

<http://hdl.handle.net/1765/131305>

Nederlandse samenvatting

De nieuwste ontwikkelingen op het gebied van hematologische kankerbehandelingen zijn veelbelovend voor jonge en oudere patiënten. Tegelijkertijd zijn de prijzen van deze behandelingen hoog en stijgen ze al sinds enkele decennia. Hoewel verbeterde behandelresultaten wenselijk zijn, is de voortdurende prijsstijging van nieuwe therapieën met een hoge budgetimpact een cruciaal onderwerp geworden voor beleidsmakers in de gezondheidszorg. Een manier om deze stijgende prijzen tegen te gaan is om medicijnprijzen op basis van de toegevoegde waarde voor patiënten en beleidsmakers te bepalen. Dit kan bijvoorbeeld door middel van een formele beoordeling van gezondheidstechnologie (Health Technology Assessment, HTA), waarbij kosten en baten (bijvoorbeeld klinische, economische, organisatorische, sociale en ethische aspecten) van de nieuwe behandeling systematisch onderzocht worden. Hoewel het concept van HTA al sinds de jaren 1980 in gebruik is, bestaan er nog steeds verschillende (methodologische) uitdagingen. Dit proefschrift identificeert en behandelt enkele van deze uitdagingen om het veld van HTA te verrijken. Hiervoor is het proefschrift gestructureerd in drie delen. In het eerste deel worden huidige uitdagingen in het combineren van bewijs voor HTA geadresseerd. Deel twee is gericht op het leveren van ontbrekend bewijs over de kosten-utiliteit van nieuwe en dure behandelingen op het gebied van hemato-oncologie. Tegelijkertijd wordt er bestudeerd in hoeverre het meenemen van toekomstige niet-medische consumptiekosten de uitkomsten van kostenutiliteitsanalyses (KUAs) beïnvloedt. Tenslotte worden de implicaties van KUAs op de besluitvorming in de gezondheidszorg werden beschreven en besproken in het derde deel van dit proefschrift.

DEEL I: UITDAGINGEN IN DE SYNTHESE VAN BEWIJS VOOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Voor een formeel HTA moet eerder gepubliceerd economisch bewijs over de behandeling systematisch worden herzien. Het zoeken en vinden van economische evaluatiestudies in het algemeen is echter een uitdaging geworden, aangezien eerdere databases voor economische evaluatie niet langer worden bijgewerkt of zijn beëindigd. **Hoofdstuk 2** gaat in op deze uitdaging en stelt een richtlijn voor om dergelijke studies op een systematische manier te identificeren. De aanbevelingen omvatten het gebruiken van ten minste vijf “basis” databanken met gevalideerde zoekfilters. Bovendien wordt aanbevolen om de opgehaalde referenties door twee auteurs onafhankelijk te screenen en om een biomedische informatiespecialist te betrekken. Deze aanbevelingen zijn onlangs overgenomen door de WHO-INTEGRATE (INTEGRATe Evidence) framework versie 1.0 om economisch bewijs te verzamelen om besluitvorming voor de gezondheidszorg te informeren.

Hoofdstuk 3 identificeert uitdagingen gerelateerd aan het synthetiseren van bewijs over kosten. Met behulp van twee verschillende methoden werden de zorgkosten van pediatri-sche patiënten met sikkelcelziekte geschat. Enerzijds werd de huidige Nederlandse richtlijn

voor de behandeling van pediatrische patiënten met sikkcelziekte gebruikt. Anderzijds werden de zorgkosten geschat met behulp van een database met de financiële claims van ziekenhuizen. Hoewel het schatten van de zorgkosten met de eerste benadering haalbaar en relatief eenvoudig was, was dit niet representatief voor het daadwerkelijke zorggebruik van patiënten. Het gebruik van een financiële databank voor dit doel bood weliswaar een meer gedetailleerd inzicht in het zorggebruik van patiënten, maar kende ook specifieke uitdagingen. Bijvoorbeeld de geschiktheid van de beschikbare variabelen voor de analyses en een beperkte toegang tot de database voor onderzoeksdoeleinden. Uiteindelijk werden 125 patiënten geïnccludeerd voor de analyse waarvan 15% van de patiënten verantwoordelijk was voor 50% van de totale zorgkosten. Intramurale ziekenhuiszorg was de belangrijkste kostenfactor, gevolgd van diagnostiek, behandeling, poliklinische bezoeken en spoedeisende zorg. De gemiddelde jaarlijkse uitgaven voor de gezondheidszorg van deze patiëntengroep bedroeg 5.049 EUR per patiënt (SD: 1.634 EUR), maar varieerden aanzienlijk tussen de verschillende geanalyseerde leeftijdsgroepen. Op basis van de inzichten uit dit hoofdstuk kan worden geconcludeerd dat het mogelijk is om financiële claims data van ziekenhuizen te gebruiken voor het schatten van daadwerkelijke zorgkosten. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of deze methode in vergelijking met andere bronnen, ook in een andere ziektecontext mogelijk is.

Een van de doelstellingen van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) is om ervoor te zorgen dat patiënten tijdig toegang krijgen tot behandelingen die gericht zijn op een onvervulde medische behoefte. Idealiter wordt data uit fase III klinische studies voor dergelijke doeleinden gebruikt. Echter kosten dergelijke onderzoeken kost echter veel tijd. Om deze reden heeft de EMA in de afgelopen jaren markttoelatingen in toenemende mate gebaseerd op data van fase II studies. In reactie hierop wordt in **Hoofdstuk 4** de mogelijkheid onderzocht om data uit fase II studies te gebruiken om een beslismodel te ontwikkelen dat gebruikt kan worden om lange termijn overleving en gezondheids-economische uitkomsten te voorspellen. Dit hoofdstuk beschrijft de ontwikkeling van een beslismodel voor de tweedelijsbehandeling van steroid-refractaire acute graft-versus-host-ziekte (SR-aGvHD) met mesenchymale stromale cellen (MSC's). Het model is ontwikkeld in samenwerking met een groep internationale klinische experts en bestaat uit acht gezondheidstoestanden. Daarbij is openbaar beschikbare (geanonimiseerde) data op patiëntniveau uit verschillende fase II-onderzoeken gebruikt om de effectiviteit op de lange termijn te schatten. In totaal zijn de gegevens van 327 pediatrische en volwassen patiënten met SR-aGvHD gebruikt om de algehele overleving op de lange termijn (overall survival, OS) te schatten. Patiënten in complete remissie na MSC's hadden een mediaan OS van 3,2 jaar terwijl patiënten zonder volledige remissie een mediane OS van 0,5 jaar bereikten. Desalniettemin moeten de resultaten van deze analyse geïnterpreteerd worden als een *indicatie* en moeten gegevens uit fase III klinische onderzoeken deze bevindingen volledig valideren.

DEEL II: KOSTEN-UTILITEIT VAN NIEUWE BEHANDELINGEN IN DE HEMATOLOGIE-ONCOLOGIE

In **Hoofdstuk 5** wordt de kosteneffectiviteit van de chimere antigeenreceptor (CAR) T-celtherapie tisagenlecleucel beoordeeld voor pediatrische patiënten met recidiverende of refractaire (r/r) acute lymfatische leukemie (ALL) in Nederland. Andere vergelijkende behandelingen waren clofarabine monotherapie (Clo-M), clofarabine combinatietherapie (Clo-C) en blinatumomab (Blina). De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. In een apart scenario worden ook toekomstige niet-medische consumptiekosten meegenomen. De geschatte ICER's varieerden tussen 31.682 EUR per kwaliteit gecorrigeerd levensjaar (quality-adjusted life year, QALY) en 37.531 EUR per QALY wanneer tisagenlecleucel werd vergeleken met respectievelijk Blina en Clo-C. Het meenemen van toekomstige niet-medische kosten in een maatschappelijk perspectief leidde tot een toename van de geschatte ICER tussen de 17% en 21% vergeleken met een maatschappelijk perspectief waarin deze kosten niet zijn meegenomen. Met een drempelwaarde van 80.000 EUR per gewonnen QALY, was tisagenlecleucel kosteneffectief in vergelijking met elk andere bestudeerde behandeling, en vanuit alle perspectieven.

In **Hoofdstuk 6** is de kosteneffectiviteit van rituximab plus lenalidomide (R-LEN) voor eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom (FL) in Nederland geschat. Net als in hoofdstuk 5, bevat dit hoofdstuk ook een afzonderlijke analyse waarin toekomstige niet-medische kosten zijn meegenomen. Met een WTP-drempel van 50.0000 EUR per gewonnen QALY, was R-LEN kosteneffectief met een ICER van 40,493 EUR per QALY vanuit een maatschappelijk perspectief in vergelijking met R-mono. Wanneer ook rekening werd gehouden met toekomstige niet-medische kosten, steeg de ICER met zo'n 22%.

Hoofdstuk 5 en 6 tonen aan dat de bestudeerde behandelingen duur maar ook kosteneffectief zijn vanuit alle perspectieven en vergeleken met elke vergelijkende behandeling. Wanneer toekomstige niet-medische kosten mee worden genomen in de analyse, werd de ICER minder gunstig. Desalniettemin veranderde de conclusie of de behandelingen als kosteneffectief kan worden beschouwd niet.

DEEL III: IMPLICATIES VAN KOSTENUTILITEITSANALYSES VAN NIEUWE EN DURE BEHANDELINGEN IN DE HEMATO-ONCOLOGIE VOOR DE BESLUITVORMING IN DE GEZONDHEIDSZORG

Hoofdstuk 7 beschrijft het beoordelingsproces van een nieuwe therapie (obinutuzumab in combinatie met chemotherapie) door het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). De geschatte ICER lag onder de aangenomen WTP-drempel. Desondanks bracht de beoordelingscommissie een negatief vergoedingsadvies voor de behandeling uit. Deze beslissing was gebaseerd op de beperkte follow-up tijd van de klinische studie die werd gebruikt voor de economische evaluatie. Na alleen een subgroep van patiënten met een hoge ernst van ziekte te hebben overwogen en een (vertrouwelijke) prijskorting te hebben verleend, heeft de beoordelingscommissie het advies gegeven om het geneesmiddel te vergoeden.

In de afgelopen jaren hebben nieuwe en dure therapieën voor kanker, zoals de CAR-technologie, tot een debat geleid over de kosten van dergelijke therapieën en de betaalbaarheid van gezondheidszorgsystemen wereldwijd. Bovendien is er een groeiende bezorgdheid over de duurzaamheid van de prijsstelling van nieuwe oncologische behandelingen in de hematologie. In **Hoofdstuk 8** zijn de gezondheidseconomische aspecten van CAR T-celtherapieën voor hematologische kankers voor de voormalige EU-5 en Nederland onderzocht. De gemiddelde cumulatieve uitgaven voor zowel bestaande als toekomstige indicaties voor de jaren 2019 tot 2029 werden geschat op 28,5 miljard EUR, 32,8 miljard EUR en 28,9 miljard EUR, rekening houdend met de kosten van alleen CAR T-celtherapie, CAR T-celtherapie inclusief pre- en post-behandeling, en incrementele CAR T-celtherapie kosten, respectievelijk. Er is geconcludeerd dat de kosten van de gezondheidszorg in verband met deze nieuwe therapie aanzienlijk zijn en in de nabije toekomst verder zullen toenemen.

In dit proefschrift zijn verschillende uitdagingen in de synthese van bewijs voor HTA onderzocht, de kosten-utiliteit van twee nieuwe en dure hemato-oncologische behandelingen beoordeeld, en de implicaties van KUA's op de besluitvormingsprocessen in de gezondheidszorg besproken. Hoewel nieuwe en dure hemato-oncologische behandelingen het potentieel hebben om een groep patiënten te genezen, zetten ze ook de betaalbaarheid van zorgstelsels onder druk. HTA, veel meer dan budgetimpactanalyses, kan helpen om de stijgende medicijnprijzen te bepalen en te beheersen. Er kan echter ook worden geconcludeerd dat methodologische keuzes en onopgeloste uitdagingen in HTA een substantiële impact hebben op de uitkomsten van economische evaluaties en op vergoedingsbeslissingen. Uiteindelijk draagt dit proefschrift bij aan de groeiende hoeveelheid literatuur die gericht is op het actualiseren en verbeteren van (methoden van) economische evaluaties door het identificeren en aanpakken van uitdagingen in HTA, om ze een nog robuuster en betrouwbaarder instrument te maken voor het beoordelen van de waarde van nieuwe behandelingen.