeden. Het meewegen van andere dimensies dan gezondheid kan namelijk, gegeven een beperkt budget voor de gezondheidszorg, leiden tot verdringing van gezondheid. Het opnemen van bredere baten, bijvoorbeeld door middel van de 'WALY', impliceert namelijk dat men bereid is gezondheid in termen van gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven of levensduur in te leveren voor andere aspecten van waarde zoals in onderstaand voorbeeld wordt toegelicht. Daarnaast er is een herijking nodig om te bepalen of men bereid is om vanuit het zorgbudget interventies te bekostigen die voornamelijk baten opleveren buiten de gezondheidsdimensies.

Het meewegen van bredere baten binnen een economische evaluatie

Tabel 1 illustreert de consequenties van het meenemen van bredere baten in de besluitvorming. De gezondheidswinst in termen van QALYs is hoger voor behandeling 2. Echter, behandeling 1 biedt de additionele waarde "bevordering van eigen regie", waar behandeling 2 dat niet biedt. Stel men waardeert deze bredere baten hoog en kiest ervoor om behandeling 1 te vergoeden, wordt er voor een bedrag van €80.000 twee levensjaren in perfecte gezondheid, QALYs, gegenereerd. Voor hetzelfde bedrag had behandeling 2 echter tweeëneenhalve QALY kunnen opbrengen, zij het zonder de additionele baten buiten gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

Tabel 1. Illustratief voorbeeld van de consequenties van het meewegen van bredere baten als onderdeel van een economische evaluatie

Behandeling	Verskil in kosten*	Verskil in QALYs*	Bredere baten	Kosten per QALY
Behandeling 1	€80.000	2	Bevordering van eigen regie	€40.000
Behandeling 2	€80.000	2.5	Geen	€32.000

* Ten opzichte van standaardzorg

Om AI-toepassingen te kunnen vergelijken met andere interventies in de gezondheidszorg, is het van belang om voor zover mogelijk de standaardanalyse voor economische evaluaties gevolgd te worden in lijn met de richtlijnen van het Zorginstituut Nederland [5]. Het is echter van belang om vast te stellen of er op andere dimensies dan gezondheidsdimensies baten zijn, zodat deze baten als contextuele factor meegewogen kunnen worden in de HTA-besluitvorming. Een belangrijke aanvulling op de standaardanalyse betreft dan ook het doel van de AI-toepassing: het gaat in veel gevallen niet primair om gezondheidswinst in termen van kwaliteit van leven zoals gemeten met de EQ-5D-5L of levensduur. Soms worden er doelen gesteld die zich voornamelijk richten op het algehele welbevinden, zoals eigen regie, beter om leren gaan met een chronische aandoening (m.a.w. zelfeffectiviteit), of onafhankelijkheid. Het Zorginstituut Nederland raadt aan om in deze gevallen naast de EQ-5D-5L een gevalideerde en gewaardeerde welzijnsvragenlijst mee te nemen zoals de ICECAP [8, 15]. In aanvulling op de waarde die de interventie voor de patiënt kan hebben, kunnen in een bredere baten analyse ook waarden meegenomen worden voor de maatschappij in zijn geheel. Het CBS hanteert daarbij waarden als milieu, veiligheid, huisvesting en het functioneren van de samenleving [14]. Ook de waarde voor kansengelijkheid, voor het creëren van kansen in de toekomst ('option value') en voor de wetenschap (wetenschappelijke spillover) kan meegewogen worden [17].

Aangezien het een vroege HTA betreft zijn er nog geen data beschikbaar over de effecten van de inzet van MS sherpa, zowel binnen de gezondheidsdimensies als daarbuiten. Om toch een zo volledig mogelijk beeld te geven van de waarde van deze AI-toepassing, zal er in Hoofdstuk 3.4 ingegaan worden op de bredere effecten die het gebruik van MS sherpa mogelijk met zich meebrengt.

3. PRAKTIJKCASUS

Een Health Technology Assessment (HTA) is een bruikbaar middel om de waarde van AI-toepassingen te kwantificeren, zowel in termen van gezondheidswinst als in termen van mogelijke kostenbesparingen binnen en buiten de gezondheidszorg. Een HTA kan hiermee bijdragen aan de onderbouwing in het politiek-publieke debat welke structurele investeringen ten behoeve van AI zinvol zijn, en kan helpen partijen zoals zorgverzekeraars en zorginstellingen te mobiliseren rond de inzet van AI in de gezondheidssector. Het programma AI heeft op advies van specialisten gekozen om de beoogde HTA te richten op één kansrijk project als het gaat om maatschappelijke impact en die tot op detail goed uit te werken. Om te illustreren wat het uitvoeren van een economische evaluatie voor een AI-toepassing inhoudt, wordt in dit hoofdstuk de vroege HTA beschreven van een AI-toepassing voor MS patiënten: **MS sherpa**. Deze praktijkcasus geeft een mooie gelegenheid om de potentiële waarde van een AI-toepassing in de gezondheidszorg concreet te vertalen naar wat het kan opleveren uitgedrukt in kosteneffectiviteit.

Vroege HTA

We spreken van een 'potentiële waarde' en van 'vroege HTA' omdat de waarde van MS sherpa nog niet bewezen is en er dus alleen nog sprake is van de potentie van het product is. Een kwantitatief toetsend onderzoek zal de effectiviteit van MS sherpa in de klinisch praktijk nog moeten aantonen.

3.1 ACHTERGRONDINFORMATIE MS

MULTIPLE SCLEROSIS

MS is een chronische ziekte, waarbij de bescherm- en isolatielaag rondom de zenuwen in de hersenen, ruggenmerg en oogzenuwen beschadigd is. Hierdoor kunnen onder andere problemen ontstaan met lopen, voelen en zien. In Nederland hebben ongeveer 17.000 mensen MS en wereldwijd komt MS bij 2-2,5 miljoen mensen voor [18]. Helaas zijn er geen behandelingen die MS kunnen genezen. Patiënten ervaren onvoorspelbare verergering van hun ziekte, vaak leidend tot ziekenhuisopname, waarna hun functionaliteit een flinke stap achteruit is gegaan.

HUIDIGE BEHANDELING VAN MULTIPLE SCLEROSE

De huidige behandeling van MS is gebaseerd op de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Er zijn 12 verschillende medicijnen die de ziekteprogressie kunnen vertragen of die aanvallen waarbij patiënten last hebben van ernstige symptomen van MS kunnen bestrijden. Tijdens de jaarlijkse controle bij de neuroloog wordt meestal een MRI scan gemaakt en worden vaak ook cognitieve testen en looptesten afgenomen. Op basis van deze momentopname en der ervaringen die de patiënt deelt kan de therapie en medicatie aangepast worden. MS-medicijnen zijn verdeeld in drie lijnen (Tabel 2). Over het algemeen starten patiënten met een medicijn uit de eerste lijn en eventueel stappen ze daarna over naar een medicijn uit de tweede of zelfs derde lijn. Deze volgorde is ontstaan omdat neurologen de meeste ervaring hebben met medicijnen uit de eerste lijn en deze minder ernstige bijwerkingen kunnen hebben dan sommige medicijnen uit de tweede of derde lijn. De effectiviteit en bijwerkingen van de medicijnen verschilt echter per patiënt. Het kan daardoor lang duren voordat de optimale behandeling is gevonden. Gedurende hun leven gebruiken patiënten daarom meestal meerdere medicijnen voor de behandeling van MS. Als een medicijn niet goed werkt, bijwerkingen veroorzaakt of als patiënten liever een andere toedieningsvorm gebruiken kan namelijk overgestapt worden op een ander medicijn. Sommige patiënten stoppen met medicatie, vooral als ze al langere tijd geen aanval of achteruitgang hebben gehad. De Monitor MS-Genesmiddelen 2019 van het Zorginstituut Nederland liet zien dat dertig tot veertig procent van de gebruikers van MS-medicijnen binnen vijf jaar overstapte naar een ander geneesmiddel [19].

Tabel 2. Beschikbare medicijnen voor multipele sclerose in Nederland.

Lijn 1	Lijn 2	Lijn 3
Dimethyl fumarate 240 mg PO (DIF)	Cladribine 3.5 mg PO (CLA3.5)	Alemtuzumab 12 mg IV (ALE)
Glatiramer 20 mg SC (GLA20)	Fingolimod 0.5 mg PO (FIN)	
Interferon β -1a 30 mcg IM (IFNa30)	Natalizumab 300 mg IV (NAT)	
Interferon β -1a 44 mcg SC (IFNa44)	Ocrelizumab 600 mg IV (OCR)	
Interferon β -1b 250 mcg SC (IFNb250)		
PEG Interferon β -1a 125 mcg SC (PEG)		
Teriflunomide 14 mg PO (TER14)		

ZELFMONITORING VAN MULTIPLE SCLEROSE

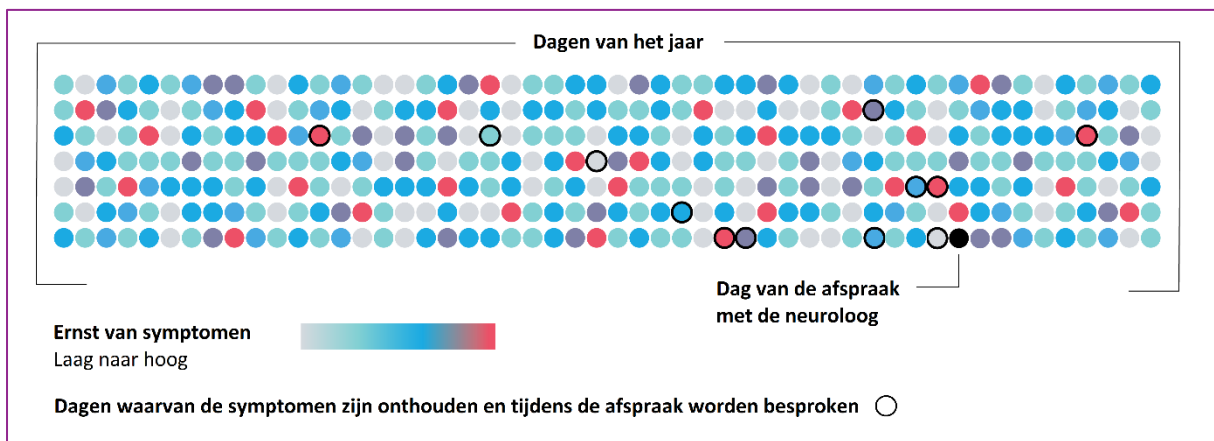
Wereldwijd is er een tiental applicaties voor MS patiënten beschikbaar die zich richten op informatievoorziening rondom MS, het opzetten van 'communities', het dagelijks registreren van gezondheid en symptomen, het bijhouden van medicijngebruik, of het delen van gegevens met zorgverleners [20]. Over het algemeen lijken mensen met MS positief te staan tegenover het gebruik van dergelijke gezondheidsapplicaties [21, 22]. Een online enquête in Nederland onder 143 mensen met MS liet zien dat >90% van de patiënten een smartphone heeft en deze regelmatig gebruikt [23]. Meer dan 50% van de mensen met MS monitort zichzelf al (bijvoorbeeld via een dagboek) en ruim 60% van de mensen met MS wil zich graag monitoren door middel van een mobiele applicatie om meer inzicht in hun ziekte te krijgen. Patiënten zagen met name de meerwaarde in voor het inzicht krijgen in het verloop van de ziekte en oorzaak van de klachten (43%), een kleiner percentage ziet het verkrijgen van inzicht om acties te ondernemen als belangrijkste doel van zelf-monitoring met behulp van een mobiele applicatie (11%), gevolgd door het verkrijgen van inzicht voor de arts (6%). Bijna de helft van de patiënten ziet meerwaarde in de applicatie met betrekking tot persoonlijk ziekteverloop. Als een applicatie progressie van MS kan meten is 46% van de mensen met MS bereid te betalen voor de app (waarvan het merendeel maximaal 5 euro wil betalen), zonder verdere details over de applicatie te weten. Patiënten in een lagere leeftijdscategorie lijken vaker applicaties te gebruiken, meer behoefte te hebben aan zelf-monitoring, en een groter meerwaarde te zien in een mobiele applicatie om het ziekteverloop te monitoren. Naarmate de leeftijd stijgt lijken de patiënten meer moeite te hebben met het vrijgeven van eigen gegevens.

Onderzoeken lieten zien dat het gebruik van een gezondheidsapplicatie door mensen met MS mogelijk helpt om mensen meer onafhankelijk te laten voelen, toegang tot gezondheidszorg te vergemakkelijken, en tijd kan besparen [21]. Andere mogelijke baten die gezondheidsapps mogelijk kunnen realiseren zijn eenvoudige toegang tot informatie over MS, communicatie met zorgverleners, bruikbaarheid voor het monitoren van MS, het efficiënter omgaan met administratieve MS taken, en de mogelijkheid om met andere mensen met MS te communiceren. Klachten die mensen met MS over gezondheidsapplicaties uiten hebben vaak betrekking op problemen in het functioneren van de applicatie en het beperkte aanbod van mogelijkheden die de applicatie biedt [24]. Zo bieden bestaande applicaties vaak weliswaar de mogelijkheid om vermoeidheidsklachten te registreren, maar in veel gevallen worden er geen acties of adviezen aan gekoppeld om de patiënt beter om te laten gaan met vermoeidheid [25]. Ook een herinnering om medicatie in te nemen kan een waardevolle functie zijn van een MS applicatie, wat kan bijdragen aan het verhogen van therapietrouw [26]. Ondanks het grote en groeiende aanbod aan MS applicaties, lijken de bestaande applicaties nog niet in staat om mensen te assisteren in alle dimensies van MS zelfmanagement programma's [20].

3.2 MS SHERPA

Het onvoorspelbare karakter en verloop van de ziekte maakt het leven met MS uitdagend. Het software bedrijf Orikami B.V. heeft daarom in samenwerking met het Nationaal MS Fonds, Stichting MS Research, het Amsterdam UMC, de Radboud Universiteit, het MS4Research Instituut een applicatie ontwikkeld die de ziekteactiviteit van MS patiënten kan monitoren om meer inzicht te krijgen in het verloop van de ziekte: MS sherpa. Orikami heeft onder andere via het Nationaal MS Fonds, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, investeringsfonds Healthy.capital, het Redmedtech fonds, EFRO, healthholland en credits financiering verkregen voor het ontwikkelen en onderzoeken van de applicatie. Orikami won daarnaast meerdere prijzen, waaronder de regionale "Zorginnovatie prijs" in 2018.

Onderstaand Figuur illustreert de potentiële meerwaarde van frequentere monitoring van MS patiënten. De stippen reflecteren alle dagen van het jaar voor een patiënt, de kleur van de stippen geeft aan hoe zwaar de symptomen waren op die dag. Patiënten met MS zien hun neuroloog gewoonlijk één keer per jaar. De testen die op die dag worden afgenomen geven een momentopname van de ernst van de symptomen. Ook zal de patiënt zich tijdens het gesprek slechts de symptomen van enkele dagen herinneren en deze met de neuroloog bespreken. Met behulp van de MS sherpa applicatie vinden er frequenter metingen plaats, wat tijdens het gesprek met de neuroloog kan leiden tot een completer beeld van het verloop van de aandoening over tijd.



Figuur 3. Weergave van het verloop van symptomen gedurende een jaar [bron: Orikami, gebaseerd op https://www.roche.com/about/priorities/personalised_healthcare/digital-biomarkers.htm]

MS sherpa is een medisch hulpmiddel (CE gecertificeerd) bestaande uit een smartphone applicatie en een geïntegreerd zorgverlenersportaal/dashboard. Beoogd gebruik: MS sherpa is bedoeld ter ondersteuning van het monitoren van personen met multiple sclerose om patiënten en hun behandelaars gepersonaliseerd inzicht te geven in de aanwezigheid en progressie van symptomen gerelateerd aan multiple sclerose. Voor de applicatie zijn twee klinisch gevalideerde testen ontwikkeld die gebruik maken van digitale biomarkers, namelijk de 'Symbol Digit Modalities Test' (SDMT) voor cognitieve achteruitgang en '2-Minute Walk Test' (2MWT) voor achteruitgang in loopsnelheid. Deze testen zijn gedigitaliseerd en gevalideerd voor thuisgebruik door patiënten [27, 28]. Bij het ontwikkelen van deze tests is gebruik gemaakt van zelflerende software. De looptest en de cognitietest dienen tenminste eens per maand uitgevoerd te worden. De gegevens die patiënten thuis registreren, worden geanalyseerd en over de tijd weergegeven. Zo wordt gemonitord hoe de ziekte zich gedraagt en ontwikkelt. Ook kunnen patiënten via de applicatie vragenlijsten invullen over kwaliteit van leven (bijvoorbeeld over stemming en energie) en een dagboek met notities bijhouden, om meer inzicht te krijgen in geleidelijke veranderingen in het ziektebeeld en om eventueel verbanden te kunnen leggen met leefstijl keuzes. MS sherpa wordt momenteel enkel nog in onderzoeksverband toegepast, en zal op korte termijn op de markt worden gebracht. In de vroege HTA zal gebruik gemaakt worden van een geschatte productprijs van €480 per jaar per patiënt.

De verwachting is dat deze inzichten voor een deel van de gebruikers van de applicatie ertoe kunnen leiden dat zij in overleg met de arts eerder overstappen op een MS-medicijn uit de volgende lijn, omdat er door de frequentere monitoring vroeger tekenen van ziekteactiviteit (d.w.z. MS aanvallen ziekteprogressie) kunnen worden gedetecteerd. Deze medicijnen zijn over het algemeen effectiever dan medicijnen uit voorgaande lijnen en daarom is er een grotere kans dat ziekteprogressie of MS aanvallen voorkomen worden. Als ziekteprogressie of MS aanvallen worden voorkomen, zorgt dit voor een betere kwaliteit van leven en mogelijk tot kostenbesparingen op het gebied van MS-gerelateerde zorg, mantelzorg of verzuim van (on)betaald werk.

Voordat de applicatie breder wordt ingezet in de klinische praktijk, worden er verschillende onderzoeken uitgevoerd. In de loop van 2021 start het Multiple Sclerosis self-monitoring & self-management (MSSM) onderzoek, een wetenschappelijk onderzoek bij de MS poli van het Amsterdam UMC waaraan ongeveer 250 patiënten met MS zullen deelnemen waarvan de helft de MS sherpa applicatie zal gebruiken [29]. In dit onderzoek wordt het effect van de applicatie op zelfeffectiviteit (in het Engels 'self-efficacy') bestudeerd. Zelfeffectiviteit kan worden beschreven als het vertrouwen dat mensen hebben in hun eigen vermogen succesvol taken tot een goed einde te brengen, en zelf in staat te zijn om invloed uit te oefenen op zaken die voor hen belangrijk zijn. Daarnaast zal er in het MSSM onderzoek gekeken worden naar de effecten van de inzet van MS sherpa op het zorgproces (zoals het besluiten over behandelingen, de contactmomenten met de arts, het gebruik van klinische testen, verwijzingen naar gespecialiseerde zorgverleners), en naar effecten op het gebied van MS aanvallen en ziekteprogressie. Ook zal er gekeken worden naar kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit, patiëntvoorkeuren, en bredere inzetbaarheid van de data. Een ander onderzoek, genaamd DOT-MS, kijkt of bij jarenlange stabiele MS veilig gestopt kan worden met medicatie, waarbij MS sherpa ingezet zal worden om te monitoren of er achteruitgang optreedt [30, 31]. Ook zal er in de DOT-MS studie onderzocht worden of er met behulp van biomarkers voorspeld kan worden welke patiënten het best zouden kunnen stoppen met medicatie.

De meerwaarde van de inzet van een AI-toepassing staat of valt met het gepaste gebruik (door zowel patiënt als zorgverlener) van de applicatie voor nuttige doelen. Aangezien de meerwaarde van de inzet van MS sherpa nog niet is aangetoond in klinische studies, zijn er voor deze vroege HTA aannames gedaan over hoe de applicatie gebruikt wordt en voor welk doel. Tijdens een eerste analyse naar de baten van MS sherpa is besloten dat de aandacht binnen de vroege HTA vooral ligt op de mogelijkheid om met MS sherpa eerder te detecteren wanneer er ziekteactiviteit van MS optreedt en op basis daarvan eerder over te stappen op een ander MS-medicijn, nog voordat de ziekteactiviteit daadwerkelijk opgetreden is. De bredere effecten van de inzet van MS sherpa worden besproken in Hoofdstuk 3.4.

3.3 VROEGE HTA VAN MS SHERPA

De vroege HTA van MS sherpa wordt uitgevoerd met een beslismodel waarin informatie uit de literatuur en uit gesprekken met MS neurologen zijn geïntegreerd. Met dit model is de potentiële kosteneffectiviteit van MS sherpa berekend en zijn verschillende scenario's met variërende effectiviteit van de AI-toepassing verkend.

In dit hoofdstuk wordt eerst het NICER MS-model beschreven. Daarna wordt beschreven hoe het potentiële effect van MS sherpa in dit model verwerkt is. Vervolgens komt de informatie over effectiviteit van MS-medicijnen, kosten en kwaliteit van leven uit de literatuur aan bod. Ten slotte worden de resultaten van de vroege HTA gerapporteerd en wordt besproken hoe deze geïnterpreteerd kunnen worden.

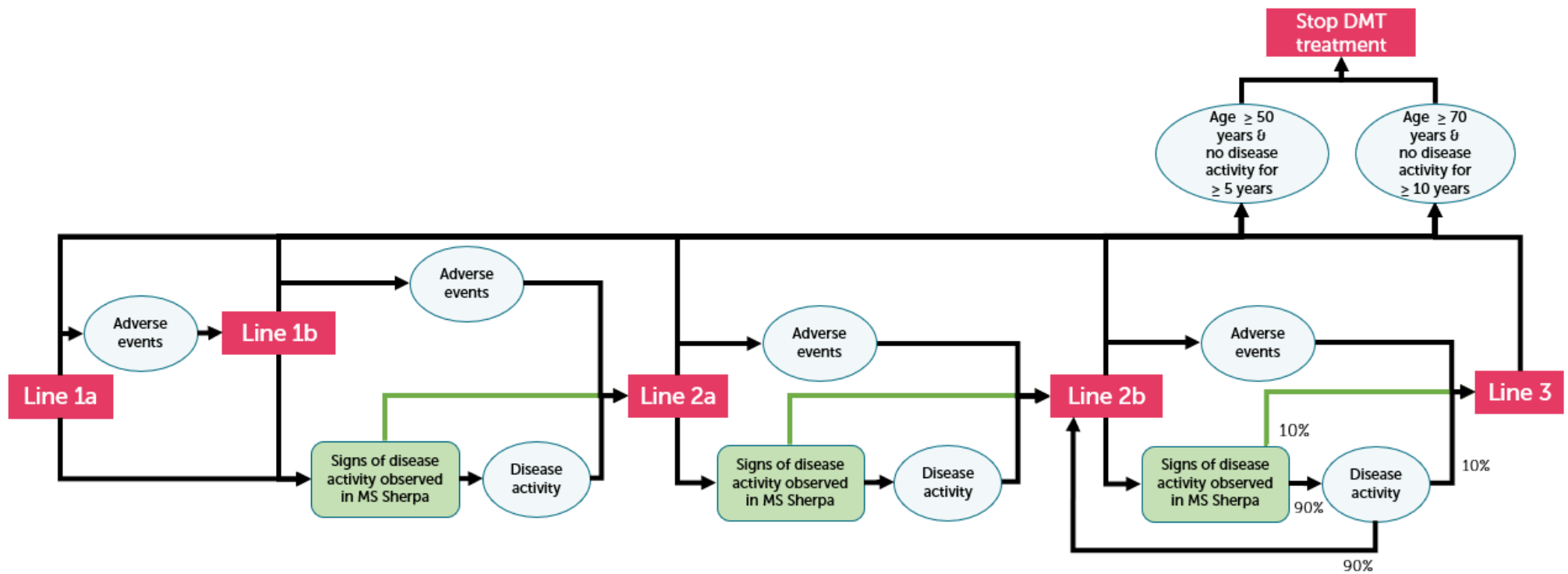
MS MODEL

De analyses zijn uitgevoerd door verder te programmeren aan het NICER-MS model, een complex beslismodel voor kosten en effecten voor MS in programmeertaal 'R' ontwikkeld door Huygens en Versteegh van iMTA. Met dit model wordt de hele levensloop van MS-patiënten nagebootst op basis van MS aanvallen en ziekteprogressie. De ziekteprogressie werd uitgedrukt met de 'Extended Disability Status Scale', oftewel EDSS. De EDSS is een schaal waarmee wordt gemeten hoe gehandicapt iemand met MS is. De schaal loopt van 0 tot 10, waarbij 0 staat

voor niks aan de hand, en 10 staat voor dood door MS. Vanaf een EDSS score van 7 is een MS patiënt gebonden aan een rolstoel.

De snelheid van de progressie van MS en het aantal aanvallen worden beïnvloed door de keuze van het MS-medicijn. In het model worden ook de bijwerkingen van MS-medicijnen, de mogelijkheid om te stoppen met medicijnen, de kwaliteit van leven van patiënten en de kans op sterfte meegenomen. Daarnaast worden alle kosten meegenomen die gerelateerd zijn aan de behandeling van MS, namelijk de kosten van de MS-medicijnen, overige gezondheidszorg, mantelzorg en productiviteitsverlies. Als een patiënt ziekteprogressie, een aanval of een ernstige bijwerking krijgt worden hier extra kosten en een vermindering in kwaliteit van leven voor toegekend. Op deze manier kunnen de kosten en effecten van het verschillende volgorders van MS-medicijnen worden berekend.

Een grafische weergave van het model is weergegeven in Figuur 4. Het Figuur is een illustratie van de mogelijke behandelpaden die een MS patiënt in het NICER-MS model kan doorlopen. Hieraan is het potentiële effect van de inzet van MS sherpa (eerder overstappen naar een ander medicijn) toegevoegd. Een gedetailleerde toelichting van deze behandelpaden is te vinden onder de Figuur.



Figuur 4. Schematische weergave van het MS model.

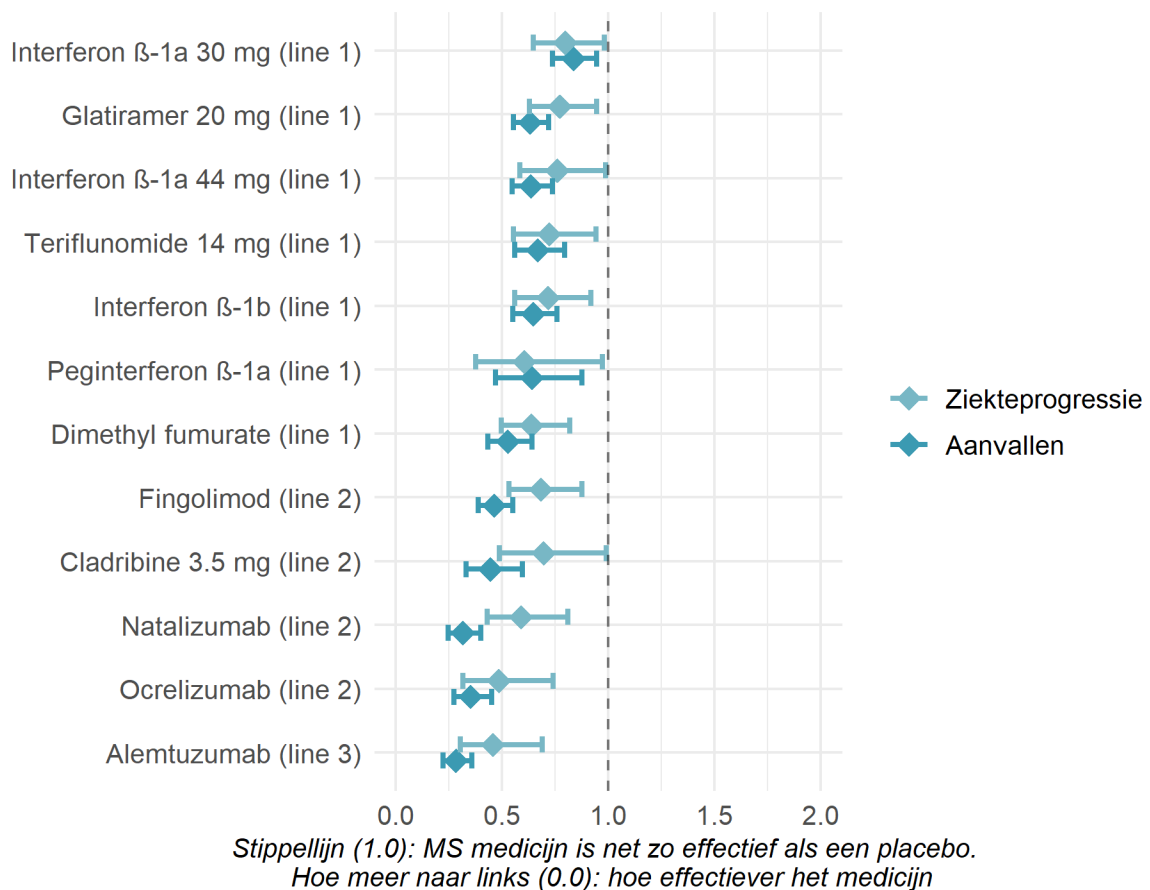
Patiënten starten met een MS-medicijn uit de eerste lijn (Line 1a). Als patiënten bijwerkingen (Adverse events) ervaren van dit medicijn, stappen zij over op een ander MS-medicijn uit de eerste lijn (Line 1b). Bij ziekteactiviteit* (Disease activity) tijdens het gebruik van een MS-medicijn uit de eerste lijn (Line 1a of Line 1b) stappen patiënten over op een MS-medicijn uit de tweede lijn (Line 2a). Ook als patiënten bijwerkingen ervaren van het tweede eerstelijns MS-medicijn (Line 1b), zullen zij overstappen op een MS-medicijn uit de tweede lijn (Line 2a). Patiënten stappen vervolgens over op een tweede MS-medicijn uit de tweede lijn (Line 2b) bij ziekteactiviteit. Ten slotte kan een patiënt op nog overstappen van een tweede MS-medicijn uit de tweede lijn (Line 2b) naar een MS-medicijn uit de derde lijn als zij bijwerkingen ervaren of bij ziekteactiviteit. Echter, wegens de terughoudendheid van neurologen om het enige huidige beschikbare derdelijns MS-medicijn voor te schrijven (vanwege kans op bijwerkingen), stapt maar 10% van de patiënten bij ziekteactiviteit over van het tweede tweedelijns MS-medicijn naar de derde lijn. Daarnaast kunnen patiënten in iedere lijn stoppen met het gebruik van MS-medicijnen (Stop DMT treatment) als zij 50 jaar of ouder zijn en minimaal 5 jaar geen ziekteactiviteit hebben gehad, of als zij 70 jaar of ouder zijn en minimaal 10 jaar geen ziekteactiviteit hebben gehad. De groene blokjes in het Figuur (Signs of disease activity observed in MS sherpa) weerspiegelen de mogelijke impact van MS sherpa op de behandelpaden: op basis van de inzichten die de data uit MS sherpa geeft over het verloop van ziekteactiviteit, kan in overleg met de arts besloten worden om eerder over te stappen naar een medicijn uit de volgende behandellijn.

*Ziekteactiviteit is in het NICER-MS model gedefinieerd als: een ernstige aanval (18.7% van alle aanvallen); een aanval in twee achtereenvolgende jaren tijdens het gebruik van eerstelijns MS-medicijnen; een aanval in twee achtereenvolgende jaren tijdens het gebruik van tweedelijns MS-medicijnen en zichtbare laesies op MRI scans; of ziekteprogressie (gedefinieerd als achteruitgang in EDSS score) en een aanval.

INPUT WAARDEN VOOR HET MODEL

KLINISCHE EFFECTEN

Wanneer een AI-toepassing keuzes over vervolgbehandelingen dient te ondersteunen, is er een solide wetenschappelijke basis nodig voor de effectiviteit van deze behandelingen [32]. De daadwerkelijke impact van de inzet van MS sherpa op klinische uitkomsten wordt namelijk ingegeven door de nauwkeurigheid van MS sherpa in het detecteren van achteruitgang *in combinatie met* de effectiviteit van de behandeling waar de patiënt op kan overstappen. Binnen het NICER model is de effectiviteit van behandeling van MS met medicijnen voor de berekening van de kosteneffectiviteit gebaseerd op klinische onderzoeken. In klinische onderzoeken wordt meestal de werking van een nieuw medicijn met een placebo of één bestaand medicijn vergeleken, maar voor de meeste medicijnen zijn er geen klinische onderzoeken waarin de verschillende beschikbare medicijnen onderling met elkaar vergeleken zijn. In dat geval kan een netwerk meta-analyse uitgevoerd worden waarmee met behulp van de uitgevoerde één op één vergelijkingen toch een uitspraak gedaan kan worden over het verschil in effectiviteit tussen verschillende medicijnen voor MS. De resultaten zijn weergegeven in Figuur 5. Hierin is te zien dat de effectiviteit van MS-medicijnen overlapt, maar dat MS-medicijnen uit de tweede en derde lijn gemiddeld effectiever lijken te zijn ten opzichte van placebo in het voorkomen van ziekteprogressie en aanvallen dan MS-medicijnen uit de eerste lijn ten opzichte van placebo.



Figuur 5. Resultaten van de netwerk meta-analyse van de effectiviteit van MS-medicijnen.

KOSTEN VAN STANDAARDZORG VOOR MULTIPLE SCLEROSE

De afgelopen jaren zijn de kosten voor MS gestegen, doordat er nieuwe duurdere medicijnen op de markt zijn gekomen. In 2019 werd er in Nederland ongeveer 170 miljoen euro uitgegeven aan medicijnen voor MS [33]. De kosten van MS-medicijnen variëren tussen de 8.000 en 38.000 euro per patiënt per jaar. In Tabel 3 zijn de kosten

van de eerste vijf jaar van de behandeling van MS-medicijnen weergegeven. Deze kosten zijn gebaseerd op de publiek beschikbare lijstprijzen en de doseringen uit het Farmacotherapeutisch Kompas van Zorginstituut Nederland gecombineerd met de kosten van ziekenhuisopnames voor de toediening van deze medicijnen op basis van informatie van neurologen [34].

Tabel 3. Jaarlijkse kosten van MS-medicijnen* voor de eerste vijf jaar van gebruik

MS-medicijn	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5
ALE	€ 40.625	€ 24.375			
CLA3.5	€ 30.667	€ 30.667			
DIF	€ 15.105	€ 15.242	€ 15.242	€ 15.242	€ 15.242
FIN	€ 22.840	€ 22.345	€ 22.345	€ 22.345	€ 22.345
GLA20	€ 8.749	€ 8.749	€ 8.749	€ 8.749	€ 8.749
NAT	€ 26.292	€ 26.292	€ 26.292	€ 26.292	€ 26.292
OCR	€ 25.631	€ 25.136	€ 25.136	€ 25.135	€ 25.136
PEG	€ 12.686	€ 12.806	€ 12.806	€ 12.806	€ 12.806
TER14	€ 12.045	€ 12.045	€ 12.045	€ 12.045	€ 12.045
IFNa30	€ 9.150	€ 9.421	€ 9.421	€ 9.421	€ 9.421
IFNa44	€ 10.509	€ 11.062	€ 11.062	€ 11.062	€ 11.062
IFNb250	€ 8.224	€ 8.432	€ 8.432	€ 8.432	€ 8.432

* Aannames van ziekenhuisopnames voor de toediening van medicijnen op basis van inschattingen van MS neurologen: Alemtuzumab (ALE) gaat gepaard met 5 dagen ziekenhuisopname in het eerste jaar en 3 dagen ziekenhuisopname in het tweede jaar. Fingolimod (FIN) gaat gepaard met 1 dag ziekenhuisopname in het eerste jaar. Natalizumab (NAT) gaat gepaard met 1 dag ziekenhuisopname per vier weken. Ocrelizumab (OCR) gaat gepaard met 2 inductie dagen en 1 onderhoudsdag in het eerste jaar en twee dagen ziekenhuisopname per jaar na het eerste jaar.

De kosten van gezondheidszorg, mantelzorg en productiviteitsverliezen in het NICER-MS model zijn gebaseerd op informatie uit een vragenlijst. Uitdehaag et al. hebben deze vragenlijst afgenomen bij 382 Nederlandse MS patiënten waarin vragen gesteld over de mate van de handicap (gemeten met de EDSS), kwaliteit van leven, symptomen, zorggebruik en de invloed van MS op productiviteit [35].

Op basis van de informatie over zorggebruik hebben Uitdehaag et al. de gemiddelde jaarlijkse kosten voor zorggebruik van drie groepen MS patiënten berekend: patiënten met milde MS (EDSS 0-3), patiënten met matige MS (EDSS 4-6.5) en patiënten met ernstige MS (EDSS 7-9) [35]. De kosten zijn hoger voor patiënten met een hogere ernst van ziekte. In het NICER-MS model hebben we de gezondheidszorgkosten exclusief de kosten voor de MS-medicijnen genoemd in Tabel 3 bij elkaar opgeteld en gecorrigeerd voor inflatie naar het prijspeil van 2019. De gezondheidszorgkosten per EDSS cluster zijn gerapporteerd in Tabel 4 en bevatten kosten van ziekenhuisopnames, dagbehandelingen, polikliniek bezoeken, diagnostische onderzoeken en overige medicatie. Dit zijn de kosten van alle gezondheidszorg die MS patiënten gebruiken, ongeacht of het (direct) gerelateerd is aan MS.

De vragenlijst van Uitdehaag et al. bevatte ook vragen over het gebruik van mantelzorg door MS patiënten [35]. Driekwart (75%) van de patiënten met ernstige MS gebruikt mantelzorg ten opzichte van 58% van de patiënten met matige MS en 22% van de patiënten met milde MS. De hoeveelheid mantelzorg die MS patiënten gebruiken is ook hoger voor patiënten met ernstige MS (gemiddeld 20 dagen per maand en 3,9 uur per dag), ten opzichte van patiënten met matige MS (gemiddeld 16 dagen per maand en 2,8 uur per dag) en milde MS (gemiddeld 8,9 dagen per maand en 2,9 uur per dag). Het aandeel MS patiënten dat gebruik maakt van mantelzorg is vermenigvuldigd met het gemiddeld aantal dagen per maand, het gemiddelde aantal uur per dag mantelzorg en

de kostprijs van mantelzorg in 2019 van €14,74 euro per uur uit de Kostenhandleiding van Zorginstituut Nederland [36]. De gemiddelde jaarlijkse kosten per EDSS cluster zijn gerapporteerd in Tabel 4.

De kosten van productiviteitsverlies door MS zijn in het NICER-MS model meegenomen wanneer patiënten met een betaalde baan een MS aanval kregen of wanneer ze hun baan verloren door ziekteprogressie. Het aandeel MS patiënten met een betaalde baan was volgens Uitdehaag et al. 51,5% voor patiënten met milde MS en 10,7% voor patiënten met ernstige MS [35]. Op basis van lineaire interpolatie tussen deze twee getallen, uitgaande van een gemiddeld verschil van 5 EDSS klassen tussen deze twee groepen, stijgt het aandeel patiënten dat zijn/haar baan verliest door MS met 8,2% per EDSS klasse.

De productiviteitskosten van een MS aanval zijn berekend door het gemiddelde uurloon van het Centraal Bureau voor de Statistiek gecorrigeerd voor de geslachtsverdeling van MS patiënten (€33,22) te vermenigvuldigen met het gemiddelde aantal werkuren per week (26,5 uur) van MS patiënten gerapporteerd door Egmond et al [37]. Op basis van een inschatting van MS neurologen kunnen MS patiënten na een aanval 6 weken niet werken. De productiviteitskosten van een MS aanval zijn daarom €5.283.

Volgens de 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg' van Zorginstituut Nederland worden de kosten van productiviteitsverliezen als gevolg van verzuim van betaald werk met de frictiekostenmethode berekend [5]. Hierbij wordt uitgegaan van het idee dat zieke werknemers bij langdurige afwezigheid vervangen kunnen worden. Productiviteitsverliezen treden daarom voornamelijk op gedurende de periode die een werkgever nodig heeft om een zieke werknemer te vervangen, dit wordt de frictieperiode genoemd. Deze frictieperiode is afhankelijk van het aantal open en vervulde vacatures in een kalenderjaar en was 15,9 weken in 2019. De kosten van deze frictieperiode voor MS patiënten was €13.977. De kosten voor het gebruik van MS sherpa zijn voor deze vroege HTA geschat op 480 euro per patiënt per jaar.

Tabel 4. Jaarlijkse kosten per ernst van de ziekte (mild, matig, ernstig)

Kosteninput	Milde MS: EDSS 0-3	Matige MS: EDSS 4-6	Ernstige MS: EDSS 7-9
Gezondheidszorgkosten per jaar	€4.094	€8.033	€10.146
Mantelzorgkosten per jaar	€1.009	€4.580	€10.349
Percentage MS patiënten met een betaalde baan	51,5%	26,7%	10,4%
Productiviteitskosten MS aanval		€5.283	
Productiviteitskosten baanverlies		€13.977	
MS sherpa applicatie kosten per jaar		€480	

KWALITEIT VAN LEVEN VAN MULTIPLE SCLEROSE PATIENTEN

De kwaliteit van leven MS patiënten in het NICER-MS model is ook gebaseerd op resultaten van de vragenlijststudie van Uitdehaag et al. [35] De kwaliteit van leven is in deze vragenlijst gemeten met de EQ-5D-3L vragenlijst. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 5 en laten zien dat de kwaliteit van leven van milde MS patiënten tussen de 0,637 en 0,930 ligt, de kwaliteit van leven van matige MS patiënten tussen de 0,651 en 0,696 en de kwaliteit van leven van ernstige MS patiënten tussen de 0,041 en 0,528 ligt.

Tabel 5. Kwaliteit van leven (utiliteit) van MS-patiënten per EDSS score.

Ziekte-ernst	EDSS score	Kwaliteit van leven (EQ-5D-3L utiliteit)
Milde MS	0	0,930
	1	0,858
	2	0,782
	3	0,673
Matige MS	4	0,696
	5	0,690
	6	0,651
Ernstige MS	7	0,528
	8	0,359
	9	0,041

KOSTEN EN EFFECTEN VAN MS SHERPA IN HET MODEL

We gaan er van uit dat alle patiënten met een EDSS score onder de 7 de MS sherpa app gebruiken. Patiënten met een EDSS score van 7 of hoger stoppen met het gebruik van de MS sherpa app, omdat deze score betekent dat patiënten rolstoelafhankelijk zijn en daarom is de MS sherpa app, waar de looptest een belangrijk onderdeel van is, niet geschikt voor hen. Het gebruik van de MS sherpa applicatie kost naar verwachting €480 euro per patiënt per jaar. Zoals eerder beschreven is een van de belangrijke potentiële waarden van MS sherpa het vroegtijdig inzicht krijgen in naderende ziekteactiviteit (in termen van MS aanvallen of ziekteprogressie) waardoor er overgestapt kan worden naar een ander MS-medicijn nog vóordat de achteruitgang optreedt. Dit is als volgt geïmplementeerd in het NICER-MS model. Het NICER-MS model voorspelt eerst het ziektebeloop zonder gebruik van MS sherpa. Bij een bepaald percentage van de patiënten dat volgens het NICER-MS model met de standaardzorg ziekteactiviteit krijgt veranderen we 'met terugwerkende kracht' de MS medicatie in de veronderstelling dat het gebruik van de app hiertoe leidt bij een deel van de patiënten met een EDSS <7. Doordat de nieuwe MS medicatie over het algemeen effectiever is, wordt de kans dat er daadwerkelijk ziekteactiviteit optreedt kleiner. Het percentage patiënten dat op andere medicatie overstapt door het gebruik van MS sherpa is nog onbekend. Daarnaast is het mogelijk dat de effectiviteit van MS sherpa hoger wordt in volgende versies van de applicatie, waarbij het algoritme kan worden op de groeiende database met mogelijk nauwkeurigere inzichten als gevolg. In dit rapport zijn daarom verschillende aannames ten aanzien van effectiviteit getest, in termen van het aandeel patiënten dat door MS sherpa overstapt op andere medicatie: 5%, 10%, 15% en 20%. We gaan er hierbij vanuit dat als patiënten eerder op een ander medicijn overstappen door het gebruik van MS sherpa, er ook daadwerkelijk progressie was opgetreden als zij niet op dit medicijn waren overgestapt. Bij de patiënten die niet eerder overstappen door het gebruik van de app, is de aanname dat MS sherpa de ziekteactiviteit niet vroegtijdig kan detecteren.

Aangezien het CE-gecertificeerde product geen zelflerend algoritme bevat, (m.a.w. het algoritme is weliswaar ontwikkeld met behulp van AI, maar past zich niet automatisch aan op de groeiende database die ontstaat door het gebruik er van door veel patiënten), wordt er in de analyse uitgegaan van een gelijk blijvende effectiviteit. Omdat er door gebruikers van de applicatie steeds meer data verzameld zullen worden, is het mogelijk dat in de toekomst het algoritme wordt herzien op basis van een grotere database en in een nieuwe versie van de applicatie wordt verwerkt, met mogelijk nauwkeurigere inzichten (en een hogere effectiviteit) als gevolg.

ANALYSES

De bovengenoemde informatie over de kosten en effecten van standaardzorg en de kosten en verschillende potentiële effecten van de inzet van MS sherpa zijn doorgevoerd in het NICER-MS model. Door de kosten en effecten van MS sherpa af te zetten tegen de kosten en effecten van standaardzorg (m.a.w. de situatie zonder het gebruik van MS sherpa) is de potentiële kosteneffectiviteit van MS sherpa berekend. Deze berekening is uitgevoerd voor de verschillende scenario's van effectiviteit van de inzet van MS sherpa.

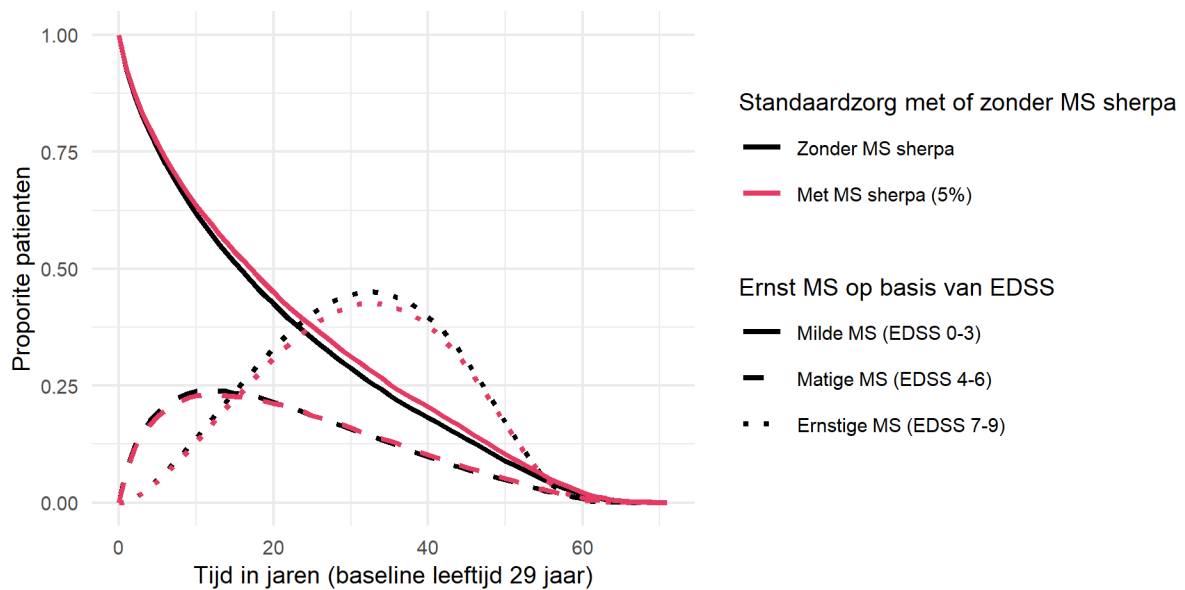
Daarnaast is een 'univariate gevoeligheidsanalyse' uitgevoerd om inzicht te krijgen in welke parameters het meeste invloed hebben op de kosteneffectiviteit van de AI-toepassing. De term univariaat betekent dat in deze gevoeligheidsanalyse de waarde van iedere individuele input parameter van het kosteneffectiviteitsmodel een voor een aangepast wordt naar een lagere en hogere waarde dan aangenomen in de base-case analyse. Voor iedere verandering in de waarde van een individuele input parameter worden de kosteneffectiviteitsresultaten gerapporteerd. De resultaten van deze analyse worden gepresenteerd in een zogenoemde 'tornado diagram'. De resultaten kunnen aanbieders van AI-toepassingen helpen bij het kiezen van de focus van toekomstige verbeteringen van de AI-toepassing; zij zouden het beste hun aandacht en beschikbare budget kunnen richten op verbeteringen in die elementen die de meeste invloed hebben op de kosteneffectiviteit. De kosteneffectiviteit wordt in deze analyse uitgedrukt in de netto gezondheidswinst (in Engels: net health benefit). De netto gezondheidswinst wordt berekend met de onderstaande formule. De kosten worden omgerekend naar de gezondheidseffecten die voor dit geld gerealiseerd kunnen worden door de totale kosten van een interventie te delen door de kosteneffectiviteitsdrempel (in dit geval €50.000 euro per QALY). Vervolgens wordt dit afgetrokken van de totale QALYs die met de interventie gerealiseerd kunnen worden. Hoe hoger de netto gezondheidswinst, hoe meer QALYs de interventie dus oplevert.

$$\text{Netto gezondheidswinst} = \text{totale QALYs} - \frac{\text{totale kosten}}{\text{kosteneffectiviteitsdrempel (€50.000/QALY)}}$$

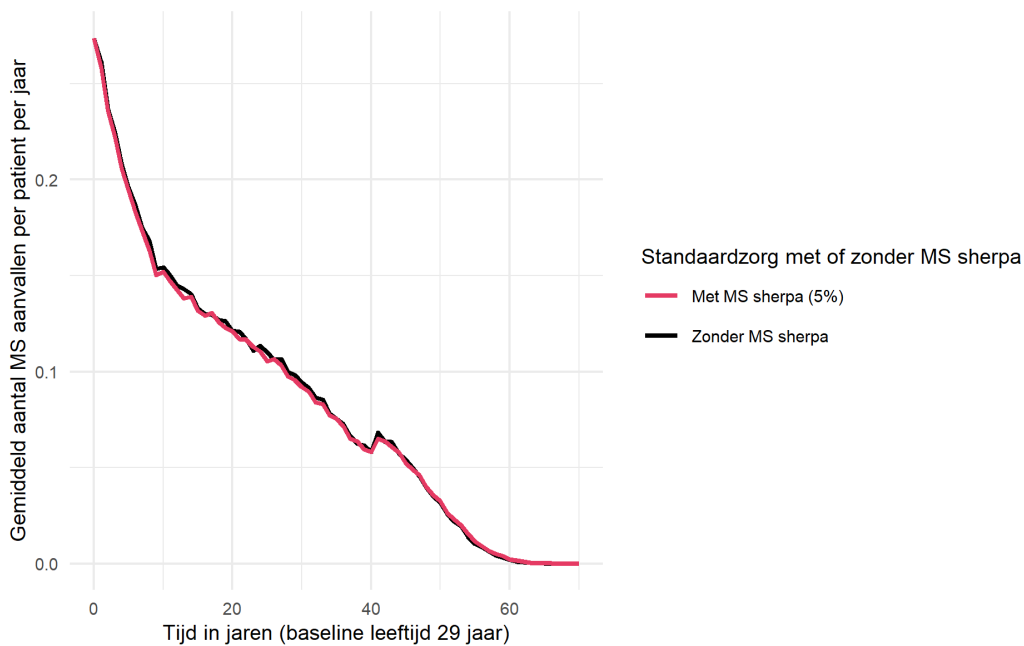
KOSTENEFFECTIVITEITSRESULTATEN

De onderstaande figuren illustreren de impact van de inzet van de MS sherpa applicatie op de klinische uitkomsten ziekteprogressie en het gemiddelde aantal MS aanvallen per jaar, in het scenario waarbij we aannemen dat 5% van de patiënten die ziekteprogressie zou krijgen voortijdig overstapt op een ander MS-medicijn door het gebruik van MS sherpa. Figuur 6 laat zien welk deel (proportie) van de patiënten een bepaalde ernst van MS heeft. In het model hebben alle patiënten op het moment van de MS diagnose milde MS. Daarom begint de ononderbroken lijn helemaal linksboven in het Figuur met 100% van de patiënten met milde MS. Naarmate de tijd verstrijkt hebben sommige patiënten ziekteprogressie waardoor ze naar de matige of ernstige MS groep overstappen. De ononderbroken lijn neemt daardoor af over de tijd; minder mensen hebben milde MS naarmate de tijd vordert. Dit zorgt er tegelijkertijd voor dat de onderbroken lijn (matige MS) en stippellijn (ernstige MS) over tijd omhoog lopen; meer mensen hebben matig of ernstige MS naarmate de tijd vordert. De rode lijnen weerspiegelen deze ontwikkelingen over de tijd met gebruik van MS sherpa en de zwarte lijnen zonder gebruik van MS sherpa. In Figuur 66 is te zien dat het gebruik van de MS sherpa er onder die aanname voor zorgt dat de ziekteprogressie afgeremd wordt: een groter deel van de patiënten heeft voor een langere tijd milde MS (EDSS 0-3), een kleiner deel van de patiënten krijgt ernstige MS (EDSS 7-9), en de ernstige MS ontstaat op een later moment dan zonder gebruik van MS sherpa. Bijvoorbeeld 10 jaar na de diagnose van MS is het aantal patiënten dat nog steeds milde MS heeft hoger met gebruik van MS sherpa (63,5%) ten opzichte van zonder (61,7%). Het aantal patiënten dat 10 jaar na de MS diagnose progressie heeft gehad naar matige MS is met het gebruik van MS sherpa lager (22,8%) dan zonder het gebruik van MS sherpa (23,4%). Hetzelfde geldt voor het percentage patiënten dat ernstige MS heeft: 13,0% met MS sherpa ten opzichte van 14,2%, zonder MS

sherpa. Daarnaast laat Figuur 7 zien dat het jaarlijkse aantal MS aanvallen iets lager is bij gebruikers van de MS sherpa. Tien jaar na de diagnose van MS is de kans op een MS aanval zonder het gebruik van MS sherpa 15,7% ten opzichte van 15,3% met gebruik van de MS sherpa app.



Figuur 6. Ontwikkeling in de ernst van MS over tijd gemeten met EDSS over tijd met en zonder gebruik van MS sherpa.



Figuur 7. Gemiddeld aantal MS aanvallen per patiënt per jaar over tijd met en zonder gebruik van MS sherpa.

In Nederland hangt de drempelwaarde van de kosten per QALY af van de ziektelast van de betreffende ziekte, Ziektelast is een maat die aangeeft of een ziekte tot veel gezondheidsverlies leidt ten opzichte van een 'normaal' gezond leven. Indien de ziektelast hoog is, krijgt het behandelen van de ziekte hogere prioriteit en mag een behandeling (gegeven gelijke effectiviteit) meer kosten dan de behandeling van een ziekte met lagere prioriteit. De ziektelast wordt berekend door het aantal voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (d.w.z. QALYs) dat een patiënt verlies door de ziekte te vergelijken met het aantal QALYs van de gemiddelde gezonde Nederlander (zie voor meer informatie hoofdstuk 2.2). De drempelwaarde voor MS is bepaald door het aantal QALYs met de

standaardzorg (in dit geval de 'huidige behandeling') zonder MS sherpa uit te rekenen met behulp van het MS model (zonder disconteren). Het totaal aantal QALYs met de standaardzorg zonder MS sherpa is 27,23. De voor kwaliteit gecorrigeerde levensverwachting van een Nederlandse populatie zonder MS die vergelijkbaar is met de MS populatie wat betreft leeftijd en geslacht (leeftijd van 29 jaar met 74% vrouwen) is 46,74. Dit betekent dat MS zorgt voor een absoluut verlies ('absolute shortfall') van $46,74 - 27,23 = 19,51$ QALYs of een proportioneel verlies ('proportional shortfall') van $19,51/46,74 = 0,42$, oftewel 42%. Met andere woorden, de ziektelast van MS is 0,42. Dit getal ligt tussen de 0,41 en 0,70 en correspondeert daarmee volgens de normen van het Zorginstituut met een referentiewaarde van €50.000 per QALY (zie hoofdstuk 2.2).²

De kosteneffectiviteitsresultaten van MS sherpa in vergelijking met standaardzorg zijn weergegeven in Tabel 6 voor alle vier de scenario's van effectiviteit van MS sherpa. Bij 5% of 10% veronderstelde effectiviteit worden er extra QALYs gewonnen (0,43 en 0,87 respectievelijk), maar staan daar wel hogere kosten tegenover. Uitgaande van een referentiewaarde van €50.000, zoals hierboven uiterekend, is MS sherpa in deze gevallen kosteneffectief. In de scenario's waarbij de MS sherpa applicatie in 15% of 20% van de patiënten vroegtijdig ziekteactiviteit kan detecteren is de inzet van MS sherpa kostenbesparend terwijl er gemiddeld 1,33 of 1,78 extra QALY gewonnen wordt ten opzichte van standaardzorg (MS sherpa wordt dan 'dominant').

Tabel 6. Kosteneffectiviteitsresultaten van MS sherpa ten opzichte van standaardzorg vanuit een maatschappelijk perspectief.

Scenario	Totaal		Verschil tussen standaardzorg en MS sherpa		
	Kosten	QALYs	Kosten	QALYs	ICER
Standaardzorg	€614.732	20,51			
MS sherpa 5%	€620.990	20,94	€6.258	0,43	€14.535
MS sherpa 10%	€618.288	21,38	€3.556	0,87	€4.069
MS sherpa 15%	€614.538	21,84	€-194	1,33	D
MS sherpa 20%	€611.073	22,29	€-3.659	1,78	D

D = 'dominant' of met andere woorden, de MS sherpa applicatie levert meer gezondheid (in termen van QALYs) op voor minder kosten dan standaardzorg.

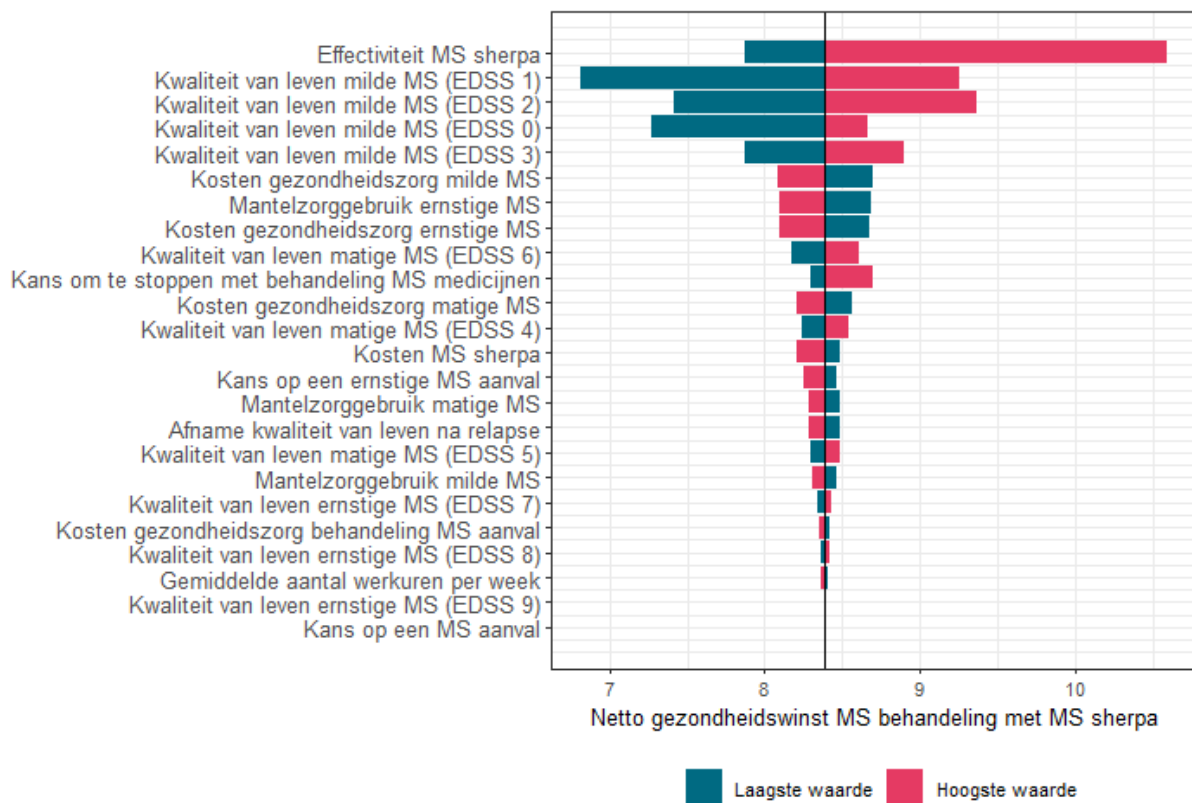
De resultaten van de base-case analyse zoals gerapporteerd in Tabel 6 zijn inclusief kosten buiten de gezondheidszorg, d.w.z. kosten van mantelzorg en productiviteitsverliezen. Tabel 7 geeft de resultaten weer van de kosteneffectiviteitsanalyse zonder deze kosten, met andere woorden, vanuit een gezondheidszorgperspectief in plaats van een maatschappelijk perspectief. Herin is te zien dat totale kosten lager zijn, maar dat het verschil in kosten tussen zorg met of zonder MS sherpa groter zijn. Dit komt omdat bepaalde voordelen van het gebruik van de MS sherpa zoals het verminderen van mantelzorg en productiviteitsverlies door minder ziekteprogressie en aanvallen niet meer meegenomen worden in de kostenberekeningen. Het gekozen perspectief heeft geen invloed op de berekening van de QALYs. Doordat de extra kosten van MS sherpa groter zijn en het aantal gewonnen QALYs gelijk blijven stijgt de ICER van MS sherpa in het gezondheidszorgperspectief ten opzichte van het maatschappelijk perspectief.

² Het uitrekenen van de ziektelast van een aandoening kan met behulp van een gratis tool: <http://imta.nl/idbc>

Tabel 7. Kosteneffectiviteitsresultaten van MS sherpa ten opzichte van standaardzorg vanuit een gezondheidszorgperspectief.

Scenario	Totaal		Verschil tussen standaardzorg en MS sherpa		
	Kosten	QALYs	Kosten	QALYs	ICER
Standaardzorg	€540.345	20,51			
MS sherpa 5% effectiviteit	€539.528	20,94	€9.183	0,43	€21.328
MS sherpa 10% effectiviteit	€539.803	21,38	€9.458	0,87	€10.822
MS sherpa 15% effectiviteit	€539.101	21,84	€8.756	1,33	€6.574
MS sherpa 20% effectiviteit	€538.703	22,29	€8.358	1,78	€4.696

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse zijn weergegeven in het tornadodiagram in Figuur 8. De middenlijn van het tornadodiagram weerspiegelt de netto gezondheidswinst als we voor alle parameters de waarde van de base case invullen met een aangenomen effectiviteit van MS sherpa van 5%. De balken weerspiegelen de gevoeligheid van de kosteneffectiviteitsresultaten voor verschillende parameters. Hoe groter de balk, hoe groter de gevoeligheid. Voor de meeste parameters zijn de waarden van de parameters in de base case waarde verlaagd of verhoogd met 20% om de invloed van de parameter te testen. De blauwe balken tonen de netto gezondheidswinst bij de laagste waarde van een betreffende parameter (80% van base case) en de rode balken tonen de netto gezondheidswinst bij de hoogste waarde van een betreffende parameter (120% van base case). Voor de effectiviteitsparameter weerspiegelt de laagste waarde het 0% effectiviteit en de hoogste waarde 20% effectiviteit. De parameters die hoog in het Figuur staan hebben de meeste invloed op de netto gezondheidswinst. De resultaten laten zien dat de aangenomen effectiviteit van MS sherpa veel impact heeft op de netto gezondheidswinst. Hoe hoger het aandeel patiënten dat door MS sherpa overstapt op andere medicatie waardoor ziekteactiviteit voorkomen wordt, hoe hoger de netto gezondheidswinst. Dit betekent dat de aanbieder van deze AI-toepassing zich zouden kunnen richten op het verder verbeteren van het detecteren van ziekteactiviteit zodat een zo groot mogelijk aandeel patiënten kan overstappen naar een effectiever MS medicijn voordat de ziekteactiviteit daadwerkelijk optreedt. Daarnaast laat de tornadodiagram zien dat de kwaliteit van leven en kosten van gezondheidszorg bij milde MS (EDSS 0-3) veel invloed hebben op de netto gezondheidswinst. Dit komt omdat patiënten de meeste tijd van hun leven milde MS hebben en deze tijd verlengd wordt door het gebruik van MS sherpa; als de kwaliteit van leven bij milde MS hoger wordt of als de gezondheidszorg kosten bij milde MS lager worden, neemt vanzelfsprekend de netto gezondheidswinst toe. De kosten van de MS sherpa app zijn ook gevarieerd, van 200 euro per gebruiker per jaar (laagste waarde) tot 1.000 euro per gebruiker per jaar (hoogste waarde). Bij de hoogste waarde van 1.000 euro daalt de netto gezondheidswinst. De incrementele kosten-effectiviteitsratio is bij die prijs, in het scenario met 5% effectiviteit, 30.100 per QALY.



Figuur 8. Tornadodiagram met resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse

3.4 POTENTIËLE BREDERE EFFECTEN

Met behulp van zelflerende software kunnen zelfmonitoring applicaties mogelijk patronen herkennen en hierdoor meer inzicht geven in het verloop van de aandoening. De samenspraak tussen zorgprofessionals en patiënten over de via de applicatie verzamelde inzichten kan de zelfeffectiviteit van patiënten vergroten. Ook kan de patiënt zich gesterkt voelen door de data uit de app, doordat de individuele ervaring van de patiënt objectief en over de tijd heen weergegeven kan worden. De informatie kan hiermee gedeelde besluitvorming in de spreekkamer bevorderen. Daarnaast kan de inzet van MS sherpa mogelijk bijdragen aan doelmatigere zorg wanneer de inzichten gebruikt worden om te bepalen welke consulten er wel en niet nodig zijn. Verder zal er onderzocht worden of de monitoring via MS sherpa kan bijdragen aan het veilig stoppen met medicatie.

Met de grootschalige uitrol van een zelfmonitoring applicatie als MS sherpa worden data verzameld die kunnen bijdragen aan meer nauwkeurige inzichten van de AI-toepassing. In de toekomst is de intentie van de ontwikkelaar van MS sherpa om ook voorspellingen over het eigen ziektebeloop of welzijn in de nabije toekomst te doen, en hier acties of adviezen aan te koppelen, zodat patiënten en zorgprofessionals hierop kunnen anticiperen. Patiënten zouden zich hierdoor mentaal kunnen voorbereiden op naderende ziekteactiviteit en aanpassingen kunnen maken in het huis. De geplande onderzoeken naar de inzet van MS sherpa moet deze en andere effecten van de applicatie nog aantonen.

INZICHTEN UIT ANDERE ONDERZOEKEN

Andere onderzoeken naar gezondheidsapplicaties voor MS kunnen wel al wat inzicht geven in de potentiële effecten van de inzet van MS sherpa. Een onderzoek onder zeven patiënten naar ervaringen met het gebruiken van de voorganger van MS sherpa, Mijn Kwik, liet bijvoorbeeld zien dat de applicatie voor meer bewustzijn zorgde bij de patiënt [38]. Dit had enerzijds positieve gevolgen, zoals meer begrip over hun ziekte en welke leefstijlfactoren hun functioneren kan beïnvloeden. Sommige patiënten ondernamen acties op basis van de data

uit de app, zoals eerder naar bed gaan of meer bewegen. Mogelijk heeft meer bewustzijn over de aandoening ook positieve gevolgen voor de therapietrouw [39]. Aan de andere kant ervaren patiënten ook negatieve gevolgen, zoals meer zorgen, confrontatie met beperkingen, en druk om aanpassingen in de leefstijl door te voeren waar dat fysiek niet mogelijk is. Daarnaast vonden patiënten het soms lastig om de bevindingen van de applicatie te interpreteren en ernaar te handelen. Deelnemers aan het onderzoek gaven aan dat zij meer begeleiding wensen bij het interpreteren van en handelen naar de bevindingen in de app, zowel door informatie in de applicatie zelf als begeleiding van zorgverleners. Ten slotte wensten patiënten integratie van de applicatie in het persoonlijke behandelplan van de neuroloog. De informatie uit de onderzoeken naar de MijnKwik app zijn meegenomen in de (door)ontwikkeling van MS sherpa. De ervaringen met de MijnKwik applicatie zijn dan ook niet één op één te vertalen naar de te verwachten ervaringen met MS sherpa. Bij de MijnKwik applicatie werden metingen frequenter uitgevoerd (dagelijks) dan bij MS sherpa het geval zal zijn (tenminste een keer per maand). Daarnaast werd de MijnKwik applicatie gecombineerd met een activiteitentracker (FitBit) waardoor meer inzicht werd verkregen in beweging en slaap.

Een andere applicatie voor zelfmonitoring in MS, Floodlight, zet de verzamelde data niet alleen in om op patiëntniveau inzichten te verkrijgen, maar creëert daarnaast ook een vrij toegankelijke databank (Floodlight Open) om wetenschappelijke kennis te vergroten en onderzoek te stimuleren [40]. Dit initiatief toont aan dat de data van een zelfmonitoringsapplicatie een bredere waarde kan hebben. Mogelijk heeft ook de data die via MS sherpa verzameld wordt waarde buiten de AI-toepassing om, bijvoorbeeld door integratie met het elektronische patiënten dossier of door opname in een openbare database. De toegevoegde waarde van de data die door middel van MS sherpa verzameld worden ten opzichte van de bestaande databronnen is nog niet onderzocht. Wanneer data worden gebruikt voor andere doeleinden, zullen patiënten hier toestemming voor moeten geven. Een enquête onder 143 MS patiënten toonde aan dat ongeveer 60% van de respondenten behoefte heeft aan meer inzicht in het individuele ziekteverloop, maar dat bijna de helft van hen geen persoonlijke gegevens wil invullen [29]. Een recent onderzoek van Patiëntenfederatie Nederland toont aan dat het patiënten bij het geven van toestemming voor het delen van gegevens en lichaamsmateriaal uitmaakt met voor doel de gegevens gebruikt worden: 16% van de respondenten zou toestemming geven voor organisaties die niet-medische hulpmiddelen ontwikkelen (zoals voedingssupplementen, leefstijlondersteuning, sportproducten, gezondheidsapps). Voor organisaties die medische hulpmiddelen ontwikkelen, of organisaties die medische wetenschappelijk onderzoek doen lag de bereidheid om gegevens te delen hoger (62% en 92% respectievelijk) [41].

De mate van het gebruik van zelfmonitoring applicaties zal daarnaast samenhangen met de individuele wensen van de patiënt. De behoefte naar bredere baten als eigen regie en meer inzicht in de eigen gezondheid persoonlijk is en hoeft niet bij iedereen even sterk aanwezig te zijn. Zo bleek bijvoorbeeld uit een onderzoek naar een informatieportaal voor patiënten met een aangeboren hartafwijking, dat slechts de helft van de patiënten daadwerkelijk gebruik van maakte van het portaal [42]. Het gebruikersgemak van nieuwe tools in de gezondheidszorg speelt ook een belangrijke rol. Een belangrijke belemmering voor het gebruik van de ABC-tool voor het monitoren van ziekteprogressie bij patiënten met COPD was bijvoorbeeld dat de software niet geïntegreerd was in het elektronisch patiëntendossier van de huisartsenpraktijken [43]. Wanneer patiënten merken dat de informatie die zij via de applicatie aanleveren gezien wordt door de neuroloog en tot nieuwe inzichten of acties kan leiden, zal dit patiënten stimuleren om de applicatie te gebruiken en de metingen met enige frequentie af te nemen. Om het gebruik van de app, en daarmee de effectiviteit van de app, te optimaliseren zal integratie in het zorgtraject belangrijk zijn.

3.5 INZICHTEN VANUIT NEUROLOGEN

Twee neurologen die betrokken zijn bij de geplande en lopende klinische studies naar MS sherpa zijn gevraagd naar hun ideeën ten aanzien van de (meer)waarde van de inzet van MS sherpa alsook het nut van HTA voor deze praktijkcasus.

Beide neurologen gaven aan de nieuwe AI-toepassingen voor monitoring van MS patiënten, zoals MS sherpa, een veelbelovende ontwikkeling te vinden. Het doorlopend registreren van klinische uitkomstmaten, in plaats van momentopnames bij klinische bezoeken, levert veel extra informatie op. Op den duur zou het zorgtraject hierop afgestemd kunnen worden, bijvoorbeeld als het gaat om het inplannen van consulten en het inzetten van MRI scans. Het zou een positieve ontwikkeling zijn als de patiënt gemonitord kan worden zonder dat daar een bezoek aan het ziekenhuis voor nodig is. De neurologen uiten twijfels over of de informatie die MS sherpa verzamelt op zichzelf op korte termijn zal leiden tot andere behandelkeuzes ten aanzien van medicatie, zoals aangenomen in de vroege HTA. Hoewel de metingen bewezen relevant en inzichtvol zijn voor het symptoomverloop in MS dient er hiervoor nog meer zekerheid te komen over hoe de metingen in MS sherpa ziekteactiviteit reflecteren. De neurologen zien potentie in MS sherpa, maar benadrukken dat de waarde nog bewezen moet worden in klinische studies die reeds gepland zijn. De huidige klinische uitkomstmaten zijn echter ook niet ideaal en geven nog veel ruimte tot verbetering. De neurologen verwachten dat een multi-domein aanpak waarin de uitkomstmaten die met MS sherpa gemeten worden gecombineerd worden met andere elementen zoals MRI of wellicht andere niet invasieve metingen de meeste waarde kan hebben.

Als de effectiviteit van de AI-toepassing betreft impact door verandering medicatie voldoende is aangetoond in gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek, is het volgens de neurologen zeer aannemelijk dat zij patiënten zouden adviseren om naar een ander geneesmiddel over te stappen of zelfs te stoppen met geneesmiddelen op basis van, of met behulp van, de informatie uit MS sherpa. Waarschijnlijk zullen de meeste neurologen eerst voldoende ervaring willen opdoen met de AI-toepassing voordat zij een behandelswitch zullen initiëren zonder ook de huidige diagnostiek (MRI scans) te raadplegen. De neurologen kunnen momenteel nog niet inschatten voor welk percentage van patiënten waarbij achteruitgang gedetecteerd wordt in MS sherpa zij een behandelswitch zouden adviseren, aangezien er nog te weinig bekend is over hoe de data van MS sherpa ziekteactiviteit reflecteert. Het is daarom niet mogelijk om op basis van de inschatting van de neurologen een geprefereerd scenario te kiezen in onze vroege HTA. Zij beschouwen de gekozen bandbreedte wel als reëel. Besluitvormingsanalysetechnieken kunnen ingezet worden om de mogelijke impact van AI-toepassingen als MS sherpa in de klinische praktijk beter inzichtelijk te maken, door in te schatten hoe de informatie uit de AI-toepassing behandelkeuzes beïnvloedt en door te rekenen welke effecten dit vervolgens heeft op klinische uitkomsten [32].

De neurologen geven aan dat zij zich steeds meer bewust zijn van de kosten van de zorg die zij verlenen. Zij vinden het daarom nuttig om een HTA uit te voeren voor een AI-toepassing, en de verwachting is dat het belang van dergelijke analyses in de toekomst alleen maar zal toenemen. Een HTA van MS sherpa wordt nog wat voorbarig geacht, omdat er nog onzekerheid is over de mate waarin MS sherpa ziekteactiviteit kan detecteren en het niet bekend is hoe neurologen deze informatie zullen gebruiken in de klinische praktijk. Hiermee bevestigen zij dat MS sherpa weliswaar veelbelovend is, maar de resultaten uit de vroege HTA geïnterpreteerd moeten worden in het licht van aangenomen effectiviteit, welke nog verder bewezen zal moeten worden in klinische studies en in de klinische praktijk. Daarnaast heeft de inzet van MS sherpa ook meerwaarde buiten de gepresenteerde casus door thuismonitoring en zelfmonitoring, van toenemend belang bij schaarste aan tijd en personeel in de zorg.

4. DISCUSSIE

De resultaten van de economische evaluatie laten zien dat de inzet van de AI-toepassing MS sherpa, onder bepaalde aannames over de effectiviteit, kosteneffectief of zelfs kostenbesparend kan zijn. Hierbij is er een maatschappelijk perspectief gehanteerd, wat betekent dat er in de analyses naast gezondheidswinst en kosten binnen de gezondheidszorg, ook effecten op het gebied mantelzorg, betaald, en onbetaald werk zijn meegerekend. De daadwerkelijke effectiviteit van de inzet van MS sherpa moet nog aangetoond worden in klinische studies en in de klinische praktijk. De effectiviteit zal enerzijds ingegeven worden door de nauwkeurigheid waarmee MS sherpa vroegtijdig ziekteactiviteit kan detecteren, en anderzijds door de mate van

invloed die deze informatie zal hebben op behandelkeuzes. De effecten van de inzet van MS sherpa zijn mogelijk groter dan uit de resultaten van de economische evaluatie blijkt, omdat in de berekeningen alleen de potentiële invloed van MS sherpa op het overstappen op een ander MS-medicijnen bij naderende ziekteactiviteit is meegenomen.

HTA VAN AI INTERVENTIES

De economische evaluatie van iedere gezondheidszorginterventies is complex, maar bij de evaluatie van AI-interventies komen additionele uitdagingen kijken wanneer het primaire doel van de interventie niet gericht is op het verbeteren van gezondheid maar op het verbeteren van bredere uitkomsten als zelfeffectiviteit, gedeelde besluitvorming of welzijn. Deze waarden worden in een standaard economische evaluatie, zoals in dit rapport uitgevoerd voor MS sherpa, niet meegenomen in de berekeningen. Deze standaardanalyses voor economische evaluaties blijven echter essentieel voor de besluitvorming vanwege de uniformiteit en vergelijkbaarheid met andere gezondheidszorg-interventies, aangezien deze de mogelijkheid bieden om keuzes te informeren vanuit het streven om maximale gezondheidswinst uit een beperkt budget te halen. Er is echter steeds meer erkenning voor de bredere baten die gezondheidszorginterventies kunnen opleveren en de verwachtingen van de maatschappij over bredere baten nemen toe. Om een volledig beeld van de waarde van een AI-interventie te krijgen is het daarom van belang om vast te stellen of er op andere dimensies dan gezondheidsdimensies baten zijn, zodat deze baten als contextuele factor meegewogen kunnen worden in de HTA-besluitvorming. Deze bredere effecten zijn verkend als onderdeel van deze HTA en als toevoeging op de berekeningen in de economische evaluatie. Zo blijkt uit literatuur en inzichten vanuit de aanbieder van de AI-toepassing dat het gebruik van MS sherpa mogelijk ook effecten heeft die buiten de gezondheidsdimensies vallen, zoals het vergroten eigen regie, het beter om leren gaan met de aandoening, het anticiperen op verslechtering van gezondheid, en een rijke bron aan data over ziekteactiviteit van MS. Er kunnen echter ook negatieve consequenties zijn, zoals een regelmatige herinnering aan de eigen ziekte of een confrontatie met fysieke achteruitgang die zonder een applicatie onopgemerkt was gebleven door de geleidelijkheid ervan [38]. Mogelijk maken sommige patiënten zich ook zorgen om hun privacy bij het gebruik van de applicatie. In algemene zin moet het risico dat HTA-besluitvorming op basis van bredere baten ten koste kan gaan van budget voor interventies die meer gezondheidswinst opleveren niet uit het oog verloren worden. Het risico op verdringing van gezondheid als gevolg van het meewegen van bredere baten is uiteraard niet of minder van toepassing als de interventie vanuit andere middelen wordt gefinancierd, zoals middels een eigen bijdrage van de patiënt.

PRIJSOPDRIJVEND EFFECT VAN EEN VROEGE HTA

Het gebruik van een economische evaluatie in het kader van een vroege HTA kan helpen bij het vaststellen van redelijke prijzen als andere prijsstellingsmechanismen niet van toepassing zijn zoals in de gereguleerde concurrentie in de zorg in Nederland [44]. Vroege HTA maakt het mogelijk om de gezondheidswaarde van AI-toepassingen te schatten en uit te drukken in een prijs, ook wanneer er nog weinig effectiviteitsdata beschikbaar is. Deze op de economische evaluatie gebaseerde prijs wordt ook wel de 'value-based' prijs genoemd, omdat het de monetaire waarde van de gecreëerde gezondheid vertegenwoordigt, gegeven een bepaalde bereidheid te betalen voor gezondheid. Een prijs van een AI-toepassing die 'kosteneffectief' is, is zodoende een prijs die in balans is met de gezondheidswaarde, maar mogelijk niet in goede relatie staat tot de ontwikkelkosten of de gewone marktprijzen voor vergelijkbare technologie. Om vast te stellen of de prijs van een AI-toepassing in de zorg gepast is, is het van belang om niet alleen te kijken naar de 'value-based' prijs zoals die uit een beslismodel komt, maar om ook te bezien of de prijs van de dienst of het product past bij vergelijkbare diensten en producten met een vergelijkbare schaal van de afzetmarkt in de consumentenmarkt. Indien de prijsstelling in vergelijkbare markten uit het oog wordt verloren is het mogelijk dat een vroege HTA een prijsopdrijvend effect heeft, omdat alle gecreëerde gezondheidswaarde wordt opgenomen in de prijs.

4.1 CONCLUSIE

AI-toepassingen kunnen, net als andere interventies in de zorg, bijdragen aan het vergroten de lengte en kwaliteit van leven van patiënten, maar gaan veelal ook gepaard met additionele kosten. De mate waarin die additionele kosten elders in de zorg of in de samenleving besparingen oplevert, of de mate waarin additionele kosten goed passen bij de gerealiseerde gezondheidswinst, kan worden onderzocht met een HTA. Investeren in het uitvoeren van een HTA heeft het meeste meerwaarde als uitgezocht dient te worden of de AI-toepassing vergoed mag worden uit de basisverzekering. Ook wanneer baten buiten de inkopende zorginstelling vallen kan een HTA behulpzaam zijn, bijvoorbeeld om de meerwaarde van de inzet van een AI-toepassing aan te tonen richting financiers zoals zorgverzekeraars.

Wie een HTA wil uitvoeren, zal keuzen moeten maken met betrekking tot onder andere het gehanteerde perspectief, de gekozen analysetechniek en de opzet van de dataverzameling.

In dit rapport is een praktijkcasus van een AI-toepassing in MS met een HTA onderzocht. De HTA toont aan dat de onderzochte interventie de potentie heeft om kosteneffectief of kostenbesparend zijn, mits de verwachte effectiviteit bevestigd wordt in klinische onderzoeken en in de klinische praktijk. De inzet van de AI-toepassing is alleen kostenbesparend als ook bredere maatschappelijke baten zoals productiviteitswinsten en mantelzorg worden meegewogen in een analyse met een maatschappelijk perspectief. Als alleen kosten en baten binnen de zorg worden meegewogen is de interventie in potentie kosteneffectief, maar niet kostenbesparend.

Er zijn grenzen van de meerwaarde van HTA voor de waardebeoordeling van AI-toepassingen. Ten eerste is de informatie die een HTA oplevert niet voor alle betrokken partijen de belangrijkste informatie en volstaat soms een business case. Ten tweede kunnen er baten van AI-toepassingen zijn die gewoonlijk niet of slechts beperkt meegewogen worden omdat ze een effect op welzijn hebben maar geen aantoonbaar effect hebben op *gezondheid gerelateerde* kwaliteit van leven of op kosten. Deze beperkingen van HTA zijn niet uniek voor AI-toepassingen.

De meerwaarde van de inzet van AI-toepassingen heeft zich in verschillende sectoren reeds bewezen. De mate waarin de inzet van een AI-toepassing in de zorg meerwaarde heeft kan worden geëvalueerd met HTA. De hier uitgevoerde praktijkstudie laat zien dat een kansrijke AI-toepassing kosteneffectief en mogelijk zelfs kostenbesparend kan zijn.

REFERENTIES

- [1] Ministerie van Economische Zaken en Klimaat, „Strategisch Actieplan voor Artificiële Intelligentie,” 2019. [Online]. Available: <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/beleidsnotas/2019/10/08/strategisch-actieplan-voor-artificiele-intelligentie/Rapport+SAPAI.pdf>. [Geopend 15 Mei 2021].
- [2] H. Koffijberg, B. van Zaane en K. Moons, „From accuracy to patient outcome and cost-effectiveness evaluations of diagnostic tests and biomarkers: an exemplary modelling study,” *BMC Med Res Methodol.*, vol. 13, nr. 12, 2013.
- [3] L. G. Jenniskens K, C. Naaktgeboren, L. Hooft, K. Moons, J. Poldervaart, H. Koffijberg en J. Reitsma, „Decision analytic modeling was useful to assess the impact of a prediction model on health outcomes before a randomized trial.,” *J Clin Epidemiol*, vol. 115, pp. 106-115, 2019.
- [4] B. L. D. W. G. M. K. Lagerweij GR, L. Benschop, A. Maas, A. Franx, M. Wermer, J. Roeters van Lennep, B. van Rijn en H. Koffijberg, „Impact of preventive screening and lifestyle interventions in women with a history of preeclampsia: A micro-simulation study,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 27, nr. 13, pp. 1389-1399, 2020.
- [5] Zorginstituut Nederland, „Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg,” 2016. [Online]. Available: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg.pdf>. [Geopend 15 Mei 2021].
- [6] EuroQol, „EuroQol is developing a new instrument – the EQ-HWB,” 2021 Februari 2021. [Online]. Available: <https://euroqol.org/euroqol-is-developing-a-new-instrument-the-eq-hwb-2/>. [Geopend 12 Maart 2021].
- [7] EuroQol, „What’s the Difference: Comparing societal value sets for the 5L and 3L using the same protocol,” 6 Maart 2018. [Online]. Available: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2018/07/2018-05-06-EQ5DUS-5Lvs3L.pdf>. [Geopend 12 Maart 2021].
- [8] Zorginstituut Nederland, „Ziektelast in de praktijk,” 2018. [Online]. Available: https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2018/05/07/ziektelast-in-de-praktijk/Ziektelast+in+de+praktijk_definitief.pdf. [Geopend 15 Mei 2021].
- [9] J. Wolff, J. Pauling, A. Keck en J. Baumbach, „ The Economic Impact of Artificial Intelligence in Health Care: Systematic Review,” *Journal of medical Internet research*, vol. 22, nr. 2, 2020.
- [10] ZonMw, „Programmavoorstel HTA Methodologie 2021-2024,” 2021. [Online]. Available: <https://publicaties.zonmw.nl/programmamekst-hta-methodologie-2021-2024/>. [Geopend 15 Mei 2021].

- [11] M. Drummond, M. Sculpher, G. Torrance, B. O'Brien en G. Stoddart, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press, 2005.
- [12] K. Payne, M. McAllister en L. Davies, „Valuing the economic benefits of complex interventions: when maximising health is not sufficient,” *Health economics*, vol. 22, nr. 3, pp. 258-271, 2013.
- [13] T. Kidd, N. Carey, F. Mold, S. Westwood, M. Miklaucich, E. Konstantara, A. Sterr en D. Cooke, „A systematic review of the effectiveness of self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety and quality of life,” *PLoS One*, vol. 12, nr. 10, p. e0185931, 2017.
- [14] Centraal Bureau voor de Statistiek, „Overkoepelend beeld Monitor Brede Welvaart & de Sustainable Development Goals 2020,” 2020. [Online]. Available: https://www.cbs.nl/-/media/_pdf/2020/21/cbs-mbw-2020.pdf. [Geopend 15 Mei 2021].
- [15] H. Al-Janabi, T. Flynn en J. Coast, „Development of a self-report measure of capability wellbeing for adults: the ICECAP-A,” *Quality of Life Research*, vol. 21, pp. 167-176.
- [16] E. de Bekker-Grob, C. Berlin, B. Levitan, K. Raza, K. Christoforidi, I. Cleemput, J. Pelouchova, H. Enzmann, N. Cook en M. Hansson, „Giving Patients' Preferences a Voice in Medical Treatment Life Cycle: The PREFER Public-Private Project,” *Patient*, vol. 10, nr. 3, pp. 263-266, 2017.
- [17] D. Lakdawalla, J. Doshi, L. Garrison, C. Phelps, A. Basu en P. Danzon, „Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3],” *Value in Health*, vol. 21, nr. 2, pp. 131-139, 2018.
- [18] G. Rosati, „The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update,” *Neurological sciences*, vol. 22, nr. 2, pp. 117-139, 2001.
- [19] Zorginstituut Nederland, „Monitor MS-Geneesmiddelen 2019,” 2019. [Online]. Available: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zini/documenten/rapport/2019/06/13/monitor-ms-geneesmiddelen-2019/Monitor+MS+geneesmiddelen+2019.pdf>. [Geopend 15 Mei 2021].
- [20] Z. Salimzadeh, S. Damanabi, L. Kalankesh en R. Ferdousi, „Mobile Applications for Multiple Sclerosis: a Focus on Self-Management,” *ACTA INFORM MED*, vol. 27, nr. 1, pp. 12-18, 2019.
- [21] N. Griffin en M. Kehoe, „A questionnaire study to explore the views of people with multiple sclerosis of using smartphone technology for health care purposes,” *Disabil Rehabil*, vol. 40, nr. 12, pp. 1-9, 2017.
- [22] M. Cohen, „Connected health and multiple sclerosis,” *Rev Neurol*, vol. 174, nr. 6, pp. 480-485, 2018.
- [23] ZorgInnovatie, „MS sherpa,” December 2020. [Online]. Available: <https://www.zorginnovatie.nl/innovaties/ms-sherpa>.

- [24] H. Khalid, E. Shihab, M. Nagappan en A. Hassan, „What do mobile app users complain about?,” *IEEE Software*, vol. 32, nr. 3, pp. 70-77, 2015.
- [25] G. Giunti, J. Kool, O. Romero en E. Zubieta, „Exploring the specific needs of persons with multiple sclerosis for mHealth solutions for physical activity: mixed-methods study,” *JMIR mHealth and uHealth*, vol. 6, nr. 2, p. e37, 2018.
- [26] K. Costello, P. Kennedy en J. Scanzillo, „Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term,” *The Medscape Journal of Medicine*, vol. 10, nr. 9, p. 225, 2008.
- [27] P. van Oirschot, M. Heerings, K. Wendrich, B. den Teuling, M. Martens en P. Jongen, „Symbol Digit Modalities Test Variant in a Smartphone App for Persons With Multiple Sclerosis: Validation Study,” *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 8, nr. 10, 5 Oct 2020.
- [28] Lam et al., „Reliability, concurrent and ecological validity of smartphone-based cognition and walking tests ,” in *(presented at ECTRIMS 2020)*, 2020.
- [29] Nationaal MS Fonds, „Digitale zelfmonitoring,” [Online]. Available: <https://nationaalsfonds.nl/onderzoek/digitale-zelfmonitoring/>. [Geopend 4 Maart 2021].
- [30] Amsterdam Universitair Medisch Centra, „DOT-MS: Stoppen van medicatie bij jarenlang stabiele multiple sclerose,” [Online]. Available: <https://www.vumc.nl/zorg/expertisecentra-en-specialismen/ms-centrum-amsterdam/informatie-voor-patienten-ms-centrum/meedoen-aan-onderzoek/dot-ms-stoppen-van-medicatie-bij-jarenlang-stabiele-multiple-sclerose.htm>. [Geopend 4 Maart 2021].
- [31] ZonMw, „Stoppen met medicatie bij jarenlange stabiele MS: DOT-MS (discontinuation of therapy in multiple sclerosis),” [Online]. Available: <https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/stoppen-met-medicatie-bij-jarenlange-stabiele-ms-dot-ms-discontinuation-of-therapy-in-multiple-scl/>. [Geopend 4 Maart 2021].
- [32] T. Kappen, W. van Klei, L. van Wolfswinkel, C. Kalkman, Y. Vergouwe en K. Moons, „ Evaluating the impact of prediction models: lessons learned, challenges, and recommendations,” *Diagn Progn Res*, vol. 2, nr. 11, 2018.
- [33] Zorginstituut Nederland, „GIPdatabank.nl,” [Online]. Available: www.gipdatabank.nl. [Geopend September 2020].
- [34] Zorginstituut Nederland, „Farmacotherapeutisch kompas,” 2019. [Online]. Available: www.farmacotherapeutischkompas.nl.
- [35] B. Uitdehaag, G. Kobelt, J. Berg, D. Capsa, J. Dalén en E. M. S. Platform, „European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands,” *Multiple Sclerosis*, vol. 23, nr. Suppl 2, pp. 117-129, 2017.

- [36] T. Kanters, C. Bouwmans, N. van der Linden, S. Tan en L. Hakkaart-van Roijen, „Update of the Dutch manual for costing studies in health care,” *PLoS One*, vol. 12, nr. 11, 2017.
- [37] E. van Egmond, D. van Gorp, C. Honan, M. Heerings, P. Jongen, J. van der Klink, M. Reneman en E. Beenakker, „. A Dutch validation study of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire in relapsing remitting multiple sclerosis,” *Disability and Rehabilitation*, 2019.
- [38] K. Wendrich, P. van Oirschot, M. Martens, M. Heerings, P. Jongen en L. Krabbenborg, „Toward Digital Self-monitoring of Multiple Sclerosis: Investigating First Experiences, Needs, and Wishes of People with MS,” *International Journal of MS Care*, vol. 6, 2019.
- [39] K. Stockl, J. Shin, S. Gong, A. Harada, B. Solow en H. Lew, „Improving patient self-management of multiple sclerosis through a disease therapy management program,” *Am J Manag Care*, vol. 16, nr. 2, pp. 139-144, 2010.
- [40] Roche, „Floodlight,” [Online]. Available: <https://floodlightopen.com/nl-NL/>. [Geopend Februari 2021].
- [41] Patiëntenfederatie Nederland, „Delen van data in gezondheidszorg,” 2021. [Online]. Available: <https://www.patiëntenfederatie.nl/downloads/monitor/847-monitor-delen-van-data/file>. [Geopend 15 Mei 2021].
- [42] J. Etnel, L. Bons, F. de Heer, D. Robbers-Visser, I. van Beynum, B. Straver, M. Jongbloed, P. Kiès en M. Slieker, „Patient information portal for congenital aortic and pulmonary valve disease: a stepped-wedge cluster randomized trial,” *Open Heart*, vol. In press.
- [43] A. Slok, M. Twellaar, L. Jutbo, D. Kotz, N. Chavannes, S. Holverda, P. Salomé, P. Dekhuijzen, M. Rutten-van Mölken, D. Schuiten, J. In 't Veen en O. van Schayck, „'To use or not to use': a qualitative study to evaluate experiences of healthcare providers and patients with the assessment of burden of COPD (ABC) tool,” *Prim Care Respir Med*, 2016.
- [44] M. Versteegh, „Prijsbepaling van medicijnen: Wat is redelijk?,” *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, vol. 164, nr. 34, 2020.

Routekaart HTA onderzoek

Deze routekaart geeft een beknopt overzicht van de kosten en financieringsbronnen van HTA onderzoek van AI applicaties.

Hoe kan ik de meerwaarde van mijn product inzichtelijk maken?

- Mijn product levert kosten en baten op de langere termijn.
- Mijn product levert baten op buiten de inkoopende instelling.
- Mijn product levert vooral gezondheidswinst en geen kostenbesparingen op.
- Vergoeding van mijn product vanuit de basisverzekering is gewenst en daarom is beoordeling door Zorginstituut Nederland nodig.

Nee

Een business case volstaat

Ja

Het is nuttig om een HTA uit te voeren*

*Een HTA biedt een objectieve analyse van de meerwaarde van een interventie, maar een positieve HTA is geen garantie voor gebruik van een AI toepassing in de praktijk.

Wat is het doel van de HTA en wat zijn de (geschatte) kosten van een HTA?

Kosten voor stappen 'Voer de kosteneffectiviteitsanalyse uit' en 'Rapporteer resultaten' uit bijlage 'Stappenplan voor het uitvoeren van een economische evaluatie'

Voor eigen inzicht, niet voor extern gebruik

€10.000 – €30.000

Informereren van externen (bv. zorgaanbieders, zorgverzekeraars)

€30.000 – €100.000

Vergoedingsaanvraag (nationaal of internationaal)

> €100.000

Wat zijn publieke financieringsbronnen voor HTA in Nederland?

ZonMw heeft de volgende subsidies voor HTA onderzoek: Doelmatigheidsonderzoek / BeNeFIT / Subsidieregeling veelbelovende zorg / Goed Gebruik Hulpmiddelenzorg / HTA methodologie 2021-2024 (mits methodologische vernieuwende component aanwezig).

Wat zijn relevante publieke/private partnerships voor HTA in Nederland?

Topsector Life Science & Health (Health Holland)
'Round table service' Health Innovation Netherlands
Nederlandse universitaire HTA groepen (<https://www.nvtag.nl/hta-in-nederland/>)

Voor de uitvoering van de HTA en de daarbij betrokken keuzen verwijzen we naar de bijlage 'Stappenplan voor het uitvoeren van een economische evaluatie'

Stappenplan voor het uitvoeren van een economische evaluatie

Dit stappenplan is gebaseerd op de 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties' van Zorginstituut Nederland en beschrijft de stappen en bijbehorende keuzes van een economische evaluatie als onderdeel van een HTA onderzoek.

Voor een beknopt overzicht van de kosten en financieringsbronnen van HTA onderzoek van AI applicaties verwijzen we naar de bijlage 'Routekaart HTA onderzoek'

Bepaal het perspectief

Maatschappij

Alle relevante kosten en baten van de interventies worden meegenomen, ongeacht wie die kosten draagt of de ontvanger van de baten is.

Gezondheidszorg

Alleen kosten en baten **binnen de gezondheidszorg** worden meegenomen.

Deelperspectieven

Bijvoorbeeld: vanuit het perspectief van een ziekenhuis of zorgverzekeraar.

Formuleer de vraagstelling (a.h.v. PICOT) en scoping

Patiëntenpopulatie (P): De patiënten- of doelpopulatie

Interventie (I): De te beoordelen interventie

Controle (C): De interventie(s) waarmee wordt vergeleken

Uitkomsten (O): De relevante uitkomsten/uitkomstmaten

Tijdshorizon (T): De relevante tijdsperiode waarover effecten en kosten worden meegenomen

Vergelijk het verschil in kosten (incrementele kosten) met het verschil in effecten (incrementele effecten) van de te vergelijken behandelingen.

Kies de analysetechniek

De effecten worden uitgedrukt in:

- een **generieke effectmaat**, namelijk 'voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren', ofwel 'Quality Adjusted Life Years' (QALY) of
- een **klinische effectmaat** (bv. bloeddruk of gewonnen levensjaren).

Kies de analytische benadering

Empirische aanpak

Alle relevante kosten en effecten van patiënten worden verzameld in een studie.

Modelmatige aanpak

Informatie over relevante kosten en effecten vanuit verschillende bronnen worden gecombineerd in een model. Het type model is afhankelijk van de onderzoeksvraag en ziektebeeld.

Beslisboom

Markov
model

Individuele patiënt
simulatiemodel

Etc.

Vervolg op
volgende pagina

Verzamel de inputgegevens

Effectiviteit

Klinische uitkomsten die de effectiviteit van de interventies uitdrukken (bv. hartaanvallen of progressie bij kanker).

Kosten

De vereiste kosten zijn afhankelijk van het perspectief (gezondheidszorg-perspectief: alleen kosten binnen de gezondheidszorg; maatschappelijke perspectief: + kosten van patiënten en familie en andere sectoren)

Kwaliteit van leven (alleen bij generieke effectmaten)

Utiliteiten gemeten met een generiek of ziekte-specifiek meetinstrument. Voorkeur voor generiek instrument (bv. EQ-5D) vanwege vergelijkbaarheid tussen ziektes.

Base-case analyse

Data en assumpties toegepast die het meest betrouwbaar en waarschijnlijk zijn.

Sensitiviteitsanalyses

Effecten van variatie van inputparameters

Scenario analyses

Databronnen of assumpties gewijzigd t.o.v. de base-case analyse.

Univariate sensitiviteit analyse:

invloed van variatie van elke parameter apart.

Probabilistische sensitiviteit analyse (PSA):

gelijktijdige variatie van alle parameters op basis van distributies.

Value of information (VOI) analyse:

waarde van aanvullende informatie om onzekerheid te verminderen.

- **Totale** kosten en effecten van de interventie
- **Totale** kosten en effecten van de comparator(s)
- **Incrementele** kosten en effecten (verschillen tussen interventie en comparator)
- Incrementele kosten-effectiviteitsratio (**ICER**)

Tornadoplot:

impact van meest invloedrijke paramaters uit 'one-way' sensitiviteits-analyse op ICER.

CE-plane:

scatterplot met incrementel e kosten en effecten.

Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC):

geeft de kosteneffectiviteit in relatie tot verschillende referentiewaarden voor kosten per QALY weer.

Voer de kosteneffectiviteitsanalyse uit

Rapporteer de kosteneffectiviteitsanalyse resultaten

Voer zo nodig de budget impact analyse (BIA) uit*

*naast een economische evaluatie kan Zorginstituut Nederland om een budget impact analyse vragen.

Interventie ↔ Comparator

- Bevolking
- Incidentie/prevalentie
- Behandelde populatie
- Samenstelling zorginterventies
- Uitgaven

Rapporteer de BIA resultaten

Vershil is de budget impact: de totale financiële consequenties van het gebruik van een nieuwe interventie.