

MKBA Regie op Registers

Een maatschappelijke kosten-batenanalyse van Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen

EINDRAPPORT

Opdrachtgever: Ministerie van VWS

Rotterdam, 26 februari 2021



MKBA Regie op Registers

Een maatschappelijke kosten-batenanalyse van Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen

Opdrachtgever: Ministerie van VWS

Rotterdam, 26 februari 2021

Inhoudsopgave

Voorwoord	7
Management samenvatting	9
1 Inleiding	11
1.1 Achtergrond en aanleiding	11
1.2 Vraagstelling	12
1.3 Aanpak en onderzoeksmethoden	12
1.3.1 Aansluiten bij Algemene Leidraad en werkwijzers	12
1.3.2 Getrapte aanpak: van MKBA als Denkkader naar volledige MKBA	13
2 Registers	17
2.1 Wat is een register?	17
2.2 Effecten van registers op kwaliteit van zorg: spiegelinformatie	17
2.3 Effecten van registers op kwaliteit van zorg: population-based onderzoek	18
2.4 Registers en richtlijnen	19
2.5 Kosteneffectiviteit van registers	20
3 Uitgangspunten en scope MKBA Regie op Registers Dure Geneesmiddelen	23
3.1 Het project Regie op Registers Dure Geneesmiddelen	23
3.1.1 Projectbeschrijving	23
3.2 Nulalternatief	23
3.3 Projectalternatief	24
3.4 Concretisering van de scope van de analyse	24
3.4.1 Dure geneesmiddelen in scope	24
3.5 Uitgangspunten voor de MKBA	31
4 Case studies	33
4.1 Intro	33
4.2 Case study 1: Hemato-oncologie	33
4.2.1 Hemato-oncologie	33
4.2.2 Het PHAROS/NKR register	33
4.2.3 Effecten op optimalisering gebruik dure geneesmiddelen	35
4.3 Case study 2: Cystic Fibrosis	36
4.3.1 Cystic Fibrosis	36
4.3.2 Cystic Fibrosis Registratie	37
4.3.3 Effecten op optimalisering gebruik dure geneesmiddelen	38
4.4 Case study 3: DREAM register Reumatoïde Artritis	38
4.4.1 Reumatoïde artritis	38
4.4.2 DREAM-RA register	39
4.4.3 Effecten op gebruik dure geneesmiddelen	43
5 Effecten en baten	45

5.1	Intro	45
5.2	Resultaat van RORDG op hoofdlijnen	45
5.3	Baten nader uitgewerkt	46
5.3.1	Betere spiegelinformatie	46
5.3.2	Betere informatie voor het uitvoeren van doeltreffendheidsstudies	46
5.3.3	Betere informatie voor het uitvoeren van doelmatigheidsstudies (pakketbeheer)	47
5.3.4	Andere baten	48
5.3.5	Samengevat: input voor de MKBA	49
6	Maatschappelijke kosten	51
6.1	Intro	51
6.2	Projectkosten RORDG	51
6.3	Kosten samenhangend met registers	51
6.3.1	Inleiding	51
6.3.2	Algemeen	51
6.3.3	Kosten van opzet van een register	52
6.3.4	Kosten van invoer en beheer van data	53
6.3.5	Kosten van data-analyse, beschrijven en delen van resultaten	54
6.3.6	Bespaarde jaarlijkse kosten van op te heffen registers	54
6.4	Kosten opgenomen in de MKBA	54
7	Resultaten	57
7.1	Scenario's	57
7.2	Resultaten	57
7.3	Robuustheid	59
7.4	Conclusie maatschappelijke kosten en baten	61
7.5	Randvoorwaarden	62
	Bijlage 1: Geraadpleegde literatuur	63
	Bijlage 2: Interviewkandidaten	69

Voorwoord

Voor u ligt het eindrapport van de maatschappelijke kosten-baten analyse van Regie op Registers Dure Geneesmiddelen (MKBA RORDG), uitgevoerd door Ecorys in de periode oktober 2020 – februari 2021, in opdracht van het ministerie van VWS.

Dit rapport beschrijft de achtergrond van MKBA, hoe deze is opgebouwd en uitgevoerd en wat de resultaten en conclusies zijn met betrekking tot de maatschappelijke kosten en baten van het project RORDG.

Hoofdstuk 1 presenteert de achtergrond, aanleiding en vraagstelling voor dit project evenals de gehanteerde aanpak en onderzoeksmethoden. **Hoofdstuk 2** geeft een toelichting op registers en de effecten hiervan op kwaliteit van zorg, middels het genereren van spiegelinformatie en mogelijk maken van population-based onderzoek, en op richtlijnen. Daarnaast beschrijft dit hoofdstuk de kosteneffectiviteit van registers, op basis van de literatuur. Vervolgens beschrijft **Hoofdstuk 3** de uitgangspunten en de scope van de MKBA RORDG.

Hoofdstuk 4 focust op de drie case studies die zijn uitgevoerd als onderdeel van deze MKBA: Hemato-oncologie, Cystic Fibrosis, en het DREAM register Reumatoïde Artritis.

Hoofdstuk 5 beschrijft de effecten en baten van het project RORDG en **Hoofdstuk 6** de maatschappelijke kosten. Al deze informatie komt vervolgens samen in **Hoofdstuk 7**: dit hoofdstuk presenteert de resultaten van de MKBA voor drie scenario's evenals de gevoeligheidsanalyses die zijn uitgevoerd om de robuustheid van de resultaten te toetsen. Dit hoofdstuk sluit af met een conclusie met betrekking tot de maatschappelijke kosten en baten

Tenslotte bevat dit rapport ook twee **bijlagen** met daarin overzichten van (1) de geraadpleegde literatuur en (2) de interviewkandidaten.

Wij danken alle interviewkandidaten, deelnemers aan de inhoudelijke sessie en deelnemers aan de validatiesessie voor hun waardevolle bijdrage aan het project.

Management samenvatting

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) overweegt de mogelijkheid van publieke financiering voor geneesmiddelenregisters. Met het oog daarop heeft VWS aan Ecorys gevraagd een Maatschappelijke Kosten Baten Analyse (MKBA) uit te voeren. Deze opdracht is uitgevoerd in de periode oktober 2020 tot februari 2021.

Een register is een systeem dat vanuit diverse bronnen data verzamelt van patiënten met een bepaalde aandoening, die een bepaalde procedure of therapie ondergaan of gebruik maken van zorgfaciliteiten binnen een zorgstelsel. Registers staan volop in de belangstelling. Dankzij de mogelijkheden die ICT biedt om grote hoeveelheden data sneller en tegen betrekkelijk lage kosten te verwerken, bieden registers een aantrekkelijke optie om inzicht te krijgen in de feitelijke behandelpraktijk bij zorgaanbieders. Deze empirische gegevens kunnen een schat aan kennis ontsluiten die de kwaliteit van zorg kan verbeteren en de kosten van zorg beheersen. Registers worden gebruikt om kwaliteit van zorg te monitoren, feedback en benchmark informatie (spiegelinformatie) te genereren en praktijkvariatie te reduceren. Daarnaast worden registers gebruikt voor onderzoek naar effecten van behandelingen en therapieën (waaronder dure geneesmiddelen) in de ziekenhuispraktijk.

In de afgelopen 10 à 15 jaar zijn veel registers in het leven geroepen. Dat heeft geleid tot fragmentatie en registers die slecht toegankelijk zijn, van wisselende kwaliteit en onderling niet koppelbaar. De continuïteit van financiering is niet altijd geborgd en producenten van geneesmiddelen hebben soms invloed. In deze situatie bestaan er onzekerheden rond (kosten)effectiviteit, gepast gebruik en (bij)werkingen bij nieuwe geneesmiddelen.

Het Zorginstituut Nederland is gestart met het project Regie op Registers Dure Geneesmiddelen om verbetering in deze situatie te brengen. Het project beoogt de fragmentatie terug te dringen door tot één register per aandoening te komen, uitwisseling van gegevens te vereenvoudigen met behulp van ICT standaarden en de toegang tot data te verbreden door afspraken over governance, waarbij in ieder geval het Zorginstituut en mogelijk andere stakeholders toegang tot de data krijgen. In het onderzoek is aan de hand van desk research, interviews met stakeholders en drie case studies van goed functionerende registers onderzocht aan welke voorwaarden een register moet voldoen om betrouwbare gegevens te verzamelen over behandeling van patiënten (inclusief het gebruik van dure geneesmiddelen) en gezondheidseffecten, en om impact op de zorg te bereiken. Daarnaast is gekeken wat de impact van registers op de zorg betekent in termen van uitgaven aan dure geneesmiddelen en gezondheidseffecten. Daaruit kwam naar voren dat kwaliteitsgaranties bij de verzameling en invoer van data en de beschikbaarheid van gekwalificeerd personeel om data te verwerken, analyseren en terug te koppelen naar de beroepsgroep, onmisbare voorwaarden zijn om impact van registers op de zorgpraktijk te borgen.

Met de data uit de registers in de case studies zijn talrijke onderzoeken en wetenschappelijke publicaties tot stand gekomen. Dat heeft ertoe geleid dat behandelrichtlijnen zijn aangepast met aanzienlijke besparingen op geneesmiddelenuitgaven als gevolg of – in het geval van zeldzame aandoeningen – dat meer inzicht in de aandoening en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen mogelijk zijn gemaakt waarmee aanzienlijke gezondheidswinsten zijn geboekt.

In de MKBA zijn de onderzoeksgegevens geëxtrapoleerd naar registers voor alle geneesmiddelen en aandoeningen in scope. Aan de kostenkant zijn opstartkosten en structurele kosten voor de aandoeningenregisters meegenomen, evenals een efficiencywinst als gevolg van een vermindering van het aantal registers. Aan de batenzijde is gerekend met de besparingen op uitgaven aan dure geneesmiddelen die dankzij aanpassing van behandelrichtlijnen tot stand komt. Gezondheidswinsten zijn niet gekwantificeerd bij gebrek aan goede informatie. Ook het effect van registerinformatie op cyclisch pakketbeheer is niet gekwantificeerd, omdat dit een nieuwe effect is waarover geen kwantitatieve informatie beschikbaar is.

De MKBA is uitgevoerd voor drie scenario's bij een zichtperiode van 20 jaar. In alle scenario's is de verhouding baten/kosten positief, variërend van 2,5:1 in het meest conservatieve scenario tot 21,2 : 1 in het meest optimistische scenario. Uit gevoeligheidsanalyses blijkt dat de analyse robuust is. Bij een kortere zichtperiode, een lagere autonome groei van de uitgaven aan geneesmiddelen en hogere kosten voor het ombouwen van registers is de baten/baten verhouding weliswaar lager, maar nog altijd positief. De conclusie van onze studie is dan ook dat de maatschappelijke en financiële baten van goed functionerende registers naar alle waarschijnlijkheid (veel) hoger zijn dan de kosten.

Diverse lopende ontwikkelingen kunnen de impact van registers verder vergroten. Gezien de opkomst van registers wereldwijd en methodologische ontwikkelingen om de kwaliteit en validiteit van registerstudies te garanderen, valt te verwachten dat het effect van registerstudies en 'real life evidence' op behandelrichtlijnen en pakketbeheer de komende jaren zal toenemen. Ook de druk vanuit de patiëntenbeweging om transparantie van kwaliteit van zorg, vergroot het belang van registers. Draagvlak onder de beroepsgroep is een belangrijke randvoorwaarde voor het succes van registers: zij zijn een cruciale factor in de mate waarin en snelheid waarmee spiegelinformatie en nieuwe inzichten zich vertalen naar behandeling van patiënten.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond en aanleiding

Veel mensen in Nederland ervaren een betere kwaliteit van leven dankzij geneesmiddelen. De rol van geneesmiddelen in de kwaliteit van ons zorgstelsel is dan ook onmiskenbaar. Het Nederlandse beleid is erop gericht om nieuwe geneesmiddelen snel bij de patiënt te krijgen tegen aanvaardbare kosten.¹ Een zo snel mogelijke toelating met de huidige snelle ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen betekent ook dat het belang van post-marketing surveillance² toeneemt om effectiviteit, (bij)werkingen en kosteneffectiviteit van nieuwe geneesmiddelen in de praktijk te blijven volgen, zeker indien de klinische bewijsvoering ten tijde van de markttoelating beperkt was. Via patiënt- of aandoeningsregistraties, ook wel aangeduid als registries of - in goed Nederlands - registers, kan relevante informatie hierover worden verzameld onder 'real life' omstandigheden. Zo ontstaat meer inzicht in de juiste indicatiestelling voor een medicijn, wanneer en bij welke type patiënt het geneesmiddel wel of juist niet kan worden ingezet ('gepast gebruik') en wordt informatie gegenereerd voor vergoedings-beslissingen.³ Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) maakt afspraken met fabrikanten over postmarketing surveillance en onderzoek naar gepast gebruik van geneesmiddelen na markttoelating.

Bij een tussentijdse evaluatie van het Nederlandse geneesmiddelenbeleid⁴ in 2019 kwam naar voren dat onderzoek om gepast gebruik te bevorderen lang niet altijd van de grond komt na introductie van een innovatief medicijn met potentieel hoog kostenbeslag. De belangrijkste redenen daarvoor zijn dat farmaceuten geen direct belang hebben bij dit onderzoek en arts-onderzoekers belemmeringen ervaren bij de financiering van opzet, implementatie en gebruik van registers. De registers die wel zijn gestart zijn divers van opzet, inhoud en kwaliteit en vaak niet openbaar toegankelijk. Deze situatie heeft tot gevolg dat het niet zeker is of het gebruik van dure geneesmiddelen optimaal is, met name kort na introductie van een nieuw geneesmiddel, en staat een goede vergelijking van verschillende behandelingen in de weg. Daarnaast is de informatie in de registers niet of beperkt toegankelijk voor analyse door het Zorginstituut waardoor geen actueel inzicht bestaat in de kosteneffectiviteit van deze geneesmiddelen. Zo'n situatie kan enerzijds betekenen dat er onnodig kosten worden gemaakt voor deze geneesmiddelen, anderzijds dat sprake is van suboptimale behandeluitkomsten voor patiënten. Om dit marktfalen te corrigeren heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het Zorginstituut gevraagd regie te nemen over registers voor dure geneesmiddelen en de infrastructuur voor informatievoorziening te versterken. Tegen deze achtergrond heeft het Zorginstituut in 2019 het project Regie op Registers Dure geneesmiddelen (RORDG) gestart. De opdracht die VWS aan het project heeft meegegeven is om het volgen van de werking van nieuwe geneesmiddelen te harmoniseren.⁵ Het project RORDG kent drie fases met een totale duur van vijf jaar. In de definitiefase is een eerste concept van de set afspraken opgesteld. Deze worden vervolgens getoetst in de casestudie fase aan de hand van vier casestudies, om deze vervolgens generiek toepasbaar te maken in de implementatiefase.

¹ VWS (2016) Visie op geneesmiddelen: Nieuwe geneesmiddelen snel bij de patiënt tegen aanvaardbare kosten. Kamerbrief p.1.

² Post-market surveillance (PMS) is een verzameling van activiteiten die de fabrikant moet uitvoeren om de veiligheid en prestaties van zijn product te monitoren als dit product eenmaal op de markt is. Het doel hiervan is dat de fabrikant steeds actuele informatie heeft op basis waarvan hij zijn product of de veilige toepassing daarvan kan verbeteren als dat nodig blijkt. PMS door fabrikanten is essentieel om de kwaliteit en de veiligheid van medische hulpmiddelen te waarborgen. <https://www.igj.nl/zorgsectoren/medische-technologie/toezicht-op-producten/toezicht-op-post-market-surveillance>.

³ Idem, p.25-26.

⁴ Common Eye, SiRM (2019) Op naar hoger hangend fruit. Ex durante evaluatie geneesmiddelenvisie 2016-2018, p.23.

⁵ ZIN (2020) Nieuwsbrief Regie op Registers mei 2020, nr. 1.

Als tot publieke financiering van registers wordt overgegaan dan krijgt de informatie over de effecten van nieuwe geneesmiddelen in de praktijk het karakter van een publiek goed.

1.2 Vraagstelling

Om een gefundeerde beslissing te kunnen nemen over de mogelijke (publieke) investering in geneesmiddelenregisters, heeft het ministerie van VWS behoefte aan inzicht in de omvang van de kosten die hiermee gepaard gaan en de maatschappelijke baten die daar tegenover staan. Om deze reden heeft VWS een Maatschappelijke kosten-batenanalyse (MKBA) laten uitvoeren van het project RORDG en de daaruit volgende effecten op het gebruik van geneesmiddelen. Een MKBA probeert de (positieve en negatieve) effecten van een project op de welvaart van Nederland in te schatten. Een MKBA biedt een overzicht van de voor- en nadelen van een maatregel voor de maatschappij al geheel. Door deze voor- en nadelen zoveel mogelijk te kwantificeren en in euro's uit te drukken, geeft een MKBA inzicht in het effect van de maatregel op de maatschappelijke welvaart.⁶

De onderzoeksvragen voor deze opdracht zijn:

Kostenanalyse

- Hoeveel kost het jaarlijks om geneesmiddelen door middel van registers te monitoren?
- Is een uitsplitsing te maken in opstartkosten van een register en structurele financiering?

Batenanalyse

- Hoe kunnen de belangrijkste doelen (effectiever pakketbeheer en betere zorg) worden gekwantificeerd?
- Wat leveren de registers met data van goede kwaliteit die breed toegankelijk/inzetbaar zijn op in gezondheidswinst en in euro's?

MKBA

- Wat is de verhouding tussen kosten en baten over een langere periode bezien?

1.3 Aanpak en onderzoeksmethoden

In dit onderzoek is gewerkt met een getrapte aanpak, waarbij de voorschriften voor MKBA's als uitgangspunt zijn genomen

1.3.1 Aansluiten bij Algemene Leidraad en werkwijzers

Bij de uitvoering van deze maatschappelijke kosten-baten analyse hebben wij de voorschriften en richtlijnen voor het gedegen uitvoeren van een MKBA, zoals vastgelegd in de Algemene Leidraad voor maatschappelijke kosten-baten analyses⁷ gevolgd. De algemene uitgangspunten zijn gespecificeerd in voor deze opdracht relevante werkwijzers: de Werkwijzer voor kosten-

⁶ RIVM (2014) Op weg naar maatschappelijke kosten-batenanalyses voor preventie en zorg: Themarapport Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2014.

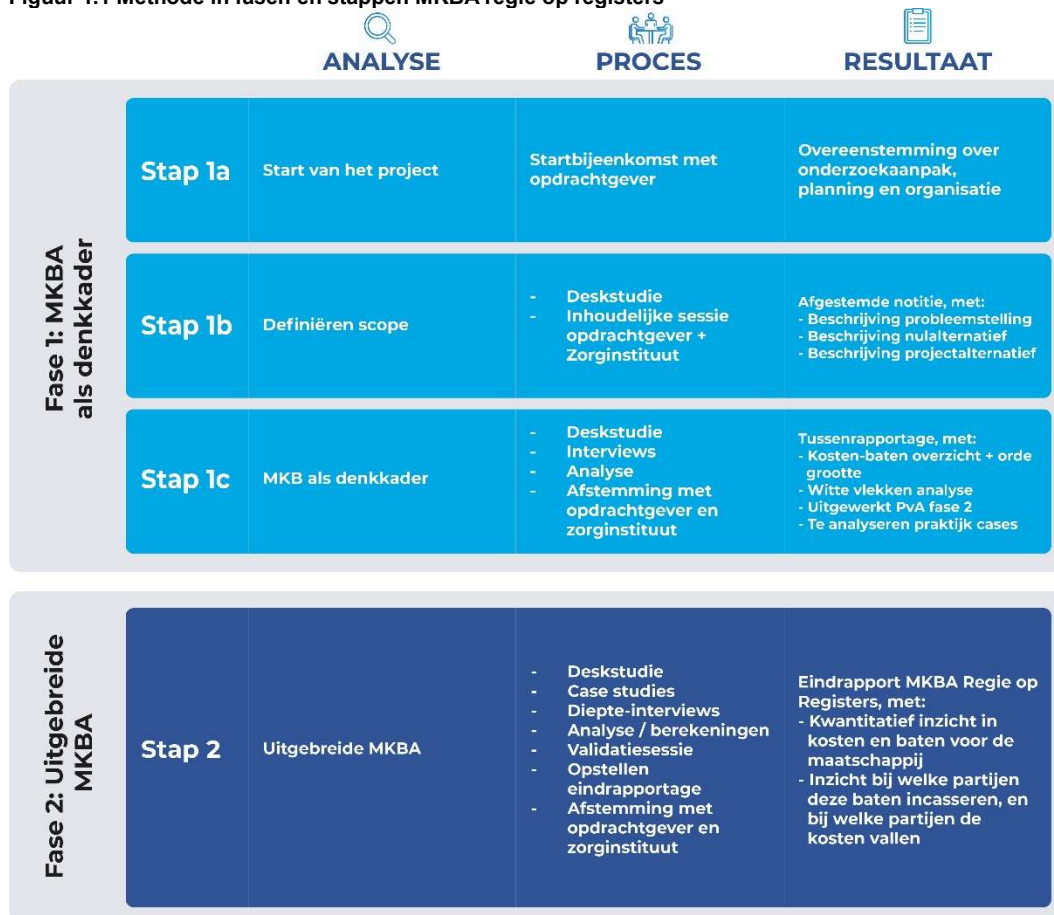
⁷ PBL & CPB (2014) Algemene leidraad voor maatschappelijke kosten-batenanalyse <https://www.cpb.nl/publicatie/algemene-leidraad-voor-maatschappelijke-kosten-batenanalyse>.

batenanalyse in het sociale domein⁸ en de Werkwijzer voor maatschappelijke kostenbatenanalyse van de digitale overheid⁹. Waar het niet mogelijk is de baten op basis van empirisch onderzoek te kwantificeren hebben we dit gedaan op basis van onderbouwde veronderstellingen of verwachtingen van experts, in lijn met de eerdergenoemde werkwijzers.

1.3.2 Getrapte aanpak: van MKBA als Denkkader naar volledige MKBA

In dit onderzoek zijn 2 fases van elkaar gescheiden. In een eerste fase (MKBA als denkkader) is de reikwijdte van de opdracht verkend en zo concreet mogelijk vastgelegd. Op basis van een startsessie met het Zorginstituut en deskresearch is een scopenotitie opgesteld en getoetst met Zorginstituut en de opdrachtgever. In de tweede fase van het onderzoek zijn casestudies uitgevoerd en verdiepende interviews gehouden, een conceptversie van de MKBA opgesteld en gevalideerd, waarna de definitieve MKBA is uitgewerkt..

Figuur 1.1 Methode in fasen en stappen MKBA regie op registers



Fase 1: MKBA als denkkader

We zijn gestart met een “MKBA als denkkader” (fase 1) om de scope van de MKBA vast te stellen. Hierbij zijn we begonnen met een *startsessie* met het projectteam RORDG van het Zorginstituut en een *deskstudie*. De verzamelde informatie heeft als input gediend voor het opstellen van de scopenotitie. De documentenanalyse bestond uit (internationale) wetenschappelijke literatuur, kamerbrieven, beleidsrapporten en project specifieke literatuur. Een lijst met geraadpleegde literatuur in de documentenanalyse is opgenomen in Bijlage 1. In de scopenotitie is concreet

⁸ SEO (2016) Werkwijzer voor kosten-batenanalyse in het sociale domein <https://www.seo.nl/publicaties/werkwijzer-voor-kosten-batenanalyse-in-het-sociale-domein/>.

⁹ SEO, Ecorys & Van Zutphen Economisch Advies (2019) Werkwijzer voor maatschappelijke kosten-batenanalyse van de digitale overheid.

omschreven welke dure geneesmiddelen uitgangspunt zijn bij het onderzoek, welke kosten en baten zijn meegenomen en wat de te verwachten effecten van registers zijn.

Tijdens een *inhoudelijke sessie* is de scopenotitie inclusief een beschrijving van het project- en nulalternatief gepresenteerd en getoetst met het Zorginstituut en VWS. De inhoudelijke sessie heeft tevens gediend om verder zicht te krijgen op het project RORDG en de beschikbare informatie over registers die het Zorginstituut opgehaalde informatie (incl. de al uitgezette vragenlijst bij registers). Deze kennis en informatie heeft tot aanvulling van de documentenanalyse geleid. Daarnaast heeft het Zorginstituut input gegeven voor de te interviewen partijen.

Om tot een gedegen scope te komen van de MKBA is de scopenotitie vervolgens getoetst aan de hand van *interviews* bij belangrijke stakeholders. Er hebben 9 interviews plaatsgevonden met patiëntvertegenwoordigers en vertegenwoordigers van de beroepsgroep, farmaceutische industrie, financiers en uitvoerders van de registratie en ZonMw. Een lijst met deelnemers per organisatie is opgenomen in Bijlage 2.

Fase 2: Uitgebreidere MKBA

In de tweede fase van de MKBA zijn de in de scopenotitie opgenomen effecten zoveel mogelijk gekwantificeerd en in euro's uitgedrukt. In de *casestudies* is voor drie specifieke registers een uitgebreide analyse gemaakt van de kosten en baten van het register, op basis van een uitgebreide *deskstudie* en *interviews*. Er zijn drie goede voorbeelden van registers geselecteerd met spreiding in oncologische zorg (hematologie), zorg voor zeldzame ziekte (Cystic Fibrosis) en een chronische aandoening (reumatoïde artritis).

Deze casestudies geven inzicht in wat de mogelijke effecten van een register kunnen zijn op aanpassingen in de indicatiestelling aan de hand van objectieve informatie (verandering in richtlijnen) en informatie uit interviews. Daarnaast geven de cases in de praktijk goede en concrete informatie over kosten en mogelijke baten.

Tijdens de *validatiesessie* is de validiteit van de input voor de onderzoeksresultaten besproken om het draagvlak van de MKBA en de onderzoeksresultaten te vergroten. Voor deze validatiesessie zijn de betrokken experts in de inhoudelijke sessie, interviews en casestudies uitgenodigd (Bijlage 2). Tijdens de validatiesessie hebben wij de gedane aannames, en bijbehorende kosten en baten besproken. De input is aan de hand van een PowerPoint presentatie besproken, waarbij alle deelnemers de ruimte hebben gekregen om op -en aanmerkingen te maken, of vragen te stellen. De discussie tijdens de validatiesessie heeft geleid tot aanpassingen van de gebruikte aannames en de toevoeging van extra variabelen voor de gevoeligheidsanalyse.

Voor de *analyse* en *rapportage* van de MKBA is alle informatie die tijdens het onderzoek is verzameld (uit deskstudie, inhoudelijke sessie, interviews, casestudies en validatiesessie) gebruikt om een finale opstelling te maken van de kosten en de baten. De kosten, die de verschillende partijen moeten maken, en de baten, die bij de verschillende partijen terechtkomen, worden naast elkaar gezet. Het resultaat van de analyse is een helder overzicht van de omvang van de kosten en baten gedurende de zichtperiode van de analyse. Daarnaast is er een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd. Dit wordt gedaan om de onzekerheid rondom de effectinschattingen te onderzoeken. De algemene MKBA leidraad adviseert om met name ten aanzien van uitkomst-bepalende variabelen gevoeligheidsanalyses uit te voeren om de robuustheid van de MKBA-uitkomst te bepalen. Standaard variabelen die in deze analyse worden meegenomen zijn veranderingen van de discontovoet is op de uitkomsten van de MKBA. Daarnaast zijn er project specifieke variabelen die bepalend zijn voor de uitkomsten. Bij mogelijke operationele/ efficiencywinst is de tijdswinst bij

het realiseren van baten als gevolg van goed functionerende registers (het resultaat van het project RORDG) een belangrijke parameter, en om deze reden ingevoegd in de gevoeligheidsanalyse.

2 Registers

Registers waarin data uit de klinische praktijk over de behandeling van patiënten en de gezondheidsuitkomsten die daarmee worden bereikt bij elkaar worden gebracht, staan volop in de belangstelling. Dankzij de mogelijkheden die ICT biedt om grote hoeveelheden data sneller en tegen betrekkelijk lage kosten te verwerken, bieden registers een aantrekkelijke optie om inzicht te krijgen in de feitelijke behandelpraktijk bij zorgaanbieders. Deze empirische gegevens kunnen een schat aan kennis ontsluiten die de kwaliteit van zorg kan verbeteren en de kosten van zorg beheersen. Registers worden gebruikt om kwaliteit van zorg te monitoren, feedback en benchmark informatie (spiegelinformatie) te genereren en praktijkvariatie te reduceren. Daarnaast worden registers gebruikt voor onderzoek naar effecten van behandelingen en therapieën (waaronder dure geneesmiddelen) in de ziekenhuispraktijk¹⁰.

2.1 Wat is een register?

Een register wordt gedefinieerd als een systeem dat vanuit diverse bronnen data verzamelt van patiënten met een bepaalde aandoening, die een bepaalde procedure of therapie ondergaan of gebruik maken van zorgfaciliteiten binnen een zorgstelsel. Uit publicaties blijkt dat er diverse voorwaarden zijn verbonden aan een register, wil het een solide basis vormen voor betrouwbaar informatie. Er moet sprake zijn van een goed omschreven minimale dataset waarin klinische, sociaal-demografische en relevante gezondheidsgegevens zijn opgenomen. Gegevens moeten op een gestandaardiseerde manier, tijdens of kort na aanvang van behandeling worden verzameld en gedurende voldoende tijd worden gevolgd. De verzamelde informatie moet gedetailleerd genoeg zijn om betrouwbare analyses (inclusief casemix correcties) mogelijk te maken. Tenslotte moet een register toegankelijk zijn voor artsen, onderzoekers en andere partijen die de gezondheid van een bepaalde populatie beter willen begrijpen en verbeteren^{11 12}.

2.2 Effecten van registers op kwaliteit van zorg: spiegelinformatie

Het is niet eenvoudig om het effect van registers op de zorgpraktijk te bepalen. Veel studies die rapporteren dat registers bijdragen aan een verbetering van gezondheidsuitkomsten voor de patiënt, kijken niet naar de impact van registers als *interventie* maar betreffen een situatie waarin het register onderdeel is van een breder traject gericht op kwaliteitsverbetering¹³.

Uit een systematische review van 17 studies die wel de impact van registers als interventie onderzochten, komt naar voren dat registers vrijwel zonder uitzondering een positieve invloed hebben op kwaliteit van zorg. Alle geïnccludeerde studies betreffen registers die *spiegelinformatie* leveren voor de aangesloten ziekenhuizen. De registers leiden tot een betere naleving van richtlijnen, terugdringen van praktijkvariatie en verbeteringen in secundaire gezondheidsuitkomsten

¹⁰ Dewan Emdadul Hoque, Varuni Kumari, Masuma Hoque, Rasa Ruseckaite, Lorena Romero, Sue M. Evans (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. PLoS One 12(9): e0183667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183667>.

¹¹ Glicklich R, Dreyer N, Leavy M (2014) Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare research and Quality. USA.

¹² Elliott C Dasenbrook, Gergory S Sawicki (2018). Cystic fibrosis patient registries: a valuable source for clinical research.

¹³ Peter Lee, Ken Chin, Danny Liew, Dion Stub, Angela L Brennan, Jeffery Lefkovits, Ella Zomer (2019) Economic evaluation of clinical quality registries: a systematic review.

(bijvoorbeeld afname infecties, verbetering bloedwaarden, verkorten van de hersteltijd). In slechts vier studies is gekeken naar de impact van registers op overleving. Hieruit is geen eenduidig beeld naar voren gekomen¹⁴.

In de interviews werd eveneens veelvuldig benadrukt dat spiegelinformatie een belangrijk instrument is waarmee registers tot kwaliteitsverbetering leiden. Met name de naleving van richtlijnen blijkt in de praktijk weerbarstig en kan leiden tot ongewenste verschillen in kwaliteit van geleverde zorg. Spiegelinformatie en de bespreking hiervan door leden van de beroepsgroep wordt als een belangrijk instrument gezien om richtlijnen sneller te implementeren in de behandelpraktijk.

2.3 Effecten van registers op kwaliteit van zorg: population-based onderzoek

Een tweede route waarlangs registers tot betere kwaliteit en doelmatigheid van zorg kunnen leiden is *onderzoek naar 'real life' effecten* van geneesmiddelen. De informatie over effectiviteit van geneesmiddelen op het moment dat zij tot de markt worden toegelaten, is gebaseerd op de resultaten van 'randomized controlled trials' (RCTs). RCT's gelden als 'gouden standaard' in klinisch onderzoek, maar de strakke RCT protocollen brengen ook nadelen met zich mee. Strenge in- en exclusiecriteria zorgen voor een studiepopulatie die maar beperkt representatief is voor de werkelijke patiëntenpopulatie. Een fors deel van de mensen die in het echte leven worden behandeld, valt buiten de RCT criteria omdat zij bijvoorbeeld een hogere leeftijd hebben of aan meer dan één aandoening lijden (comorbiditeit). Uit interviews kwam naar voren dat het kan gaan om 40 tot 50 procent van de patiënten in de Nederlandse behandelpraktijk. De effectiviteit van een therapie kan voor hen lager uitpakken dan voor de RCT populatie. De casestudies bevestigen dit beeld. Een onderzoek op basis van het DREAM register voor reumatoïde artritis onderzocht elf groepen patiënten die biologicals gebruikten en vond dat 34 tot 79 procent van de patiënten voldeed aan de selectiecriteria die waren gehanteerd in de RCTs. In tien van de elf groepen werden lagere responspercentages gevonden dan in de RCTs, waarbij het verschil in de helft van de groepen (5) significant was. De oorzaak lag in een slechtere respons op biologicals van mensen die niet voldeden aan de selectiecriteria van de RCTs¹⁵. De wetenschap dat RCT resultaten niet gelden voor bepaalde patiëntgroepen, kan er ook toe leiden dat artsen medicatie bij hen niet toepassen. Een onderzoek op basis van het PHAROS/NKR register naar oudere patiënten met acute myeloïde leukemie die buiten de RCT criteria vallen, liet zien dat driekwart van hen geen intensieve behandeling kreeg. De onderzoekers pleiten voor een verruiming van de RCT criteria¹⁶.

Voor zeldzame aandoeningen geldt het belang van 'real life' onderzoek in versterkte mate. RCT's zijn duur en moeilijk uitvoerbaar als de patiëntenpopulatie klein is¹⁷. Klinisch onderzoek bij zeldzame aandoeningen hanteert daarom vaak minder rigoureuze onderzoeksmethoden en minder harde uitkomstmaten dan bij niet-zeldzame ziekten. Ook worden de effecten op kwaliteit van leven (QoL) vaak niet meegenomen. In de EU had minder dan 30 procent van de cruciale studies van weesgeneesmiddelen een QoL-gerelateerd eindpunt en minder dan 20 procent van de studies

¹⁴ Dewan Emdadul Hoque, Varuni Kumari, Masuma Hoque, Rasa Ruseckaite, Lorena Romero, Sue M. Evans (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. PLoS One 12(9): e0183667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183667>.

¹⁵ Kievit W, Franssen J, Oerlemans JM, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. (2007) The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1473-8.

¹⁶ Kalin, B., Pijnappel, E. N., van Gelder, M., Visser, O., van de Loosdrecht, A. A., Ossenkoppele, G. J.,... & Jongen-Lavrencic, M. (2018). Intensive treatment and trial participation in elderly acute myeloid leukemia patients A population-based analysis in The Netherlands. Cancer epidemiology, 57, 90-96.

¹⁷ Elliott C Dasenbrook, Gergory S Sawicki (2018). Cystic fibrosis patient registries: a valuable source for clinical research.

gebruikte een hard klinisch eindpunt¹⁸. Dat betekent dat over de veiligheid en effectiviteit van weesgeneesmiddelen meer onzekerheid bestaat bij markttoelating¹⁹. Monitoring van de effecten in de behandelpraktijk is dan ook cruciaal om over een langere periode data te verzamelen en het gebruik van deze middelen te optimaliseren. Registers spelen hierbij een belangrijke rol. Bij een voorwaardelijke toelating van een medicijn kan de European Medicines Agency (EMA) fabrikanten verplichten een post-marketing register te organiseren als onderdeel van het risicomangement plan. Een grote rol en commerciële belangen van de industrie bij een register kunnen echter ook ongewenste gevolgen hebben. Betrokkenheid van de beroepsgroep en patiënten(organisaties) bij opzet van registers en analyse van registerdata is een vereiste om objectieve kwaliteit te garanderen²⁰.

Gezien deze beperkingen van RCT's is duidelijk dat registerstudies belangrijke aanvullende informatie kunnen genereren over effecten en gebruik van geneesmiddelen na markttoelating, in de dagelijkse behandelpraktijk. Registers lenen zich voor epidemiologisch onderzoek, gebaseerd op vergelijkend effectiviteitsonderzoek waarin op basis van studiecohorten de voor- en nadelen van bepaalde therapieën en behandelregimes in real life kunnen worden bepaald²¹. Registerstudies kunnen ook RCTs verrijken met historische data en daarmee foutieve interpretatie van resultaten voorkómen en aanvullende uitkomsten mogelijk maken²².

Ook registerstudies kennen echter beperkingen: gebrek aan standaardisatie in de wijze van registreren, ontbrekende data, onzekerheid of een voorgeschreven medicijn ook werkelijk is gebruikt en 'indicatie bias'²³ zijn methodologische uitdagingen die strikte controle en adequate statistische behandeling vereisen om tot betrouwbare onderzoeksuitkomsten te komen. Er is veel discussie over de validiteit van registerstudies. RCT's zijn nog altijd de 'gouden standaard' voor klinisch onderzoek en hebben de hoogste 'grading' als bewijslast. Uitkomsten van registerstudies wegen minder zwaar omdat een onomstreden standaard voor registerstudies nog ontbreekt. Het debat over methodologieontwikkeling is echter volop gaande²⁴ en in de komende jaren zal daarover naar verwachting meer consensus ontstaan.

2.4 Registers en richtlijnen

Richtlijnen zijn een belangrijk kwaliteitsinstrument in de zorg: zij bieden de beroepsgroep houvast bij het stellen van diagnoses, het maken van een behandelplan en het voorschrijven van

¹⁸ Konstantins Logviss, Dainis Krievins, Santa Purvina (2018) Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. PLoS One. 2018; 13(4): e0194494.

¹⁹ Schuller Y, Biegstraaten M, Hollak CEM, Klümpen HJ, Gispén-de Wied CC, Stoyanova-Beninska V. (2018) Oncologic orphan drugs approved in the EU - do clinical trial data correspond with real-world effectiveness? Orphanet J Rare Dis. 2018;13:214.

²⁰ Carla E. M. Hollak, Sandra Sirrs, Sibren van den Berg, Vincent van der Wel, Mirjam Langeveld, Hanka Dekker, Robin Lachmann & Saco J. de Visser (2020) Registries for orphan drugs: generating evidence or marketing tools? Orphanet J Rare Dis 15, 235 (2020).

²¹ Elliott C Dasenbrook, Gergory S Sawicki (2018). Cystic fibrosis patient registries: a valuable source for clinical research.

²² VanDevanter DR, Heltshe SL, Spahr J et al (2017). Rationalizing endpoints for prospective studies of pulmonary exacerbation treatment response in cystic fibrosis. J Cyst Fibr 2017;16(5):607-15; Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T et al (2014). Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(2), 175-184.

²³ Met indicatie bias wordt de mogelijke vertekening in registerdata bedoeld als gevolg van het feit dat in de dagelijkse behandelpraktijk intensievere behandeling vaak plaatsvindt bij mensen die ernstiger ziek zijn.

²⁴ Zie bijvoorbeeld. Dinmohamed, A., van Norden, Y., Visser, O. et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. Leukemia 29, 2449–2451 (2015) en Elliott C Dasenbrook, Gergory S Sawicki (2018). Cystic fibrosis patient registries: a valuable source for clinical research.

geneesmiddelen²⁵. Richtlijn hebben daarnaast een juridische status: zij zijn de professionele standaard waaraan rechters, het Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg, IGZ en zorginstelling handelen of nalaten van zorgverleners toetsen en belangrijk voor de beantwoording van de vraag of zorgverleners juist hebben gehandeld²⁶.

Zorgverlening zoals omschreven in de richtlijn wordt als minimale vereiste voor kwalitatief goede zorg gezien. Registers kunnen de naleving van richtlijnen bevorderen door inzicht te creëren in verschillen in behandelpraktijk en die verschillen bespreekbaar te maken door middel van spiegelinformatie. Dit wordt als een belangrijke rol van registers aan kwaliteitsverbetering in de zorg aangemerkt in de literatuur²⁷ en dat werd bevestigd tijdens de interviews. Tegelijkertijd wijzen voorlopers binnen de beroepsgroep op het gebied van onderzoek en kwaliteitsverbetering op de beperkingen van richtlijnen, omdat die de snelle ontwikkelingen in de medische wetenschap amper kunnen bijhouden. Een studie uit 2009 op basis van het DREAM RA register liet zien dat bij 81 procent van patiënten artsen het gebruik van TNF blokkers continueerden bij partiële respons terwijl dat volgens de richtlijn moest worden gestopt. Deze zorg leidde tot betere gezondheidsresultaten bij gelijkblijvende kosten²⁸. Tot voor kort werden veel behandelrichtlijnen eens in de vijf of zelfs tien jaar geactualiseerd. Inmiddels is er modulair richtlijnonderhoud ingevoerd die het, met financiering vanuit VWS, mogelijk maakt om richtlijnen jaarlijks te actualiseren. Zo kunnen nieuwe inzichten en kennis sneller worden geïntegreerd en artsen en patiënten ondersteunen om gefundeerde beslissingen te nemen over de juiste zorg²⁹.

'Real-life evidence' uit populatiestudies op basis van registerdata kan daarnaast bijdragen aan de inhoud van richtlijnen. Richtlijnen zijn evidence-based. De beroepsgroep oriënteert zich breed op de aanwezige studies in binnen- en buitenland om te bepalen wat de standaard van de wetenschap is rond de betreffende zorg. Logischerwijze kijkt de beroepsgroep daarbij nadrukkelijk naar RCT's, omdat die het hoogst worden aangeslagen als bewijslast. Uit de casestudies blijkt dat daarnaast ook de resultaten van populatiestudies met behulp van registerdata worden meegewogen. Een belangrijke randvoorwaarde daarbij is dat de beroepsgroep vertrouwen heeft in de kwaliteit van het register. Verwerking in de richtlijn betekent dat de betreffende inzichten uit populatiestudies onderdeel vormen van de formele standaard van zorg die voor de hele beroepsgroep geldt.

2.5 Kosteneffectiviteit van registers

De stijgende zorguitgaven in westerse landen, onder andere als gevolg van de kosten van geavanceerde medische technologie, dure innovatieve geneesmiddelen en de hoge prevalentie van chronische aandoeningen, zijn in Zweden aanleiding geweest te investeren in klinische kwaliteitsregisters. Zweden heeft in de afgelopen jaren meer dan 100 nationale registers opgezet³⁰. De BCG (2011) studie waarin Zweedse succesfactoren worden vertaald naar de Nederlandse context, beschrijft dat medisch betere resultaten door het gebruik van registers vaak leiden tot kostenbesparingen, niet alleen doordat het koppelen van kwaliteitsinformatie en kosteninformatie

²⁵ <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/behandelrichtlijnen>.

²⁶ <https://www.vilans.nl/docs/vilans/informatiecentrum/in-gesprek-op-vilans-kick-protocollendag-no-rights-reserved.pdf>.

²⁷ Dewan Emdadul Hoque, Varuni Kumari, Masuma Hoque, Rasa Ruseckaite, Lorena Romero, Sue M. Evans (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. PLoS One 12(9): e0183667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183667>.

²⁸ Kievit W, Fransen J, Adang EM, Kuper HH, Jansen TL, De Gendt CMA, et al. Evaluating guidelines on continuation of anti-tumour necrosis factor treatment after 3 months: clinical effectiveness and costs of observed care and different alternative strategies. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):844–9.

²⁹ <https://www.demedischspecialist.nl/nieuws/richtlijnen-voortaan-snel-actueel>.

³⁰ Dewan Emdadul Hoque, Varuni Kumari, Masuma Hoque, Rasa Ruseckaite, Lorena Romero, Sue M. Evans (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. PLoS One 12(9): e0183667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183667>.

per behandeling het mogelijk kan maken om te zoeken naar innovaties op het gebied van kosten die niet ten koste hoeven te gaan van de kwaliteit (bijv. behandelingen die duurder zijn maar niet leiden tot betere uitkomsten gestopt kunnen worden). Voor het genereren van deze baten, speelt de beroepsgroep een cruciale rol, in het steunen van een register, het deelnemen en bijdragen aan de onderlinge informatie-uitwisseling, en het identificeren en implementeren van best practices op basis van de registerdata³¹. Op deze manier leidt kwaliteitstransparantie in Zweden niet alleen voor kwaliteitsverbetering maar ook een jaarlijkse cumulatieve kostenbesparingen van 1% tot 3% van de totale zorgkosten. Uit deze logica van de Zweedse business case, concludeert BCG dat er een beperking van de groei van de betreffende zorguitgaven met 1,5% per jaar kan plaatsvinden, wat oploopt tot een jaarlijkse kostenbesparing in de Nederlandse ziekenhuiszorg tot een bedrag van € 2,3 mld. in 2020. Waarbij is gecorrigeerd voor de historische groei van ziekenhuiskosten (zonder toename van kwaliteitstransparantie) en de al geleidelijk toenemende dekkinggraad van kwaliteitsregistraties t.o.v. de totale ziekenhuiskosten.³²

In de internationale wetenschappelijke literatuur wordt er beperkt onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van registers.³³ Daarnaast worden er in de studies die wel kijken naar de kosteneffectiviteit verschillende uitkomstmaten gebruikt – zoals de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER), kostbesparingen (per gewonnen levensjaar of vermeden operatie) en rendement van investeringen – wat een mogelijke vergelijking moeilijk maakt.³⁴ Wel blijkt uit de wetenschappelijke literatuur dat het opzetten van een register waarin kwaliteitstransparantie³⁵ voor de beroepsgroep wordt gegenereerd overwegend kosteneffectief is, doordat kwaliteitsverbetering en betere gezondheidsresultaten (zie 2.2 effecten van spiegelinformatie) worden behaald tegen vaak lagere kosten (door bijv. het voorkomen van complicaties, heroperaties en heropnames)^{36 37 38}³⁹. Er zijn geen studies gevonden die rapporteren over de effecten van registers op uitgaven aan dure geneesmiddelen.

In de systematische review van Hoque et al. (2017) naar de impact van registers op de kwaliteit van patiëntenzorg en klinische resultaten zijn 17 artikelen geïnccludeerd voor een verscheidenheid aan aandoeningen, waarbij geen van de geïnccludeerde onderzoeken de kosteneffectiviteit van het register geëvalueerd heeft.⁴⁰ Daarnaast worden twee andere artikelen aangehaald die mogelijk bewijs leveren voor de kosteneffectiviteit van een register. De eerste studie van Larsson et al. (2013) gebruikte Zweedse registers om een schatting te maken van mogelijke besparingen bij heupoperaties in de Verenigde Staten door vermindering van complicaties en vermeden revisieoperaties. De auteurs concluderen dat de Verenigde Staten in potentie 8% van de totale kosten voor operaties jaarlijks zou kunnen besparen.⁴¹ De andere studie extrapoleerde de kosten van spoedeisende zorg voor diabetici en concludeerde dat een register voor type 2 diabetes zou

³¹ BCG (2011) Zorg voor waarde: meer kwaliteit voor minder geld: wat de Nederlandse gezondheidszorg kan leren van Zweden.

³² Idem.

³³ Hoque D.M.E. et al. (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: a systematic review.

³⁴ Lee P. et al. (2019) Economic evaluation of clinical quality registries: a systematic review. *BMJ Open* 2019; 9:e030984. doi:10.1136/bmjopen-2019-030984.

³⁵ Het mogelijk maken van het onderling vergelijken van de kwaliteit van zorg binnen de beroepsgroep (door middel van een goede feedbackloop).

³⁶ De Groot et al. (2017) Balancing the Optimal and the Feasible.

³⁷ Hutink (2018) Zeven misverstanden over kwaliteitsregistraties.

³⁸ Lee, P. et al. (2019) Economic evaluation of clinical quality registries: a systematic review.

³⁹ Larsson, S. et al. (2012) Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value. *Health Affairs*, 31(1), 220-227.

⁴⁰ Hoque D.M.E. et al. (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: a systematic review.

⁴¹ Larsson, S. et al. (2012) Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value. *Health Affairs*, 31(1), 220-227.

kunnen leiden tot een vermindering van 20% noodgevallen in de acht westelijke provincies New York.⁴²

In de systematische review van Lee et al. (2019) zijn 3 studies en een overheidsrapport die specifiek kijken naar de kosteneffectiviteit van registers. Deze studies gebruiken een voor-en nameting of hypothetische experimentele onderzoeksopzet om het register economisch te kunnen evalueren. Bij alle studies werd registerdata gebruikt voor benchmarking en het creëren van een feedbackloop. De studie van Hollenbeak (2011) wees uit dat de kosteneffectiviteit van het National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) in de Verenigde Staten toeneemt per vermeden postoperatieve gebeurtenis (30-day postoperatieve-outcome) met een ICER van 8321 US dollar⁴³. Een Canadese studie naar de NSQIP schatte het rendement van de investering op 3,43 US dollar per 1,00 US dollar geïnvesteerd in de NSQIP.⁴⁴ Een Australische evaluatie naar de kosteneffectiviteit van het register voor post-splenectomieregistratie ter preventie van sepsis bij asplenie schatte dat de kosten per gewonnen levensjaar bij deze specifieke patiëntengroep daalden van 234.329 US dollar naar 18.358 US dollar⁴⁵. In het regeringsrapport waarin vijf Australische registers zijn geëvalueerd varieerde het rendement op de investering met een kosten-batenverhouding van 2:1 (Victorian Prostate Cancer Registry) tot 7:1 (Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation database). Dit komt mede door de relatief lage kosten die met een register zijn gemoeid. De meerwaarde van registers die in deze studie werd gevonden is gebaseerd op een verbeterde kwaliteit van leven en vermeden kosten van behandeling of ziekenhuisverblijf. Ook werd geconcludeerd, dat een lage dekking van de totale patiëntpopulatie, ontoereikende rapportage en onvoldoende verzameling van informatie over de patiënt de uitkomsten van een klinisch register kan beperken en de waarde voor het gezondheidssysteem kan verminderen⁴⁶.

⁴² Han W, Sharman R, Heider A, Maloney N, Yang M, Singh R. Impact of electronic diabetes registry 'Meaningful Use' on quality of care and hospital utilization. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2015.

⁴³ Hollenbeak et al. (2011) Cost-effectiveness of the national surgical quality improvement program.

⁴⁴ Thanh et al. (2018) An economic evaluation of the National surgical quality improvement program (NSQIP) in Alberta, Canada.

⁴⁵ Woolley et al. (2006) Cost-effectiveness of a post-splenectomy registry for prevention of sepsis in the asplenic.

⁴⁶ ACSQHC (2016) Economic evaluation of clinical quality registries.

3 Uitgangspunten en scope MKBA Regie op Registers Dure Geneesmiddelen

In een MKBA wordt onderzocht welke maatschappelijke kosten en baten voortvloeien uit een interventie (projectalternatief) ten opzichte van de situatie zonder interventie (nulalternatief). In dit hoofdstuk beschrijven wij het nulalternatief en het projectalternatief voor het project RORDG.. Daarmee bakenen we de scope van de MKBA zo concreet mogelijk af. Omdat het project RORDG nog niet volledig is uitgekristalliseerd, en bovendien een innovatief karakter heeft, is hierbij gewerkt met aannames die in overleg met Zorginstituut zijn geformuleerd.

3.1 Het project Regie op Registers Dure Geneesmiddelen

3.1.1 Projectbeschrijving

Het doel van het project RORDG is het “toetsen, concretiseren en **vaststellen van een set van afspraken en de implementeerbaarheid omtrent duurzaam uitwisselen van gegevens t.b.v. cyclisch pakketbeheer en gepast gebruik dure geneesmiddelen**⁴⁷”.

Het project Regie op Registers Dure Geneesmiddelen (RORDG) bestaat uit drie deelprojecten.

Conform de startnotitie van het Zorginstituut⁴⁸ gaat het om het komen tot afspraken rond:

- Inhoud: een ziekte-specifieke dataset en methode voor analyse van observationele data;
- Dataregistratie/ICT: implementatie informatiestandaarden (FAIR) en doorontwikkeling registratie aan de bron (Personal Health Train);
- Governance en financiering: jaarlijkse rapportages aan betrokken veldpartijen, landelijke dekking en optimalisatie financierings-en organisatiestructuur van de patiëntenregistratie.

Het project RORDG wordt uitgevoerd in drie fases met een totale duur van vijf jaar:

1. Definitiefase (04/2019 tot 05/2020)
2. Casestudiefase (05/2020 tot 09/2022) en
3. Implementatiefase (09/2022 tot 05/2024).

In de definitiefase is een eerste concept van de set afspraken opgesteld. Deze worden vervolgens getoetst in de casestudie fase aan de hand van vier bestaande registers, om deze vervolgens generiek toepasbaar te maken in de implementatiefase. Vanaf midden 2024 kunnen alle registers daadwerkelijk conform de afspraken gaan werken ('gebruiksfase').

3.2 Nulalternatief

Het nulalternatief betreft de situatie die in de toekomst zal ontstaan indien het project RORDG er niet zou zijn. De wijze waarop registers nu tot stand komen en functioneren geldt daarbij als uitgangspunt. Het gaat niet om een bevriezing van de huidige situatie: omdat in de toekomst nieuwe medicijnen op de markt zullen komen mag verwacht worden dat daarvoor nieuwe registers worden ingericht. In het nulalternatief veronderstellen we dat dit op vergelijkbare wijze zal gebeuren als momenteel het geval is (qua financiering, werkwijze, functionaliteit etc.).

⁴⁷ Zorginstituut (2018) Plan van aanpak Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen. Zaaknummer 2018036539

⁴⁸ Zorginstituut (2020) Toelichting Startnotitie Case studies project Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen

Het nulalternatief behelst de huidige werkwijze ten aanzien van registers, bij een verdergaande ontwikkeling van geneesmiddelen en behandelingen.

3.3 Projectalternatief

Het projectalternatief betreft de nieuwe situatie waarin de beoogde infrastructuur van het project RORDG tot stand is gebracht en wordt geïmplementeerd. Ofwel, de situatie waarin het Zorginstituut regie voert op de betreffende registers. De registers zijn breder van opzet, uniform qua scope (minimale dataset) en volledig met betrekking tot patiëntgegevens, behandelinfo en gezondheidsuitkomsten. De bredere en meer actuele basis vergroot de toegang en gebruiksmogelijkheden van registerdata. Ook het Zorginstituut krijgt toegang tot deze gegevens en kan hierop analyses uitvoeren ten behoeve van pakketbeheer c.q. in gesprek gaan met behandelaren over gepast gebruik.

Er zijn diverse activiteiten nodig om dit projectalternatief te realiseren, waaronder de volledige uitvoering van de activiteiten van het projectteam RORDG (en deelteams) in samenwerking met betrokken partijen bij de geselecteerde registraties om tot de gewenste infrastructuur te komen, en die vervolgens te implementeren.

Het project RORDG leidt tot meerdere veranderingen die voor mogelijke effecten op het zorglandschap kunnen zorgen:

- Eén register per aandoening: RORDG wil bewerkstelligen dat de fragmentatie in registers wordt teruggedrongen en streeft naar één register per aandoening. Daarbij beoogt RORDG een brede definitie van een aandoening (bijvoorbeeld: darmkanker en niet stadium 3 darmkanker). Dit draagt bij aan de beheersbaarheid van registers, vermindert fragmentatie en leidt tot een kleiner aantal registers. Dataverzameling voor bijvoorbeeld onderzoekers wordt daarmee eenvoudiger;
- Betere en snellere toegang tot beschikbare data (door standaardisatie): Het project moet ook leiden tot een snellere beschikbaarheid van data. Hoeveel sneller is nog niet bekend;
- Bredere toegang tot data: RORDG wil via afspraken over governance de toegankelijkheid van registers vergroten. Het moet voor meer partijen mogelijk worden om toegang tot de data te krijgen. Het zal per veldpartij afhankelijk zijn op welk aggregatieniveau de data beschikbaar komt. Dit dient nog nader te worden uitgewerkt. Registerhouders blijven degenen die de prijs bepalen van toegang tot data door diverse partijen.

3.4 Concretisering van de scope van de analyse

De scope van de analyse is volgens de uitvraag: registers voor 'dure geneesmiddelen'. Om de scope van deze MKBA nader te concretiseren hebben wij allereerst een afbakening gemaakt welke geneesmiddelen in scope zijn. Vervolgens is aan de hand van het Farmacotherapeutisch Kompas vastgesteld voor welke aandoeningen deze middelen zijn geïndiceerd. Met behulp van het overzicht van registers dat het Zorginstituut heeft samengesteld, gekeken of er momenteel register(s) bestaan voor deze aandoeningen en welke dat zijn. Tenslotte is een inschatting van toekomstige ontwikkelingen gemaakt op basis van de Horizonscan.

3.4.1 Dure geneesmiddelen in scope

Als uitgangspunt voor de geneesmiddelen die als uitgangspunt worden genomen voor deze studie, is gekozen voor alle middelen met een jaarlijkse omzet van meer dan 10 miljoen euro⁴⁹ en een

⁴⁹ Op basis van data Vektis.

tiental middelen met een omzet onder de 10 miljoen euro die in de Horizonscan waren opgenomen en waarvoor een register is opgezet. Naar verwachting zullen de uitgaven voor deze middelen stijgen in de komende jaren.

In totaal betreft het 57 geneesmiddelen (zie tabel 3.1). Deze geneesmiddelen zijn in Nederland geïndiceerd voor 45 aandoeningen op ICD10 niveau⁵⁰). Bij verwante aandoeningen die in het competentiegebied van dezelfde beroepsgroep vallen, is ervoor gekozen deze samen te nemen. Een voorbeeld hiervan is artritis, waaronder zowel reumatoïde artritis als artritis psoriatica vallen. Figuur 3.2 geeft een overzicht van de aandoeningen in scope.

Tabel 3.1 Geneesmiddelen in scope MKBA

Omzet > 10 miljoen euro/jaar			
1	Ustekinumab	30	Pomalidomide
2	Trastuzumab	31	Ranibizumab
3	Tocilizumab	32	Secukinumab
4	Rituximab	33	Abirateron
5	Pertuzumab	34	Vedolizumab
6	Pembrolizumab	35	Omalizumab
7	Osimertinib	36	Mepolizumab
8	Nivolumab	37	Infliximab
9	Nusinersen	38	Factor IX
10	Lenalidomide	39	Factor VIII
11	Ipilimumab	40	Cabazitaxel
12	Eculizimab	41	Canakinumab
13	Enzalutamide	42	Carfilzomib
14	Dabrafenib	43	Aflibercept
15	Bevacizumab	44	Ruxolitinib
16	Adalimumab	45	Radium 223 RA dichloride
17	Agalsidase beta	46	Daratumumab
18	Alglucosidase alfa	47	Palbociclib
19	Bortezomib	Omzet < 10 miljoen euro / jaar	
20	Etanercept	48	Belimumab
21	Golimumab	49	Binimetinib
22	Natalizumab	50	Certolizumab
23	Pemetrexed	51	Tenofovir
24	Trametinib	52	Tlsagenlecleucel
25	Dasatinib	53	Atezolizumab
26	Dupilimumab	54	Pirfenidon
27	Abatacept	55	Pegfilgrastim
28	Ibrutinib	56	Refacto Af
29	Ocrelizumab	57	Benefix

Tabel 3.2 Aandoeningen in scope

1	Artritis	24	Longkanker
2	Ziekte van Fabry	25	Eierstokkanker
3	Borstkanker	26	Hoofd-halstumoren

⁵⁰ https://www.rivm.nl/media/volksgezondheid-en-zorg/centrum-gezondheid-en-maatschappij/ICD10TTversie_okt_2013/html/ICD-10_Resources/ICD-10_Volume_1.pdf.

4	HIV 1	27	Maag/slokdarmkanker
5	Niercelkanker	28	Urinarywegkanker
6	Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom	29	Malcula degeneratie
7	Prostaatcancer	30	Polycythaemia vera
8	Ziekte van Pompe	31	Multiple myeloom
9	Multiple sclerose	32	Chronische leukemie
10	Cytokine-release syndroom	33	Mantelcellymfoom (kwaadaardige Non-hodgkin)
11	DLBCL	34	Acute lymfatische leukemie
12	Darmkanker	35	Myelodysplastisch syndroom
13	Psoriasis	36	Myelofibrose
14	Melanoom	37	Non-hodgkinlymfoom
15	Jicht	38	Ziekte van Waldenstrom (lymfeklierkanker)
16	Systematische lupus erythematoses (SLE)	39	Klassiek Hodgkin
17	Neutropenie (agv chemo)	40	Paroxismale nachtelijke hemoglobinerie
18	Hemofilie B	41	Astma
19	Hemofilie A	42	Constitutioneel eczeem
20	Colitis ulcerosa	43	Refractair myasthenia grava
21	Ziekte van Crohn	44	Autoinflammatoire periodieke koorts syndromen
22	Idiopatische pulmonale fibrose	45	Chronische rinosinusitis
23	Neuromyelitisch optica-spectrumstoornis		

Op basis van het overzicht van registers die het Zorginstituut heeft samengesteld, zijn er momenteel 51 registers actief met betrekking tot deze 45 aandoeningen (of een subindicatie daarvan). Het gaat daarbij om uiteenlopende typen registers, variërend van onderzoeksregisters, geneesmiddelenregisters, kwaliteitsregisters en aandoeningenregisters. Sommige registers, zoals PHAROS/NKR en HemoNed beslaan diverse verwante aandoeningen die tot de competentie van één beroepsgroep worden gerekend. Voor andere aandoeningen functioneren diverse registers.

Uitgaande van het streven naar bredere aandoeningenregisters, heeft Ecorys een inschatting gemaakt van het aantal aandoeningenregisters dat in het projectalternatief (de situatie na implementatie van project RORDG) zullen functioneren om de middelen en ziekten in scope te bestrijken. Indien meerdere registers actief zijn voor dezelfde aandoening is in het projectalternatief uitgegaan van het samenvoegen van deze registers tot één aandoeningsregister. Waar één register meerdere aandoeningen beslaat, is aangenomen dat dit in het projectalternatief zo blijft. Voor aandoeningen waarvoor nog geen register bestaat, wordt in het projectalternatief uitgegaan van een nieuw op te zetten register. In totaal wordt het aantal registers in het projectalternatief daarmee gesteld op 33 aandoeningsregisters (zie tabel 3.3)

Het gaat hier nadrukkelijk om een aanname van de toekomstige situatie door de onderzoekers.

Om een indruk te krijgen van toekomstige ontwikkelingen, is gebruik gemaakt van de Horizonscan. Op basis van een groep nieuwe middelen die worden verwacht (cel- en gentherapieën) is een inschatting gemaakt van het aantal additionele aandoeningen die daarmee in beeld komen. Daaruit blijkt dat een meerderheid van veel nieuwe geneesmiddelen bedoeld is voor aandoeningen waarvoor ook nu al dure geneesmiddelen worden gebruikt. Monitoring van die middelen zal in het projectalternatief gebeuren via de aandoeningsregister. Voor deze middelen zijn daarom geen nieuwe registers nodig. Daarnaast komt een beperkt aantal additionele aandoeningen in scope (bv

(cardiovasculair, gynaecologie en stofwisselingziekten). In het overzicht van het Zorginstituut zijn geen registers voor deze aandoeningen aangetroffen. De aanname is dan ook dat hiervoor nieuwe registers moeten worden opgezet.

In de berekeningen is daarom rekening gehouden met een beperkt aantal nieuw op te zetten aandoeningsregisters in de komende jaren.

Tabel 3.3 Bestaande registers voor aandoeningen in scope en aannames registers in het projectalternatief

Nr	Bestaande registers voor aandoeningen in scope	Aandachtsgebied	Projectalternatief 1 aandoeningsregister
1	STRIVE post-marketing observational registry	Juvenile ideopatische artritis	Artritis
2	PHARMACHILD-NL registry	Juvenile ideopatische artritis	
3	METEOR database	Spondylartritis	
4	SPA-Net	Spondylartritis	
5	DQRA	Reumatoïde artritis	
6	DREAM-RA	Reumatoïde artritis	
7	DEPAR-R	Psoriasis (Artritis psoriatica)	
8	Fabry database	Ziekte van Fabry	Fabry
9	International Fabry registry	Ziekte van Fabry	
10	Shire registry	Ziekte van Fabry	
11	GGG Fabry database	Ziekte van Fabry	
12	PSCCR	Borstkanker	Borstkanker
13	SONABRE	Borstkanker	
14	Umbrella cohort	Borstkanker	
15	INFLAME	Borstkanker	
16	Landelijke database stichting HIV monitoring	HIV	HIV
17	The RESPOND outcomes study (HIV)	HIV	
18	EuroSIDA clinical and virological outcome of European patients infected with HIV	HIV	
19	Pilotregister niercelcarcinoom	Niercelkanker	Niercelkanker
20	Perception	Niercelkanker	
21	Eurotarget	Niercelkanker	
22	aHUS observational long term follow up	atypisch hemolytisch-uremisch syndroom	HUS
23	CurelHus onderzoek	atypisch hemolytisch-uremisch syndroom	
24	Capri	prostaatkanker	Prostaatkanker
25	Utrecht Prostate for Cancer Studies	prostaatkanker	
26	Nederlands Pompe register	ziekte van Pompe	Pompe register
27	The International Pompe registry	ziekte van Pompe	
28	MS-registratie (MSR)	multiple sclerose	MS register
29	European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS)	multiple sclerose	

Nr	Bestaande registers voor aandoeningen in scope	Aandachtsgebied	Projectalternatief 1 aandoeningsregister
30	Skion	Acute lymfatische leukemie	Hemato-oncologie kinderen
31	PHAROS/NKR	Acute lymfatische leukemie	Hemato-oncologie
	PHAROS/NKR	cytokine-release syndroom	-
	PHAROS/NKR	DLBCL	
32	A national study for blood-based response monitoring of b-cell lymphoma patients	DLBCL	
	PHAROS/NKR	Polycythaemia vera	
	PHAROS/NKR	Multiple myeloom	
	PHAROS/NKR	Chronische leukemie	
	PHAROS/NKR	Mantelcelymfoom (kwaadaardige Non-hodgkin)	
	PHAROS/NKR	Myelodysplastisch syndroom	
	PHAROS/NKR	Myelofibrose	
	PHAROS/NKR	Non-hodgkin lymfoom	
	PHAROS/NKR	Ziekte van Waldenstrom	
	PHAROS/NKR	Klassiek Hodgkin	
	PHAROS/NKR	Polycythaemia vera	
	PHAROS/NKR	Multiple myeloom	
	PHAROS/NKR	Chronische leukemie	
33	PLCRC	darmkanker	Darmkanker
34	A prospective colectoral liver metastasis databse with an intergrated quality assurance program	leverkanker	Leverkanker
35	DMTR	melanoom	Melanoom
36	DREAM-jicht	Jicht	Jicht
37	Dutch autoimmune registry (DAIRE)	Systematische lupus erythematodes (SLE)	Lupus
38	Dutch severe chronic neutropenia registry	Neutropenie (agv chemo)	- Onderdeel aandoeningregisters
39	SCN international registry (SCNIR)	Neutropenie (agv chemo)	
40	HemoNed	Hemofilie B	Hemofilie
	HemoNed	Hemofilie A	
41	IB-DREAM	Colitis ulcerosa	Colitis
	IB-DREAM	ziekte van Crohn	Crohn

Nr	Bestaande registers voor aandoeningen in scope	Aandachtsgebied	Projectalternatief 1 aandoeningsregister
42	IPF register	Idiopatische pulmonale fibrose	IPF
43	MS-registratie (MSR)	Neuromyelitisch optica-spectrumstoornis	Neuromyelitis optica
44	NKR/Longkanker	Longkanker	Langkanker
45	NKR/Eierstokkanker	Eierstokkanker	Eierstokkanker
46	NKR/Hoofd-halstumoren	Hoofd-halstumoren	Hoofdhals tumoren
47	NKR/Maag-slokdarmkanker	Maag-slokdarmkanker	Maag-slokdarmkanker
48	NKR/Urinewegkanker	Urinewegkanker	Urinewegkanker
49	PHN registratiestudie	Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie	PHN
50	RAPSODI	Astma	Astma
51	TREAT-NL	Constitutioneel eczeem	Eczeem
	RD5000 database: nederlands register voor ergelijke netvliesaanandoeningen	RD5000 database: nederlands register voor ergelijke netvliesaanandoeningen	Netvliesaanandoeningen
	Geen aandoeningsregister	Refractair myasthenia grava	Spierziekten
	Geen aandoeningsregister	Autoinflammatoire periodieke koorts syndromen	Periodieke koorstsyndromen
	Geen aandoeningsregister	Chronische rinusinusitis	Sinusitis
Totaal	51 bestaande registers		33 aandoeningenregister

3.5 Uitgangspunten voor de MKBA

De projectduur is gelijk aan de ontwikkelfase (de definitie, case studie- en implementatiefase) van het project (5 jaar). Echter, conform de systematiek van de MKBA dienen reeds gemaakte kosten te worden gezien als 'sunk cost' en niet mee te worden genomen. De betekent dat **in de analyse alleen de toekomstige kosten van het project (periode 2021-medio 2024) worden meegenomen.**

Het project RORDG draait om het creëren van een infrastructuur. Deze infrastructuur gaat maatschappelijke waarde genereren nadat registers conform de set afspraken zijn ingericht en gaan opereren: de gebruiksfase. **De gebruiksfase hoort daarmee eveneens tot de scope van de MKBA.**

Structurele veranderingen die optreden als gevolg van het gebruik van de infrastructuur zijn integraal onderdeel van de MKBA en worden meegenomen als effecten (kosten en baten) van het project. Het gaat dan om het aantal registers dat conform het afspraken gaat opereren. **Op basis van discussies met Zorginstituut nemen we aan dat de registers in de eerste 5 jaar na beëindiging van het project aansluiten op de gecreëerde infrastructuur.**

De zichtperiode van de MKBA is de periode waarover de effecten worden geanalyseerd. De zichtperiode omvat de ontwikkelfase (casestudiefase en implementatiefase) en gebruiksfase van het project. **Als zichtperiode voor de basisanalyse is 20 jaar genomen: de periode 2021-2040.** De periode tot medio 2024 betreft de uitvoering van het project RORDG, inclusief de afronding van de eerste vier registers conform de afspraken. De periode tot medio 2029 kenmerkt zich door het omvormen van meer registers naar de beoogde situatie, met de bijbehorende kosten en baten. In de resterende periode (tot en met 2040) wordt gerekend met structurele kosten en baten van registers die conform de afspraken functioneren.

In een gevoeligheidsanalyse wordt gezien wat het effect is op de resultaten voor andere zichtperiodes, zoals 15 jaar of een langere periode dan 20 jaar.

De analyse is uitgevoerd in prijzen van 2020 en zijn uitgedrukt in factorkosten (d.w.z. exclusief btw). De reden hiervoor is dat veel van de basisgegevens voor deze analyse betrekking hebben op kosten waarover geen btw plicht geldt.

De contante waarde van baten en kosten is berekend voor het jaar 2021. Voor de bepaling van de contante waarde is de sinds 1 januari 2021 geldende discontovoet van 2,25% gehanteerd.⁵¹ Dit houdt in dat toekomstige baten en kosten zijn teruggerekend naar hun waarde in 2021, gebruik makend van een discontovoet van 2,25%.⁵²

Voor de berekening van de baten is onder meer gebruik gemaakt van de uitgaven aan dure geneesmiddelen in Nederland. Deze bedroegen € 2,268 miljard in 2018.⁵³ Verondersteld is dat deze in het nulalternatief een jaarlijkse reële groei laten zien van 6,5% (in constante prijzen). Dit is

⁵¹ Zie Rapport Werkgroep Discontovoet 2020, te vinden op:

<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/11/10/rapport-werkgroep-discontovoet-2020>.

⁵² De discontovoet geeft de tijdsvoorkeur weer van economische actoren. Dit houdt in dat actoren de voorkeur geven aan een bate die dit jaar optreedt dan een even grote bate die pas volgend jaar optreedt. In regeltechnische termen betekent dit dat een bate ad € 1 miljoen die in 2022 optreedt, in 2021 een waarde vertegenwoordigd van € 1 miljoen / 1,0225 = € 977.995. Eenzelfde bate in 2023 is in 2021 € 1 miljoen / 1,0225² = € 956.474 waard.

⁵³ Zie NZA, Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020, te vinden op:

https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/, geraadpleegd januari 2021.

iets lager dan de groei die in het recente verleden is gerealiseerd.⁵⁴ De reden voor een iets meer conservatieve aanname is dat de prognoseperiode relatief lang is. In de gevoeligheidsanalyse is onderzocht wat de invloed van een lagere groei is op de uitkomsten van de analyse.

⁵⁴ Ibid., de gemiddelde groei in de periode 2012-2018 in nominale termen bedroeg 8,5% per jaar (lopende prijzen). Gecorrigeerd voor inflatie komt dit overeen met een groei in reële termen van 7,3% per jaar (vaste prijzen).

4 Case studies

4.1 Intro

Voor deze studie zijn drie case studies uitgevoerd om inzicht te krijgen in de potentiële baten die registers kunnen genereren als zij voldoen aan de voorwaarden die onder projectalternatief gaan gelden. Voor de case studies zijn registers van een oncologische, een chronische en een zeldzame aandoening gezocht die een goede reputatie hebben, al meerdere jaren functioneren, een representatief deel van patiëntenpopulatie includeren en data uit meerdere ziekenhuizen verzamelen.

In dit hoofdstuk wordt een korte beschrijving gegeven van achtergrond van de register, betrokkenheid van de beroepsgroep bij het register en activiteiten die met behulp van het register worden ontplooid. Om een beeld te krijgen van de effecten van het register op het gebruik van dure geneesmiddelen, is gekeken naar het aantal studies over dure geneesmiddelen dat met behulp van registerdata is uitgevoerd. Tenslotte is nagegaan welke van deze studies zijn gebruikt in de behandelrichtlijnen voor de betreffende aandoening. Voor die studies is berekend wat de financiële effecten zijn van het aangepaste gebruik van geneesmiddelen zoals aanbevolen in de richtlijn.

4.2 Case study 1: Hemato-oncologie

4.2.1 Hemato-oncologie

Hemato-oncologie houdt zich bezig met de zorg rond kwaadaardige aandoeningen van het bloed, beenmerg en lymfklieren. Hieronder vallen bijvoorbeeld leukemie, non-Hodgkin lymfoom en multipel myeloom (ziekte van Kahler). Hematologische kankersoorten zijn de 5^e meest voorkomende vorm van kanker in Nederland bij zowel mannen als vrouwen, Jaarlijks komen er zo'n 9.700 nieuwe patiënten bij (cijfers 2016). Dat is meer dan een verdubbeling ten opzichte van 1989 (incidentie 4200). Bijna de helft van alle patiënten is 70 jaar of ouder. Gezien de vergrijzing wordt een verdere stijging van de incidentie verwacht in de komende jaren. Met uitzondering van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en multipel myeloom (MM) gaat het bij hematologische kankersoorten om zeldzame ziekten (minder dan 6 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners per jaar)⁵⁵.

4.2.2 Het PHAROS/NKR register

Vanouds worden epidemiologische gegevens over kanker in Nederland geregistreerd in de Nederlandse Kanker Registratie (NKR). Het betreft met name data over incidentie, stadium, primaire behandeling en overleving van alle kwaadaardige nieuwvormingen in Nederland. In 2009 werd, aanvullend op de NKR, de Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS) gestart om meer informatie over de geleverde zorg in kaart te brengen. Aanleiding was de behoefte aan meer gedetailleerde dataverzameling rond diagnostische profilering, risico profilering en therapeutische strategieën om te toetsen op richtlijn adherentie en om de therapeutische waarde en de kosteneffectiviteit van nieuwe, veelal dure, geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk te evalueren. Gegevens uit 'real world' registraties werden onmisbaar geacht om een realistisch beeld voor de hele patiëntenpopulatie te krijgen, die aanzienlijk kan verschillen

⁵⁵ IKNL. 17 april 2019. Hemato-oncologie in Nederland: cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie. <https://www.iknl.nl/nieuws/2019/hemato-oncologie-in-nederland-cijfers-uit-de-neder>.

van de specifiek omschreven patiëntengroepen die deelnemen aan RCT's. PHAROS startte in 4 regio's (Noord- en Zuid-Holland, Zeeland en Noord-Brabant).

Sinds 1 januari 2014 wordt voor heel Nederland specifieke informatie over diagnostiek en behandeling verzameld voor alle hematologische maligniteiten. Bij de uitbreiding naar landelijke dekking is gekozen voor een minder uitgebreid item set rond diagnostiek, behandeling en uitkomsten waarbij het belang van naleving van richtlijnen voorop stond. Uitgebreide informatie om doelmatigheid van geneesmiddelen te testen valt hier niet onder. Diverse werkgroepen van de stichting Hemato-oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), de wetenschappelijke vereniging van hematologen, stelden hiervoor aanvullende itemsets vast. Het PHAROS/NKR register wil met wetenschappelijke output blijvend bijdragen aan de discussie over en verbetering van de kwaliteit van de hemato-oncologische zorg in Nederland⁵⁶. De Nederlandse Vereniging van Hematologie (NVvH), HOVON en het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA) zijn vertegenwoordigd in het bestuur van het hemato-oncologieregister van de NKR. Het bestuur laat zich adviseren door patiëntenorganisatie Hematon.

Data en doelgroepen

Het NKR heeft een dekking van meer dan 95% van alle kankerpatiënten in Nederland⁵⁷. Daarmee zijn ook het hemato-oncologie register vrijwel alle betreffende patiënten geïnccludeerd, ongeacht gebruik van dure geneesmiddelen. Verzameling van gegevens vindt plaats onder het reglement van de NKR, dat anonimiteit van patiënten en behandelaars waarborgt. Hiervoor heeft IKNL met alle Nederlandse ziekenhuizen een contract afgesloten. De belangrijkste signaleringsbronnen van de NKR zijn het Pathologische Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en de Landelijk Basisregistratie Zorg (LBZ). Bevoegde IKNL-medewerkers verzamelen aanvullend gegevens uit medische dossiers in ziekenhuizen en registreren deze in de NKR. Daarmee is kwaliteit van informatie gewaarborgd. Belangrijkste doelgroepen van het register zijn beroepsgroep, patiënten, ziekenhuizen en overheid⁵⁸.

De gegevens in de NKR worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Hiervoor heeft het IKNL zelf een aantal deskundigen in dienst. Externen kunnen een verzoek voor gegevenslevering indienen dat wordt beoordeeld door de Commissie van Toezicht van de NKR en HOVON.

Financiering

PHAROS is in 2009 gestart als een samenwerkingsverband van de Stichting HOVON, het IKNL en het 'Institute for Medical Technology Assessment' (iMTA), met financiële steun van ZonMw en verschillende grote farmaceutische bedrijven. Het hemato-oncologie register is ondergebracht bij het IKNL (dat grotendeels is gefinancierd door middel van een instellingssubsidie).

Relatie met behandelpraktijk

Zoals genoemd, heeft de beroepsgroep bij de vormgeving van het PHAROS/NKR register een belangrijke rol voor ogen gehad voor het verbeteren van de naleving van richtlijnen. Op basis van de registerdata worden regio- en landelijke rapportages uitgebracht door PHAROS/NKR. Regiorapportages presenteren data over verschillende hematologische maligniteiten, behandeling en uitkomsten voor de regio, waarbij ziekenhuizen onderling en de regio met het landelijk gemiddelde worden vergeleken. Ziekenhuizen in de regio worden gestimuleerd met elkaar in

⁵⁶ Dinmohamed AG, PC Huijgens, M. Brink, EFM. Posthuma, CA. Uyl-de Groot, NMA Blijlevens, JJ. Cornelissen, O Visser (2017). Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie: verleden, heden en toekomst. NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:55-63.

⁵⁷ Schouten LJ et al. 1993. Completeness of Cancer Registration in Limburg, The Netherlands. Int J Epidemiol 1993;22(3): 369-76.

⁵⁸ Idem.

gesprek te gaan over verschillen en overeenkomsten in dagelijkse zorgpraktijk. In 2018 werd voor het eerst landelijke dekking van dergelijke regiobesprekingen bereikt⁵⁹. Sinds 2017 wordt jaarlijks een landelijke rapportage uitgebracht. Het doel van deze rapportages is om landelijk inzicht te verschaffen in geleverde zorg en behandeluitkomsten, en zo bij te dragen aan verdere verbetering van de kwaliteit van diagnostiek en behandeling van deze kanker-in de dagelijkse praktijk. In eerste instantie is gekozen voor rapportages over diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en multiple myeloom (MM) omdat dit de meest voorkomende hematologische kankersoorten zijn. Rapportages over andere hematologische maligniteiten zullen mettertijd volgen.⁶⁰

Resultaten

Vanaf 2012 zijn tientallen wetenschappelijke publicaties verschenen op basis van gegevens uit PHAROS/NKR. Naast beschrijvende publicaties van epidemiologische aard betreft het wetenschappelijke onderzoeken over 'real-life' effecten van medicatie. In diverse studies worden de werkelijke kosten en gezondheidswinst van behandelingen⁶¹, vergelijking van behandelmethoden, -kosten en gezondheidswinst in de praktijk en vergelijking met RCT resultaten⁶², ontwikkeling van medicatiegebruik en gezondheidseffecten in de praktijk⁶³, optimale combinaties van geneesmiddelen en kosteneffectiviteit bij verschillende leeftijdscohorten⁶⁴, ruimte voor verbetering van diagnostiek en behandeling van patiënten met dure medicatie in de behandelpraktijk⁶⁵, nieuwe bijwerkingen of contra-indicaties bij dure medicatie⁶⁶ beschreven op basis van informatie uit de Nederlandse behandelpraktijk.

4.2.3 Effecten op optimalisering gebruik dure geneesmiddelen

De studies die op basis van het PHAROS/NKR register zijn uitgevoerd, geven vrijwel allemaal aanbevelingen hoe de kwaliteit van zorg kan verbeteren. Diverse studies tonen aan dat dure

⁵⁹ CH Korf-van Vliet, M Brink, JJ. Cornelissen, NMA. Blijlevens.. AG. Dinmohamed. (2018) Regiorapportages: wat, hoe en waarom? NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:229-32.

⁶⁰ Dinmohamed AG, PC. Huijgens, M. Brink, EFM Posthuma, JJ Cornelissen, NMA. Blijlevens. (2018) Landelijke rapporten hemato-oncologie: van inzicht naar actie. NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:348-53.

⁶¹ Blommestein, H. M., Issa, D. E., Pompen, M., Ten Hoor, G., Hogendoorn, M., Joosten, P.,... & Uyl-de Groot, C. A. (2014). Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *European Journal of Haematology*, 92(5), 398-406.

⁶² Dinmohamed, A. G., van Norden, Y., Visser, O., Posthuma, E. F. M., Huijgens, P. C., Sonneveld, P.,... & Jongen-Lavrencic, M. (2015). Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia*, 29(12), 2449-2451; Dinmohamed, A. G., Posthuma, E. F., Visser, O., Kater, A. P., Raymakers, R. A., & Doorduijn, J. K. (2018). Relative survival reaches a plateau in hairy cell leukemia: a population-based analysis in The Netherlands. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(12), 1380-1383; Kersting, S., Neppelenbroek, S. I., Visser, H. P., van Gelder, M., Levin, M. D., Mous, R.,... & Kater, A. P. (2018). Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the Netherlands. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18(1), 52-57; Issa DE, Wondergem M, Blommestein J, Lugtenburg PJ, Visser O, Zweegman S, Chamuleau MED. Population-based study on different regimens of R-CHOP in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands supports the use of 6 cycles of R-CHOP21. *EHA 2019; Jun 14, 2019; 266095*.

⁶³ Thielen, N., Visser, O., Ossenkoppele, G., & Janssen, J. (2016). Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population-based study on incidence, treatment, and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. *European Journal of Haematology*, 97(2), 145-154.

⁶⁴ Blommestein, H. M., Verelst, S. G., de Groot, S., Huijgens, P. C., Sonneveld, P., & Uyl-de Groot, C. A. (2016). A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *European journal of haematology*, 96(2), 198-208.

⁶⁵ Geelen, Inge, Noortje Thielen, Jeroen janssen, Mels Hoogendoorn, Tjanja Roosma, Sten Willemsen, Peter Valk, Otto Visser, Jan Cornelissen, Peter Westerweel (2017) Impact of hospital experience on the quality of tyrosine kinase inhibitor response monitoring and consequence for CML patient survival; "Avinash G. Dinmohamed, b, c, Otto Visser, Eduardus F.M. Posthuma, Peter C. Huijgens, g, Pieter Sonneveld, Arjan A. van de Loosdrecht, 1, Mojca Jongen-Lavrencica, 2017. 1MDS classification is improving in an era of the WHO 2016 criteria of MDS: A population-based analysis among 9159 MDS patients diagnosed in the Netherlands. *Cancer Epidemiology* 50 (2017) 137-140.

⁶⁶ Dinnessen, M. A., van der Poel, M. W., Tonino, S. H., Visser, O., Blijlevens, N. M., de Jong, D.,... & Dinmohamed, A. G. (2020). Stage-specific trends in primary therapy and survival in follicular lymphoma: a nationwide population-based analysis in the Netherlands, 1989-2016. *Leukemia*, 1-13; Van der Straten et al (2020) The effectiveness of ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide, population-based study in the Netherlands. *British Journal of Haematology*, 2020, 188, e80-e112.

geneesmiddelen onder de werkelijke patiëntenpopulatie of specifieke leeftijdscohorten lagere resultaten geven dan in de RCT. Zijzelf verbinden daaraan aanbevelingen voor optimalisering van gebruik vanuit het welzijn van de patiënt. De beroepsgroep trekt geen conclusies met betrekking tot kosteneffectiviteit, maar legt de verantwoordelijkheid daarvoor bij beleidsmakers. Zo concluderen Blommestein et al (2014) naar aanleiding van hun bevinding dat de effectiviteit van Rituximab verschilde onder de werkelijke populatie en RCT populatie praktijk: *we recommend healthcare decision-makers to recognise the importance of calculating several cost-effectiveness scenarios*.⁶⁷.

Het is niet eenvoudig te achterhalen of in hoeverre de aanbevelingen met betrekking tot optimalisering van gebruik van geneesmiddelen een weerslag hebben op de behandelpraktijk in Nederland. Een aantal studies heeft echter (mede) geleid tot aanpassing van behandelrichtlijnen. In die gevallen zijn de resultaten deel gaan uitmaken van de standaard van zorg en is aannemelijk dat zij in de praktijk tot veranderingen hebben geleid.

Een voorbeeld daarvan is de introductie van het gebruik van de *frailty score* bij toepassing van inductie therapie bij patiënten met multiple myeloom van 70 jaar of ouder die in de richtlijn wordt geadviseerd gezien de prognostische waarde met betrekking tot therapie-gerelateerde toxiciteit en algehele overleving. Dit kan leiden tot aanpassing van dan wel additionele ondersteuning tijdens de therapie. De financiële effecten hiervan zijn moeilijk in te schatten omdat het zowel tot hogere (additionele ondersteuning) als lagere zorgkosten (aanpassing therapie) kan leiden. Het is wel aannemelijk dat de gezondheidswinst met deze maatregel is toegenomen.

Een andere studie op basis van het PHAROS/NKR register onderzocht welke resultaten in Nederland zijn behaald met behandeling van verschillende toedieningsregimes van R-CHOP. Daarmee kon worden aangetoond dat een reductie van 8 naar 6 cycli R-CHOP21 bij oudere patiënten met DLBCL tot hogere overleving en minder toxiciteit leidt. Hiervoor bestonden al aanwijzingen in de praktijk en uit internationale onderzoeken; het register was een handzaam instrument om dit te verifiëren voor de Nederlandse praktijk. In de (concept) richtlijn DLBCL is de aangepaste dosering overgenomen, met verwijzing naar de PHAROS/NKR studie. De kostenbesparing die hieruit voortvloeit is, uitgaande van de lagere uitgaven aan medicatie (zonder rekening te houden met eventuele besparing op zorgkosten die mogelijk optreden bij de hogere toxiciteit bij 8 cycli R-CHOP) naar schatting 1 procent van de totale uitgaven aan oncolytics.

4.3 Case study 2: Cystic Fibrosis

4.3.1 Cystic Fibrosis

Cystic Fibrosis (CF) of taaislijmziekte is een erfelijke en chronische aandoening waarbij de klieren in het lichaam mucus (slijm) produceren dat te taai en geconcentreerd is⁶⁸. Hierdoor kunnen belangrijke afvoerkanalen en doorgangen in het lichaam verstopt raken, zoals de luchtwegen en spijsverteringsorganen (alveesklier, darm en lever). Dit kan leiden tot chronische longinfectie en voedingsstoornissen⁶⁹. CF is een zeldzame ziekte: in Nederland is de incidentie ca 1:5000 geborenen, wat overeenkomt met ongeveer 30 kinderen per jaar. Nederland telt naar schatting 1500 mensen met CF en zo'n 100 mensen met CF-gerelateerde ziekten. De afgelopen jaren is er steeds meer mogelijk geworden om de symptomen van CF te bestrijden en het ziekteproces te vertragen. Waar vroeger de meeste kinderen overleden aan CF, bestaat tegenwoordig meer dan

⁶⁷ Blommestein, H. M., Issa, D. E., Pompen, M., Ten Hoor, G., Hogendoorn, M., Joosten, P.,... & Uyl-de Groot, C. A. (2014). Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *European Journal of Haematology*, 92(5), 398-406.

⁶⁸ <https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/ziektes/cystic-fibrosis>.

⁶⁹ RIVM. Cystic Fibrosis. <https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/ziektes/cystic-fibrosis>.

de helft van de CF populatie uit volwassenen⁷⁰. De levensverwachting is ongeveer 45 tot 50 jaar voor mensen met CF in Nederland en omliggende landen⁷¹.

4.3.2 Cystic Fibrosis Registratie

Het Nederlandse CF register is in 2009 opgericht en sindsdien beheerd door de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS), een expertise instituut dat werkt vanuit het patiënten perspectief.

Data en doelgroepen

Het register verzamelt gegevens van 1516 mensen met CF die zorg ontvangen in de zeven Nederlandse ziekenhuizen die zijn gespecialiseerd in CF. Naast demografische gegevens wordt data verzameld over comorbiditeit, het gebruik van medicatie en gezondheidsuitkomsten. De NCFS betaalt ziekenhuizen voor de aanlevering van data. De gegevens in de registratie worden gebruikt voor informatie aan patiënten en hun ouders, feedback aan beroepsgroepen om de kwaliteit van de zorg te verbeteren en voor onderzoekers die wetenschappelijke studies verrichten naar CF in Nederland en Europa.⁷² Op deze manier wil het NCFS met het CF register bijdragen aan de ontwikkeling van kennis en innovatie rond CF. Voor het Zorginstituut levert de NCFS overzichten van patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor off-label behandelingen.

Voor grootschalig wetenschappelijk onderzoek, stuurt het NCFS elk jaar een aantal gegevens van de Nederlandse registratie naar de Europese Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). In de Europese database zijn gegevens opgenomen van meer dan 49.000 mensen uit 38 landen. Ook maakt het Nederlands CF register gebruik van de ECFSPR software.

Financiering

Een belangrijk deel van de inkomsten van het NCFS is afkomstig van giften en donaties en van acties die door derden worden georganiseerd, ook werken veel mensen voor de NCFS als vrijwilliger. Op de begroting van 2020 staat dat de totale baten 1,577,500 euro bedragen, waarvan 40% komt van particulieren, 16% van subsidies van overheden en 30% van andere organisaties zonder winststreven. De totale lasten bedragen 1,568,000, waarvan 84% besteed aan de geformuleerde doelstellingen, 9% aan de werving van baten en 7% aan beheer en administratie.⁷³ Onder de lasten valt de financiering die CF-centra ontvangen van het NCFS om gegevens aan te leveren.

Relatie met de behandelpraktijk

De NCFS heeft mensen in dienst om de registerdata te analyseren en terug te koppelen naar de beroepsgroep. De NCFS organiseert tweemaal per jaar een bijeenkomst met behandelaren uit de zeven CF-centra. Daar wordt van gedachten gewisseld over bijwerkingen van medicijnen, het toevoegen van parameters aan het register indien nieuwe medicatie op de markt komt en over aanpassingen in de richtlijnen. Ook worden behandelwijzen en gezondheidsuitkomsten van de CF-centra onderling vergeleken aan de hand van spiegelinformatie om de praktijkvariatie te verminderen. In totaal worden 125 parameters vergeleken. De NCFS heeft de regie over de spiegelbijeenkomsten om verschillen bespreekbaar te maken. Dit is een belangrijk mechanisme om te leren en verbeteren in de behandelpraktijk. Een andere belangrijke activiteit die de NCFS samen met de beroepsgroep uitvoert is het ontwikkelen van start- en stopcriteria. Behandelaren uit alle CF-centra komen onder leiding van het NCFS jaarlijks samen om over start en stopcriteria te rapporteren en deze aan te passen op basis van de ervaringen die in de praktijk zijn opgedaan. Het

⁷⁰ NCFS (2019) Dutch Cystic Fibrosis Registry - Annual report on 2018.

⁷¹ <https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/cf-de-basis/>.

⁷² <https://ncfs.nl/onderzoek-naar-taaislijmziekte/cf-registratie/>.

⁷³ Jaarrekening NCFS 2019.

register is daarbij een belangrijk hulpmiddel. Doel is om de medische effectiviteit en doelmatigheid van geneesmiddelengebruik te optimaliseren. Bij weesgeneesmiddelen is dit van groot belang omdat de informatie over effectiviteit en veiligheid bij toelating vaak minder uitgebreid is dan bij aandoeningen met een grotere patiëntenpopulatie (zie hoofdstuk 2).

In 2019 is het Nederlands CF Trial Consortium opgericht. Hierin is vastgelegd dat alle CF-centra in Nederland samenwerken als er een klinische studie gestart wordt. Bijvoorbeeld door mensen allemaal in een paar centra te begeleiden indien het gaat om een klinische studie met een kleine doelgroep. Daarnaast kunnen farmaceuten gemakkelijk bij één centraal punt aankloppen als ze in Nederland een studie willen starten.

Resultaten

Via het Nederlandse CF registratie wordt veel wetenschappelijk onderzoek gedaan. Al het onderzoek via NCFS heeft als doel om therapie op maat te leveren voor mensen met CF. Het NCFS financiert zelf veel onderzoeken en heeft een eigen onderzoeksprogramma: HIT CF 2.0. Daarnaast krijgt het NCFS jaarlijks gemiddeld acht aanvragen voor data vanuit Nederland en gemiddeld tien aanvragen vanuit het Europese Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Dit betreft wetenschappelijke aanvragen, vragen over zorggebruik en data voor farmaco-economische dossiers. Het Europese onderzoeksprogramma HIT CF Europe is gericht op het vinden van nieuwe medicijnen voor CF-patiënten met een erg zeldzame mutatie.

4.3.3 Effecten op optimalisering gebruik dure geneesmiddelen

In de loop der jaren hebben CF registries in Nederland, de EU en de VS bijgedragen aan sterk verbeterde inzichten in de ziekte en de ontwikkeling van geneesmiddelen. De toegang tot nieuwe geneesmiddelen heeft geresulteerd in aanzienlijke gezondheidswinst: de levensverwachting van mensen met CF is fors gestegen⁷⁴.

Studies op basis van CF-registraties zijn gericht op het toetsen van de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen. Dat kan ook leiden tot een toename van gebruik door verruiming van de indicatie. Een voorbeeld daarvan zijn de studies die op basis van CF-registratiegegevens aantonen dat CFTR-modulatorbehandelingen voor een grotere populatie (dan getest in de RCT's) effectief zijn (Stephenson et al. 2016, Higgins et al. 2020, Volkova et al. 2020, Bessonova et al. 2018). Deze nieuwe inzichten rond "mini-darmpjes" die kunnen aantonen dat behandeling met een CFTR-modulator effectief is voor een bredere groep patiënten, wordt beschreven in de kwaliteitsstandaard CF zorg 2012-2021.

De ontwikkeling van start- en stopcriteria voor dure geneesmiddelen is gericht op doelmatigheid in het gebruik van deze middelen. Het is aannemelijk dat dit leidt tot besparingen op geneesmiddelen. In interviews en de validatiesessie is dat ook bevestigd. Publicaties waarin de resultaten van de ontwikkeling van start- en stopcriteria worden beschreven zijn echter niet gevonden. Ook de kwaliteitsstandaard CF zorg worden aanpassingen in gebruik op basis van nieuwe start- en stopcriteria niet beschreven. In het kader van deze case study is het derhalve niet mogelijk om de besparingen te kwantificeren.

4.4 Case study 3: DREAM register Reumatoïde Artritis

4.4.1 Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is één van de meest voorkomende vormen van ontstekingsreuma. Bij reumatoïde artritis (RA) ontstaan gewrichtsontstekingen. Het is een auto-immuunziekte. RA kan

⁷⁴ NCFS (2019) Dutch Cystic Fibrosis Registry - Annual report on 2018.

sluipend beginnen of plotseling ontstaan. Het is een chronische aandoening en verloopt wisselend: perioden waarin patiënten (veel) last hebben van gewrichtsontstekingen wisselen af met perioden waarin patiënten weinig of geen last ervaren. Reumatoïde artritis komt op alle leeftijden voor, vaker bij vrouwen dan bij mannen⁷⁵. In 2019 waren er naar schatting 259.300 mensen met de diagnose reumatoïde artritis (RA) bekend bij de huisarts. Het aantal nieuwe gevallen (incidentie) in 2019 bedroeg 12.100. De incidentie van RA neemt af en is in de periode 2011 – 2019 gehalveerd⁷⁶. In 2019 stonden ca 67.000 patiënten onder behandeling van een specialist (reumatoloog), ofwel ca 1 op de vier patiënten⁷⁷. Dit deel van de patiëntenpopulatie maakt gebruik van dure geneesmiddelen.

4.4.2 DREAM-RA register

Het DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) register is in 2003 opgericht door enkele Twentse ziekenhuizen in samenwerking met de Technische Universiteit Twente voor het monitoren en evalueren van de effectiviteit en doelmatigheid van het gebruik van biologicals bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) in de dagelijkse praktijk. In de loop der jaren nam het aantal deelnemende ziekenhuizen toe en werden nieuwe specifieke cohorten toegevoegd. Sinds 2015 heeft DREAM naast Reumatoïde artritis (RA) ook registers opgericht Spondylarthritis (SpA), Inflammatory bowel disease (IBD) en Jicht. Alle DREAM registers vallen onder de Vereniging DREAM, waarvan elk ziekenhuis dat meewerkt aan een register, lid is.⁷⁸

Het doel van DREAM is om de kwaliteit en doelmatigheid van zorg te verbeteren en wetenschappelijk onderzoek te stimuleren. De onderzoeksresultaten zijn bedoeld om kennis en vaardigheden te verbeteren en protocollen en richtlijnen te ontwikkelen en implementeren. De data verzameld in het DREAM-RA register hebben geresulteerd in tenminste 78 publicaties in wetenschappelijke tijdschriften in de periode 2007 - 2020⁷⁹. Naast onderzoek naar effecten van verschillende medicatietherapieën gaat het ook om de ontwikkeling van uitkomstmaten, waaronder instrumenten voor zelfrapportage door patiënten (PROMs).

⁷⁵ (<https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/ziekte/reumatoide-artritis>).

⁷⁶ RIVM. 2019. Reumatoïde Artritis (RA). Cijfers & Context. Huidige situatie Info website <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/reumato%C3%AFde-artritis-ra/cijfers-context/huidige-situatie#!node-prevalentie-reumato%C3%AFde-artritis-huisartsenpraktijk>.

⁷⁷ NVR. Optimale behandelstrategie bij reumatoïde artritis. Bijlage" Budget Impact Analyse (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/reumato_de_artritis_ra/optimale_behandelstrategie_bij_reumatoide_artritis.html).

⁷⁸ <http://www.dreamregistry.nl/nl/evolution>.

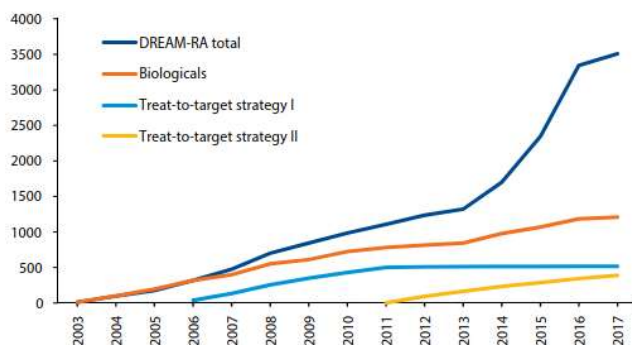
⁷⁹ <http://www.dreamregistry.nl/en/publications-and-documents/scientific-publications/>.

Figuur 4.1 Ontstaansgeschiedenis DREAM



Bron: Dreamregistry.nl.

Figuur 4.2 Cumulatieve inclusie van patiënten in het DREAM-RA register tot oktober 2017



Bron: DREAM Transparantie en Doelmatigheid rapport 2017.

Het DREAM RA register bevat demografische en klinische gegevens van patiënten, evenals patiënt-gerapporteerde data. Alle verzamelde data worden verzameld met een systeem ontwikkeld door Transparency in Healthcare (TiH), een spin-off van de Universiteit Twente (een van de oprichters van DREAM). Het systeem verzamelt data van vragenlijsten, labresultaten en klinische data zonder overbodige handelingen. De data faciliteert vergelijking tussen ziekenhuizen, en wetenschappelijk onderzoek naar de kwaliteit en doelmatigheid van de Nederlandse gezondheidszorg.⁸⁰

Om de kwaliteit en betrouwbaarheid van de geregistreerde gegevens te bewaken, worden artsen en verpleegkundigen regelmatig getraind. Jaarlijks vindt er een audit plaats van elk ziekenhuis dat deelneemt aan DREAM. Er wordt gekeken naar aantallen patiënten die ingevoerd zijn ten opzichte van de totale populatie van dat centrum, en naar de kwaliteit van data-invoer door een steekproef van 10 personen te checken met brondocument/medische status.

⁸⁰ <http://www.dreamregistry.nl/nl/kwaliteitsmanagement-systeem>.

Artsen en patiënten zijn belangrijke doelgroepen van DREAM-RA. De onderzoeksresultaten op basis van DREAM data zijn bedoeld om kennis en vaardigheden te verbeteren en protocollen en richtlijnen te ontwikkelen en implementeren, en valide uitkomstmaten vanuit patiëntperspectief te ontwikkelen. Daarnaast beoogt het register door middel van transparantie inzake doelmatigheid en praktijkvariatie ook zorgverzekeraar, overheid en ziekenhuis te bedienen.

Financiering

Een jaarrekening van de Stichting DREAM is niet beschikbaar (KvK, 2020). Op de website wordt melding gemaakt van 13 farmaceutische bedrijven die DREAM sponsoren, 9 samenwerkende partners (DICA, Patiëntenfederatie Nederland, ZonMw, Reumafonds, VIG, ICHOM, TiH, University of Twente, bijwerkingencentrum Lareb) en de samenwerkende ziekenhuizen.

Relatie met behandelpraktijk

Alle patiënten die zijn geïnccludeerd in DREAM kunnen online worden gemonitord. Zo kan naleving van richtlijnen worden gevolgd en zijn kwaliteitsindicatoren, zoals het percentage patiënten dat in remissie is, online als spiegelinformatie beschikbaar voor deelnemende centra. Een centrum kan zichzelf zo vergelijken met andere DREAM centra. Ook worden de bevindingen van de audits en spiegelinformatie jaarlijks besproken met alle deelnemende centra.

DREAM ziet samenwerking als belangrijkste kracht om tot verbeteringen in de praktijk te komen. Het organiseert regelmatig evenementen om samen te werken, ervaringen te delen, benchmark informatie beschikbaar te stellen en onderzoeksresultaten te presenteren. Ieder DREAM team en hun adviesorgaan (de verpleegkundigen) komt vier keer per jaar bij elkaar. Tenslotte organiseert DREAM landelijke symposia over kwaliteit en doelmatigheid in de zorg voor veelvoorkomende chronische aandoeningen. Dit symposium richt zich op klinici, onderzoekers, beleidsmakers en sponsors. Gedurende dit symposium wordt ook het jaarlijkse Transparantie en Doelmatigheid rapport gepresenteerd. Het laatste symposium werd gehouden in 2017, in samenwerking met ReumaZorg Nederland.

Resultaten

Vanaf 2007 zijn tientallen studies gepubliceerd op basis van het DREAM RA register⁸¹. Daaronder zijn veel onderzoeken over nieuwe geneesmiddelen (TNF alfa remmers, JAK) en therapieën (Treat to Target -T2T). Bij T2T wordt ernaar gestreefd om bij patiënten met RA zo snel mogelijk, uiterlijk binnen 6 maanden, remissie te bereiken. Dat beperkt de schade die de ziekte aanricht en levert langdurige gezondheidswinst op. De T2T therapie gaat uit van een 'tight control' behandeling waarbij patiënten strikt worden gevolgd en behandeling wordt geïntensiveerd als het gewenste resultaat uitblijft. DREAM ziekenhuizen hebben achtereenvolgens onderzocht in hoeverre T2T met monotherapie en met combinatietherapie tot snelle remissie kan leiden. In deze behandeltherapie worden biologicals (bDMARDs) ingezet als conventionele ziekteremmers (csDMARDs) op korte termijn het gewenste resultaat geven. Het aandeel patiënten bij wie na 1 jaar remissie was bereikt aanzienlijk hoger bij T2T met monotherapie (55%) dan bij 'usual care' (30%)⁸².

De resultaten met T2T combinatietherapie bleken superieur aan die van monotherapie, met een hoger aandeel patiënten bij wie tenminste eenmaal remissie was bereikt (77% vs 72%) en een

⁸¹ Zie <http://www.dreamregistry.nl/nl/publicaties-en-documenten/wetenschappelijke-artikelen>.

⁸² Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Broeder AA Den, et al. A Tight Control Treatment Strategy Aiming for Remission in Early Rheumatoid Arthritis Is More Effective than Usual Care Treatment in Daily Clinical Practice: A Study of Two Cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):845-50.

kortere periode tot eerste remissie⁸³. Daarnaast hebben 40 ziekenhuizen in DREAM-verband samengewerkt in een onderzoek naar de mogelijkheid om biologicals te stoppen bij patiënten die in stabiele remissie zijn, de POEET studie (Potential Optimization of Expediency & Effectiveness of TNF blokkers). Deze studie (2011-2016) was een initiatief van het ministerie van VWS en de Nederlandse Vereniging van Reumatologen (NVR) en is gefinancierd met een subsidie van ZonMw. De resultaten laten zien dat het stoppen van deze kostbare medicatie bij een deel van de patiënten verantwoord en veilig is, mits dit onder zorgvuldige monitoring en begeleiding geschiedt en de medicatie snel wordt hervat bij een opvlamming⁸⁴. Uit doelmatigheid studies komt naar voren dat behandeltherapieën waarmee snellere remissie wordt bereikt, op de korte termijn leiden tot hogere zorgkosten door snellere inzet van biologicals. Op de langere termijn (3 tot 5 jaar) blijken deze therapieën kosteneffectief omdat zorgkosten lager zijn en meer gezondheidswinst wordt bereikt^{85, 86, 87}.

Ook zijn diverse DREAM studies uitgevoerd die betrekking hebben op (kosten)effectiviteit van geneesmiddelen. Kievit et al (2009) laten zien dat de therapeutische effectiviteit van biologicals in de zorgpraktijk lager uitvallen dan in RCTs, omdat de populatie anders is samengesteld⁸⁸. Andere studies betreffen het verschil in kosteneffectiviteit aan tussen diverse biologicals⁸⁹, gebrekkige effectiviteit van dosisverhoging bij patiënten die niet (voldoende) responderen op biologicals⁹⁰, de interactie tussen statinen en biologicals⁹¹ en voorspellende factoren voor bijwerkingen van medicijnen⁹².

-
- ⁸³ Steunebrink LMM, Versteeg GA, Vonkeman HE, ten Klooster PM, Kuper HH, Zijlstra TR, et al. Initial combination therapy versus step-up therapy in treatment to the target of remission in daily clinical practice in early rheumatoid arthritis patients: results from the DREAM registry. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):60.
- ⁸⁴ Tran-Duy A, Ghiti Moghadam M, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Boonen A, Clarke P, et al. An Economic Evaluation of Stopping versus Continuing TNF-Inhibitor Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or Low Disease Activity: results from the POET randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(10):1557-1564.
- ⁸⁵ Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, van der Laar MA, Adang EMM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1320-30.
- ⁸⁶ ten Klooster PM, Oude Voshaar MAH, Fakhouri W, de la Torre I, Nicolay C, van de Laar MAFJ. Long-term clinical, functional, and cost outcomes for early rheumatoid arthritis patients who did or did not achieve early remission in a real-world treat-to-target strategy. *Clin Rheumatol.* 2019;38(10):2727-2736.
- ⁸⁷ Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, Hendriks L, Brouwer E, Visser H, Vonkeman HE, Hendriks J, Jansen TL, Westhovens R, van de Laar MA, van Riel PL. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:134.
- ⁸⁸ Kievit W, Fransen J, Oerlemans A JM, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. (2009) The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1473-8.; Radovits BJ, Kievit W, Fransen J, van de Laar MAFJ, Jansen TL, van Riel PL, et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1470-3.
- ⁸⁹ Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, Hendriks L, Brouwer E, Visser H, Vonkeman HE, Hendriks J, Jansen TL, Westhovens R, van de Laar MA, van Riel PL. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:134; Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1229-34.
- ⁹⁰ Blom M, Kievit W, Kuper HH, Jansen TL, Visser H, den Broeder AA, et al. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(9):1335-41.
- ⁹¹ Arts EEA, Jansen TL, Den Broeder A, Vonkeman HE, Dutmer E, Van de Laar MAFJ, et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):877-8.
- ⁹² van Dartel SAA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EAJ, Brus HLM, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1052-7.

4.4.3 Effecten op gebruik dure geneesmiddelen

De Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) heeft inmiddels T2T als optimale behandelstrategie aangewezen. Ook de afbouw van biologicals bij patiënten in langdurige remissie is opgenomen in de Richtlijn. De aanbevelingen in de Richtlijn worden onderbouwd met een grote hoeveelheid onderzoeksresultaten, waaronder meerdere DREAM studies.⁹³

Het DREAM register heeft aangetoond dat T2T therapie in Nederland tot langdurige remissie van reuma kan leiden bij een veel groter aandeel reumapatiënten dan voorheen met 'usual care' werd bereikt. Daarvoor is inmiddels brede erkenning onder de reumatologen in Nederland: de NVR hanteert het resultaat in de DREAM populatie (50% langdurige remissie) als bovengrens van haalbare resultaten, die belangrijk hoger ligt dan het resultaat in de brede populatie (25% langdurige remissie)⁹⁴. Daarnaast heeft DREAM een faciliterende rol gespeeld bij de POEET studie, waaraan een groot aantal ziekenhuizen deelname onder auspiciën van de NVR mee in enkele jaren tijd breed draagvlak in de Nederlandse reumazorg is verkregen voor het stoppen met biologicals als langdurige remissie is bereikt.

Deze resultaten vertegenwoordigen een groot (potentieel) effect op de uitgaven aan dure geneesmiddelen in de reumazorg. De NVR schat deze besparingen op gemiddeld 3 procent van de totale uitgaven aan reumamiddelen. Als spiegelinformatie en benchmarking ertoe leiden dat het aandeel reumapatiënten bij wie langdurige remissie wordt bereikt, zal stijgen, kunnen deze besparingen nog toenemen. Bovendien levert langdurige remissie gezondheidswinst op voor reumapatiënten.

⁹³ NVR. Optimale behandelstrategie bij reumatoïde artritis Laatste beoordeeld: 30-10-2019.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/reumatoïde_artritis_ra/optimale_behandelstrategie_bij_reumatoïde_artritis.html.

⁹⁴ Hierbij gaat het om de patiënten die onder behandeling zijn van een reumatoloog. NVR. (2019) Optimale behandelstrategie bij reumatoïde artritis.

5 Effecten en baten

5.1 Intro

Conform de voorgeschreven werkwijze van een MKBA zijn de effecten van het project RORDG bepaald door een vergelijking te maken tussen de verwachte toekomstige situatie **met** RORDG en de situatie **zonder** RORDG. Het gaat om verwachte toekomstige situaties omdat met de kennis van nu een inschatting wordt gemaakt van de toekomst, in beide situaties.

De vergelijking tussen deze twee verwachte situaties maakt duidelijk wat het verwachte resultaat van het project RORDG is. Omdat de exacte invulling van het afsprakenkader, de ICT, governance en financiering ten tijde van de analyse nog niet volledig duidelijk waren, hebben we hierover onze beste inschatting gemaakt, op basis van de gesprekken met Zorginstituut, de beschikbare documentatie en interviews. De inschatting is tevens voorgelegd aan experts in een validatiesessie. Deze inschatting van het resultaat van het project lichten we nader toe in paragraaf 5.2.

In MKBA-termen worden de relevante verschillen tussen de twee situaties **effecten** genoemd. Het kan dan zowel om maatschappelijke **kosten** gaan die volgen uit het project RORDG, als om **maatschappelijke baten**. De kosten zullen worden behandeld in het volgende hoofdstuk. In dit hoofdstuk schetsen we eerst de verwachte maatschappelijke baten.

5.2 Resultaat van RORDG op hoofdlijnen

Op basis van de beschikbare informatie kan het verschil tussen de situatie met RORDG en de situatie zonder RORDG als volgt worden gekenschetst:

- **Aandoeningenregisters versus geneesmiddelenregisters:**
In de situatie met RORDG worden registers opgezet waarin gegevens van patiënten met een bepaalde aandoening worden opgenomen; in de situatie zonder RORDG zijn registers ofwel opgebouwd rond aandoeningen, dan wel rond (dure) medicijnen; beide situaties komen voor;
- **Uniform versus pluriform**
In de situatie met RORDG worden registers uniform opgezet, dat wil zeggen dat de datavelden in alle registers op eenzelfde wijze zijn gedefinieerd en gevuld. In de situatie zonder RORDG hebben niet alle registers kunnen datavelden op in verschillende registers op verschillende wijze zijn gedefinieerd en/of gevuld;
- **Minimale dataset**
In de situatie met RORDG bevatten alle relevante registers een minimale dataset voor wat betreft gebruik van geneesmiddelen, patiëntgegevens en behandelresultaten. In de situatie zonder RORDG bevatten niet alle registers deze minimale dataset;
- **Uitgebreidere dekking patiënten**
In de situatie met RORDG wordt er naar gestreefd alle patiënten met een bepaalde aandoening op te nemen in het register. In de situatie zonder RORDG kunnen registers beperkter zijn van opzet, bijvoorbeeld regionaal.

5.3 Baten nader uitgewerkt

5.3.1 *Betere spiegelinformatie*

Doordat het project RORDG leidt tot completere registers die sneller geactualiseerd worden, bevatten de registers meer actuele informatie over de effecten van behandelmethoden voor grotere groepen patiënten die aan een bepaalde aandoening lijden. Als gevolg hiervan is betere informatie beschikbaar voor het vergelijken van resultaten van behandelmethoden en/of behandelcentra: de spiegelinformatie waarover behandelaren beschikken is beter. Dit heeft tot gevolg dat er eerder inzicht kan ontstaan in verbeteringen in behandelingen voor deelgroepen van patiënten: verschillen in behandeluitkomsten voor patiënten kunnen eerder worden gesignaleerd en dit kan leiden tot eerdere aanpassingen in behandelmethoden.

Input voor de analyse

De ervaringen uit de case studie laten zien dit effect inderdaad optreedt en dat het tot een jaarlijkse besparing op medicijngebruik leidt, zonder dat de gezondheidsuitkomsten voor de patiënten negatief worden beïnvloed. Op basis van de case studies is geraamd dat het jaarlijkse effect van betere en completere spiegelinformatie een besparing kan betekenen ad 10% van de omvang van effecten die kunnen worden bereikt met doeltreffendheidsstudies (zie volgende paragraaf).

5.3.2 *Betere informatie voor het uitvoeren van doeltreffendheidsstudies*

Vermindering van inzet van dure medicijnen

Het project RORDG leidt tot een minimale dataset van gegevens die op uniforme wijze is opgesteld. Bovendien is de dekking van de informatie naar verwachting completer en actueler dan in de situatie zonder RORDG het geval zou zijn. Als gevolg hiervan is de drempel om doeltreffendheidsstudies uit te voeren lager, de informatiebasis voor dergelijke studies breder en het vertrouwen van de beroepsgroep in deze informatie groter dan in de situatie zonder RORDG. Als gevolg van het project RORDG zullen deze studies naar verwachting eerder tot inzichten en tot aanpassing van behandelingen leiden.

De case studies laten zien dat in geval van goed gevulde en georganiseerde registers dergelijke studies tot inzichten leiden over behandelmethoden die uiteindelijk leiden tot aanpassing van richtlijnen voor behandelaren. Zonder het project RORDG zou dit inzicht (veel) later ontstaan en zouden richtlijnen later worden aangepast.

De cases studies laten ook zien dat invloed van deze studies varieert per type aandoening en geneesmiddel. Gemiddeld genomen leiden de aanpassingen van richtlijnen tot een vermindering van de kosten van dure medicijnen, bij minimaal dezelfde of een iets betere gezondheidsuitkomst voorde patiënten.

Voor wat betreft de invloed op het gebruik van dure medicijnen laten de ervaringen uit twee case studies zien dat de gemiddelde besparing op het gebruik van dure medicijnen 1 tot 3% kan zijn. Echter niet voor elk register treedt een dergelijk effect op, reden waarom het overall effect lager is ingeschat en gemiddeld genomen met een lager percentage van 1,3% is gerekend. Op basis van de uitgaven aan dure medicijnen in 2018 zou een dergelijk effect een besparing van € 30 miljoen op jaarbasis betekenen.

Deze omvang van het effect is lager dan sommige internationale studies laten zien. Met name de studie van BCG voor de situatie in Zweden laat zien dat een registratielandschap dat inzet op kwaliteitstransparantie leidt tot een jaarlijkse besparing van 1,5 % minder groei van de zorgkosten.

Input voor de analyse

Het effect van het project RORDG in termen van zorgkosten is niet eenduidig in te schatten. Op basis van de case studies en literatuur is wel een bandbreedte te onderscheiden. In de basisanalyse is uitgegaan van een berekende baten van effectiviteitsstudies ad een besparing van 1,3% op de uitgaven aan dure geneesmiddelen. In een gevoeligheidsanalyse is onderzocht wat hoe de uitkomsten veranderen indien uitgegaan wordt van een lager jaarlijks effect (ad een besparing van 1,0% op uitgaven aan dure geneesmiddelen) of juist van een hoger jaarlijks effect (1,6%).

Betere gezondheidsuitkomsten patiënt

De derde case studie laat zien dat een dergelijk effect niet voor alle registers hoeft op te treden. Met name in het geval van dure weesgeneesmiddelen kunnen studies zowel tot besparingen als extra uitgaven leiden voor het gebruik van medicijnen. Daarnaast zullen studies met name inzicht geven in de vraag hoe (substantieel) beter gezondheidsuitkomsten zijn te behalen voor patiënten. In veel gevallen zullen deze kunnen worden bereikt indien er een bereidheid is om de uitgaven aan behandelingen en/of dure medicijnen te verhogen. Anderzijds worden in de praktijk ook stopcriteria uitgewerkt.

De case studie heeft evenwel geen eenduidig beeld opgeleverd over de omvang van de impact van het hebben van een goedwerkend register, reden waarom we dit effect niet kwantitatief hebben meegenomen.

Voor de twee andere case studies is wel een effect gevonden op de gezondheidssituatie van patiënten. In geval van reumatische artritis was dit effect min of meer neutraal, in geval van hematologische oncologie was de uitkomst dat het gezondheidseffect positief is. Dit effect is echter niet gekwantificeerd. Om deze reden is geen kwantitatieve inschatting gemaakt van dit effect.

5.3.3 *Betere informatie voor het uitvoeren van doelmatigheidsstudies (pakketbeheer)*

In de case studies hebben we geen voorbeelden gevonden van analyses die hebben geleid tot wijzigingen in het toegelaten pakket dure medicijnen. Niettemin zal een bredere en uniforme registratie van behandelingsgegevens en gezondheidsuitkomsten op het niveau van aandoeningen de overheid wel de mogelijkheid geven om doelmatigheidsstudies als gevolg van RORDG eerder uit te voeren en hier eerder conclusies aan te verbinden.

Het is echter op voorhand niet eenduidig vast te stellen welke conclusies getrokken zouden worden over het al dan niet vergoeden van dure medicijnen en de gevolgen daarvan voor de behandeling en gezondheidsuitkomsten van patiënten. En evenmin in welke mate dergelijke conclusies als gevolg van project RORDG eerder genomen zouden worden. De case studies geven hier geen inzicht in.

Nog afgezien van de mate waarin besluiten met betrekking tot pakketbeheer eerder genomen zouden worden, is ook het effect daarvan niet eenduidig vast te stellen. Het lijkt op voorhand mogelijk dat studies leiden tot het (versneld) toelaten van dure geneesmiddelen, als ook tot het juist stoppen met vergoeden van behandelingen met dure geneesmiddelen. Het gevolg kan zowel zijn dat gezondheidsuitkomsten voor patiënten beter worden, maar ook dat deze slechter worden. Ook kan het gevolg zijn dat de kosten van de inzet van dure geneesmiddelen toenemen, maar ook dat deze juist lager komen te liggen door het eventueel naar voren halen van besluiten over pakketbeheer. Hoe de beleidsmatige keuze per geval zal uitvallen is niet eenduidig te bepalen.

Vanwege het ontbreken van een eenduidig beeld over het effect op pakketbeheer is dit effect niet kwantitatief in kaart gebracht. Wel kan worden geconcludeerd dat het project RORDG de basis voor het uitvoeren van analyses ten behoeve van pakketbeheer zal verbeteren.

5.3.4 Andere baten

Bovenbeschreven baten omvatten maar een deel van de baten die verwacht mogen worden van het project RORDG. Gegeven de verwachting dat het project zal leiden tot optimalisering van het gebruik van dure geneesmiddelen zoals hierboven beschreven zijn ook navolgende effecten te verwachten:

- **Effect op overige zorgkosten**

Bovenstaande analyses richten zich met name op het gebruik van dure geneesmiddelen. Een afname van het gebruik van geneesmiddelen zal in veel gevallen ook gepaard gaan met een afname in de overige zorgkosten, bijvoorbeeld omdat het aantal behandelingen vermindert en daarmee ook de kosten van verblijf in een ziekenhuis. De case studies laten echter ook situaties zien waarin de overige zorgkosten juist toenemen bij een afname van het gebruik van dure geneesmiddelen. De beschikbare gegevens geven echter niet voldoende basis om dit effect op zorgkosten daadwerkelijk te ramen. Om deze reden is dit effect kwalitatief meegenomen.

- **Vervolgeffecten voor patiënten**

Zoals beschreven geven de cases studies indicaties dat aanpassingen in gebruik van dure geneesmiddelen positieve gevolgen hebben voor de gezondheidssituatie van patiënten. De ziektelast voor patiënten ligt lager en de kwaliteit van leven van deze patiënten is dus hoger. Dit effect wordt wel gevat door de effecten uit te drukken in het aantal Quality Adjusted Life Years (QALY's) dat wordt gewonnen. De omvang van dit effect kan echter niet worden afgeleid uit de beschikbare data, reden waarom dit effect kwalitatief is meegenomen.

Bij een vermindering van de ziektelast van patiënten kunnen vervolgeffecten optreden. Type en omvang van deze vervolgeffecten hangen sterk samen met de aard van de aandoening en de samenstelling van de patiëntenpopulatie. In dat opzicht is van belang dat dure geneesmiddelen voor verschillende typen aandoeningen worden ingezet. Bijvoorbeeld voor aandoeningen die vooral oudere patiënten treffen; bij chronische ziekten waar zowel jonge als oudere patiënten aan lijden; bij ziektes die zich bij patiënten op jonge leeftijd openbaren en die hun verwachte levensduur sterk kunnen verlengen.

Vermindering van de ziektelast voor deze patiënten kan dan ook tot een gevarieerd beeld van vervolgeffecten leiden, bijvoorbeeld:

- Voor patiënten die lijden aan een chronische aandoening kan een verbetering er toe leiden dat ze (meer) productieve of onbetaalde arbeid kunnen verrichten;
- Voor oudere patiënten, waarbij de verbetering leidt tot uitstel van overlijden, kan een verbeterde gezondheidssituatie leiden tot een vermindering van de behoefte aan mantelzorg.

Dergelijke vervolgeffecten zijn dus zeker wel te verwachten, maar de omvang van de effecten is op basis van de huidige inzichten niet goed in te schatten.

- **Verbeterd onderzoeksklimaat**

Een geüniformeerde opzet van registers, met brede dekking van patiënten die aan een bepaalde aandoening leiden maakt het aantrekkelijk voor bedrijven en onderzoekers om onderzoek te doen naar het effect van behandelmethoden. De verwachting is dan ook dat de

kans groter is in de situatie met RORDG dat internationale onderzoeken Nederlandse gegevens zullen gaan gebruiken. Dit zal leiden tot een grotere vraag naar Nederlandse onderzoekscapaciteit, wat niet alleen directe economische toegevoegde waarde zal opleveren (vergoeding voor de kosten van ingeschakelde Nederlandse onderzoekers), maar ook de kennisbasis kan versterken en op termijn tot vervolgeffecten kan leiden.

5.3.5 *Samengevat: input voor de MKBA*

Op basis van bovenbeschreven overwegingen zijn de volgende effecten doorgerekend in de MKBA:

- **Betere spiegelinformatie:** Op basis van de case studies en interviews is het effect van spiegelinformatie gesteld op 10% van het effect van doeltreffendheidsstudies (te weten 10% van een besparing van 1,3% op uitgaven aan dure geneesmiddelen). Verondersteld is dat dit effect direct optreedt voor registers die alleen een beperkte ombouw behoeven om aan het afsprakenkader RORDG te voldoen. Voor nieuw op te zetten registers is dit effect pas vanaf jaar 5 opgenomen;
- **Doeltreffendheidsstudies:** op basis van de case studies is verondersteld dat op regelmatige basis doeltreffendheidsstudies worden uitgevoerd op basis van de registers die conform afsprakenkader RORDG werken. Het effect van de hieruit ontstane inzichten is geraamd op 1,3% van de uitgaven aan dure geneesmiddelen. Ten behoeve van de analyse is verondersteld dat het project RORDG er toe leidt dat dit inzicht drie jaar eerder beschikbaar komt. Tevens is verondersteld dat dergelijke studies om de 5 tot 8 jaar tot inzichten leiden die aanleiding geven om behandelmethoden aan te passen.

6 Maatschappelijke kosten

6.1 Intro

Net als de baten zijn de maatschappelijke kosten van het project RORDG bepaald door de twee toekomstige situaties, met RORDG en zonder RORDG, met elkaar te vergelijken. Het betreft dan enerzijds de kosten van het project RORDG zelf, anderzijds de maatschappelijke kosten die het gevolg zijn van implementatie van het afsprakenkader (de gebruiksfase). De kosten van het project zijn eenmalig, terwijl de kosten die voortkomen uit de implementatie jaarlijks terugkeren.

6.2 Projectkosten RORDG

De projectkosten RORDG zijn de kosten die direct samenhangen met de uitvoering van het project RORDG. Het betreft de kosten die gemoeid zijn met de ureninzet van direct betrokkenen bij het ministerie, Zorginstituut, adviseurs en voor de case studies.

Op basis van opgave van Zorginstituut zijn deze kosten geraamd op € 1,3 miljoen per jaar in 2021 en 2022. Gezien de looptijd van het projectactiviteiten tot en met mei 2024 zullen er ook 2023 en 2024 projectkosten zijn.

Input voor de analyse

Verondersteld is dat de kosten in deze periode van vergelijkbaar niveau zullen zijn als in 2021 en 2022. De totale projectkosten voor de periode 2021-2024 zijn derhalve geraamd op € 4,4 miljoen.

6.3 Kosten samenhangend met registers

6.3.1 Inleiding

Het project RORDG heeft tot gevolg dat bestaande registers dienen te worden aangepast om te voldoen aan het afsprakenkader. Deze aanpassingskosten betreffen eenmalige kosten voor de registers. De verwachting hierbij is dat deze aanpassingen in de meeste gevallen vanuit bestaande registers kunnen plaatsvinden. In een enkel geval is er sprake van het volledig nieuw opzetten en inrichten van een register, zoals beschreven in hoofdstuk 3.

Een tweede element van de maatschappelijke kosten betreft de kosten die jaarlijks moeten worden gemaakt om de registers conform de afspraken van RORDG te laten functioneren.

Bestaande registers zullen worden omgebouwd of verdwijnen. De kosten die voor deze registers worden gemaakt kunnen dus vervallen. We veronderstellen hierbij dat inderdaad een deel van de registers zal gaan verdwijnen.

6.3.2 Algemeen

Het is niet eenvoudig een goed beeld te krijgen van de huidige kosten van registers. Er is vaak sprake van financiering door meerdere partijen (farmaceutische industrie, patiëntenorganisaties, fondsen, subsidies ZonMw, Europese subsidies). Met uitzondering van subsidies door overheden en ideële organisaties, is informatie over de hoogte van de bijdragen niet publiek toegankelijk.

Daarnaast is er soms sprake van een forse tijdsinvestering door artsen om het register op te zetten en data in te voeren. Soms, maar lang niet altijd, staat tegenover die inspanningen een geldelijke vergoeding.

Voor dit onderzoek zijn wij tot een schatting van de kosten van registers gekomen door voor de verschillende componenten waaruit de kosten van een register zijn opgebouwd een aanname te maken op basis van de beschikbare informatie uit literatuur, interviews en een validatiesessie met experts.

Daarnaast is als uitgangspunt genomen dat een register in de situatie met RORDG moet voldoen aan bepaalde voorwaarden om de baten te kunnen genereren die op basis van de case studies zijn geschat. Het gaat daarbij om:

- a) inclusie van een representatief deel van de patiëntenpopulatie;
- b) een minimale dataset van betrouwbare kwaliteit; en
- c) voldoende capaciteit om periodieke analyse en terugkoppeling van data (in de vorm van bijvoorbeeld spiegelinformatie) veilig te stellen.

Kostensoorten

De kosten verbonden aan een register bestaan uit diverse kostensoorten. Uit de literatuur, interviews en de validatiesessie met veldpartijen kwamen de volgende naar voren:

1. Opzet van een register;
2. Invoer en beheer van data;
3. Data analyse, beschrijving en verspreiding de resultaten.

6.3.3 Kosten voor het opzetten van een register

Onder de opzet van een register vallen de kosten voor het organiseren van een nieuw register: afbakening van de te includeren groep, bepaling van de items die verzameld moeten worden, inrichting van technische infrastructuur voor dataopslag. De huidige registers zijn op uiteenlopende wijze tot stand gekomen: stapsgewijs in de praktijk of startend met het ontwerp van een dataset door de wetenschappelijke vereniging of een groep leden van de beroepsgroep; met gebruikmaking van software voor verwante registers, voortbouwend op bestaande registraties (bijvoorbeeld NKR, DICA, DHD) of met ondersteuning van gespecialiseerde IT-bedrijven (bijvoorbeeld Transparency in Healthcare). Dat leidt tot grote variatie in de kosten voor de opzet van de huidige registers, variërend van personeelskosten voor 0,5 fte tot investeringsbedragen die variëren van één a twee ton met uitschieters tot bijna een half miljoen euro⁹⁵.

Kosten in situatie met RORDG

Voor de situatie met RORDG gaan wij ervan uit dat een register van meet af aan een behoorlijk bereik onder de beroepsgroep (en ziekenhuizen) en een minimale dataset moet hebben. Voorts nemen we aan dat de IT-component wordt uitgevoerd door een externe partij gespecialiseerd in databeheer.

Input voor de analyse

Uitgaande van de kosten voor huidige registers schatten wij de kosten die verbonden zijn aan het volledig nieuw opzetten van een register conform RORDG op € 0,3 tot 0,5 miljoen. De relatief grote bandbreedte reflecteert de mate van onzekerheid over deze kosten. Deze hangt niet alleen samen met het diverse beeld dat de huidige kostengegevens laten zien, maar tevens met de onzekerheid over de daadwerkelijke gevolgen van het project RORDG voor de inrichting van registers in de toekomst.

⁹⁵ Informatie verkregen uit interviews, Zorginstituut, ZonMw.

Zoals beschreven in hoofdstuk 3 veronderstellen we dat het merendeel van de registers niet opnieuw hoeft te worden opgezet, maar dat het mogelijk is om bestaande registers om te bouwen. Voor het ombouwen van bestaande registers naar registers conform project RORDG, hanteren we 50% van dit bedrag, te weten € 0,15 tot € 0,3 mln. De totale kosten voor het aanpassen van de bestaande 30 registers worden daarmee geraamd op € 4,5 tot € 9 mln. In een gevoeligheidsanalyse is onderzocht in welke mate de uitkomst verandert indien verondersteld wordt dat de ombouwkosten gelijk zijn aan de geraamde kosten voor het volledig nieuw opzetten van een register.

6.3.4 Kosten van invoer en beheer van data

De kosten die gepaard gaan met verzameling en invoer van data, variëren naar gelang de omvang van de patiëntenpopulatie, het aantal te registreren items en de frequentie van data-invoer. Om kwaliteit te waarborgen wordt algemeen als voorwaarde gezien dat datamanagers worden ingezet dan wel dat artsen worden betaald en getraind om data te leveren aan de registratie⁹⁶.

De beheerskosten van de database vormen een vaste kostenpost. Hier is sprake van schaalvoordelen en afnemende kosten dankzij technische ontwikkelingen: tegen gelijkblijvende kosten kunnen steeds grotere hoeveelheden data worden verwerkt.

Ervan uitgaande dat als gevolg van RORDG geen grote verschillen zullen bestaan tussen aantal te registreren data en frequentie van invoer, is de omvang van de patiëntenpopulatie de belangrijkste factor van invloed op de kosten van invoer en beheer. Voor de verzameling en invoer van data leidt een grotere populatie tot hogere kosten. Voor beheer van de data zijn de kosten per geïncludeerde patiënt als gevolg van de schaalbaarheid juist lager bij een grotere populatie (of bij het onderbrengen van een register bij organisaties die meerdere registers beheren).

Input voor de analyse

Op basis van de beschikbare gegevens en informatie uit interviews, gaan wij uit van kosten van invoer van data op patiëntniveau van € 30 tot € 50 per patiënt per jaar (door een gekwalificeerd professional). De kosten van databeheer zijn niet alleen afhankelijk van de populatie maar ook van de schaal van de beheersorganisatie. Wij nemen aan dat voor oncologische en chronische aandoeningen schaalvoordelen gelden, terwijl dit voor zeldzame ziektes veel minder het geval is. Op basis daarvan gaan wij uit van beheerskosten van € 50 per patiënt per jaar bij registers voor zeldzame aandoeningen, en van € 20 tot € 30 per patiënt per jaar voor oncologische en chronische aandoeningen.

De omvang van de registers zal in de situatie met RORDG groter zijn dan de gemiddelde huidige omvang. Op basis van de incidentie en prevalentie van de 33 aandoeningen waarvoor een register wordt voorzien, verwachten we dat registers in de toekomst gegevens van 1.000 tot meer dan 50.000 patiënten kunnen bevatten. Voor de berekening hanteren we een gemiddelde omvang van 4.000 actieve patiënten.

Op basis van deze overwegingen ramen we de kosten data invoer en databeheer voor een gemiddeld register op € 0,2 tot € 0,4 miljoen per jaar. Net als bij de kosten voor het opzetten van een register, is ook op dit punt sprake van onzekerheid, met name over de mate waarin (in de toekomst) kostenvoordelen kunnen worden behaald bij een grotere omvang van registers.

⁹⁶ De Groot et al. 2017 – noemt Bas onder C in zijn overzicht van kosten en baten.

6.3.5 *Kosten van data-analyse, beschrijven en delen van resultaten*

Het servicelevel dat een register biedt is een belangrijke factor in de kosten⁹⁷. Het uitvoeren van analyses en de terugkoppeling van de resultaten aan diverse stakeholders (beroepsgroep, zorgverzekeraars, farmaceutische bedrijven, Zorginstituut) is arbeidsintensief, vereist inhoudelijke medische kennis en is om die reden kostbaar. Tegelijkertijd is deze dienstverlening cruciaal om inzichten en kennis te genereren waarmee een register meerwaarde creëert. Uit interviews en de case studies komt met name de terugkoppeling aan de beroepsgroep naar voren als een belangrijke factor in het optimaliseren van gebruik van dure geneesmiddelen. Het gaat om het verwerven van bekendheid van het register onder de doelgroep, de uitwerking van spiegelinformatie en begeleiding van spiegelbijeenkomsten. Daarnaast is onderzoek naar 'real life' effecten van dure geneesmiddelen met behulp van registers een belangrijke drijver voor optimalisering van gebruik.

Input voor de analyse

In de analyse gaan wij ervan uit dat de personele kosten die nodig zijn voor periodieke analyses en terugkoppeling naar stakeholders onlosmakelijk verbonden zijn aan het register zelf. De kosten hiervoor stellen wij op € 50.000 tot € 100.000 euro per jaar.

6.3.6 *Bespaarde jaarlijkse kosten van op te heffen registers*

Het project RORDG heeft naar verwachting tot gevolg dat er in de toekomst minder registers zullen zijn. Registers zullen alle zijn georganiseerd rond aandoeningen; het onderhouden van registers gebaseerd op een geneesmiddel kan worden gestopt. Dit levert in de toekomst een besparing op in kosten van data-invoer en -beheer.

Input voor de analyse

De bespaarde kosten zijn de kosten die momenteel gemiddeld genomen door registers worden gemaakt. Op basis van informatie die door Zorginstituut is verzameld ramen we deze kosten op gemiddeld genomen € 0,135 mln per register.

6.4 **Kosten opgenomen in de MKBA**

Bovenstaande laat zien dat er een grote mate van onzekerheid is rond de huidige en toekomstige kosten van registers die conform RORDG gaan werken. Onder meer de omvang van de minimale dataset, de frequentie van data-invoer en de omvang van de registers zijn hierin van belang. Ook dient er voldoende rekening te worden gehouden met de kosten van data-analyse. Om deze reden hebben we twee scenario's doorgerekend, een scenario met relatief lage kosten voor het opzetten en beheren van registers en een scenario met relatief hoge kosten.

Kosten voor het ombouwen van bestaande registers conform RORDG

Op basis van de beschikbare informatie veronderstellen we dat de toekomstige 30 aandoeningenregisters conform RORDG kunnen worden ingericht door bestaande registers om te vormen. De eenmalige kosten voor deze ombouw zijn geraamd op $30 \times € 0,15 = € 4,5$ miljoen in het lage kosten scenario en $30 \times € 0,25$ miljoen = € 7,5 miljoen in het hoge kosten scenario. In een gevoeligheidsanalyse is gerekend met hogere kosten voor het ombouwen.

⁹⁷ Interview ZonMw.

Kosten voor het opzetten van nieuwe registers conform RORDG

Zoals beschreven verwachten we dat er op korte termijn drie registers zullen worden ontwikkeld. Deze registers dienen volledig nieuw te worden opgericht. De kosten hiervan zijn geraamd op $3 \times \text{€ } 0,3 = \text{€ } 0,9$ miljoen in het lage scenario en $3 \times \text{€ } 0,5 = \text{€ } 1,5$ miljoen in het hoge kosten scenario.

Jaarlijkse kosten van data invoer, databeheer en dienstverlening

In de toekomstige situatie zullen de registers conform RORDG worden beheerd. Tevens zal er sprake zijn van grotere registers, aangezien ze op basis van aandoeningen worden georganiseerd. Daarnaast zal de dekking met betrekking tot patiënten min of meer volledig zijn. Daarnaast is voorzien dat er kosten zijn voor data analyse en het delen van de resultaten.

De bredere opzet van registers conform RORDG leidt tot jaarlijkse kosten voor data-invoer, databeheer en analyse ad $\text{€ } 0,25$ miljoen in het lage kosten scenario en $\text{€ } 0,5$ miljoen in het hoge kosten scenario. Op het moment dat de 33 voorziene aandoeningsregisters conform het afsprakenkader van RORDG operationeel zijn gaat het derhalve om $\text{€ } 8$ tot $\text{€ } 16,5$ mln per jaar.

Tegenover deze kosten staat een jaarlijkse besparing ad $\text{€ } 0,135$ per register dat wordt omgebouwd. Aangezien een deel van de registers zal verdwijnen wordt voor deze registers een besparing van $\text{€ } 0,135$ miljoen per jaar verondersteld. Zoals beschreven in hoofdstuk 3 zijn er momenteel 51 relevante registers actief. De jaarlijkse kosten die voor deze registers in de situatie zonder RORDG worden gemaakt bedragen $51 \times \text{€ } 0,135$ mln, oftewel $\text{€ } 6,9$ mln. Deze kosten kunnen in de toekomst worden bespaard.

7 Resultaten

7.1 Scenario's

In voorgaande hoofdstukken is uitvoerig ingegaan op de onzekerheden rond de effecten van het project RORDG. Gegeven deze onzekerheden is er voor gekozen om meerdere scenario's door te rekenen, te weten:

- Basisscenario: in het basisscenario is uitgegaan van de hogere kostenramingen voor de registers en de basisraming voor de baten (op basis van de langere tussenperiodes voor effectiviteitsstudies van 8 jaar). Dit is het meest conservatieve scenario;
- Basisplus-scenario: in dit scenario is uitgegaan van de lagere kostenramingen voor de registers en de basisraming voor de baten (op basis van de langere tussenperiodes voor effectiviteitsstudies van 8 jaar);
- Optimum scenario: in dit scenario is uitgegaan van de lagere kostenraming en de hogere raming van de baten (op basis van relatief kortere tussenperiodes voor effectiviteitsstudies, van 5 jaar).

In paragraaf 7.2 presenteren we de resultaten van deze scenario. In paragraaf 7.3 gaan we vervolgens in op enkele gevoeligheidsanalyses voor het basisscenario, zoals analyses voor:

- Een kortere zichtperiode;
- Een lagere autonome groei van de uitgaven aan dure geneesmiddelen;
- Hogere eenmalige kosten voor het ombouwen van registers;
- Een hogere of lagere raming van het effect op de jaarlijkse uitgaven aan dure geneesmiddelen.

7.2 Resultaten

De verschillende kosten en baten zoals gepresenteerd in hoofdstukken 4 en 5 zijn berekend voor elk van de jaren 2021-2040. Deze periode omvat de periode van implementatie van het project RORDG in 2021-midden 2024, uitmondend in een afsprakenkader. Dat afsprakenkader wordt vervolgens in de jaren vanaf midden 2024 geïmplementeerd in de registers en leidt tot de verschillende baten en kosten.

De kosten en baten zijn vervolgens teruggerekend naar hun waarde in 2021. Hierbij is gebruik gemaakt van de voorgeschreven discontovoet van 2,25%. Na discontering kunnen toekomstige kosten en baten worden opgeteld en ontstaat een totaalwaarde van de kosten en baten van het project RORDG (teruggerekend naar 2021). Dit wordt de contante waarde genoemd.

Navolgende tabel geeft een overzicht van de contante waarde van de berekende effecten in de verschillende scenario's.

Tabel 7.1 Kosten en baten van RORDG 2021-2040, drie scenario's (Contante Waarde 2021, in mln euro)

Omschrijving		Basis	Basisplus	Optimum
KOSTEN				
Project RoRDG	Kosten van tijdsinzet van betrokkenen	- € 4	- € 4	- € 4
Kosten ombouw registers, nieuwe registers	Kosten voor het aanpassen van registers en opzetten nieuwe registers conform RORDG	- € 8	- € 5	- € 5
Jaarlijks beheer	Data-input, beheer, analyse registers conform RORDG	- € 176	- € 88	- € 88
	Besparing op kosten registers oude stijl (afname aantal registers)	€ 73	€ 73	€ 73
TOTAAL KOSTEN		- € 115	- € 24	- € 24
BATEN				
DIRECT				
Inzet dure geneesmiddelen	Spiegelinformatie, effectiviteitsstudies leidend tot lagere inzet	€ 288	€ 288	€ 501
Overige behandelkosten	Lagere overige behandelkosten bij minder inzet dure geneesmiddelen	+/-	+/-	+/-
Gezondheidssituatie patiënten	Lagere ziektelast, hogere kwaliteit van leven	+	+	+
INDIRECT				
Beter onderzoeksklimaat	Meer internationale vraag naar Nederlandse deelname internationaal onderzoek	+	+	+
Productiviteit	Hogere arbeidsproductie patiënten in werkzame periode	+	+	+
Mantelzorg	Lagere belasting van mantelzorgers voor (oudere) patiënten	+	+	+
SALDO KOSTEN EN BATEN		€ 173, +/-, +, +,	€ 264, +/-, +, +, +,	€ 478, +/-, +, +,
Baten / Kosten verhouding		2,5	12,1	21,2

Het overzicht laat zien dat een positief saldo van maatschappelijke kosten en baten mag worden verwacht van het project RORDG. Naast de berekende effecten zijn er effecten te verwachten die kwalitatief in kaart zijn gebracht. Ook deze zijn alle positief.

De verhouding tussen de berekende baten en kosten varieert van 2,5 in het basisscenario tot ruim 21 in het optimum scenario. Afgezien van de lagere kosten die in het optimum-scenario zijn verondersteld, is voor de baten verondersteld dat eens in de 5 jaar een effectiviteitsstudie leidt tot aanpassing van de behandelmethodede die leidt tot lagere kosten voor het gebruik van dure geneesmiddelen. Verondersteld is dat dit effect als gevolg van RORDG drie jaar eerder optreedt.

In het basisscenario wordt uitgegaan van de hogere kostenramingen. De baten zijn lager in dit scenario omdat verondersteld is dat het genoemde effect van effectiviteitsstudies niet eens in de 5 jaar, maar eens in de 8 jaar optreedt.

7.3 Robuustheid

Om de robuustheid van deze resultaten te toetsten zijn diverse gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.

Kortere zichtperiode

In de analyse zijn kosten en baten over een periode van 20 jaar in kaart gebracht. Indien een periode van 15 jaar wordt beschouwd liggen kosten en baten lager. Het resultaat ligt ook lager, maar is ook dan in alle situaties positief.

Tabel 7.2 Kosten en baten van RORDG bij twee zichtperiodes (Contante Waarde 2021, in mln Euro)

Scenario		20 jaar	15 jaar
Basis	Kosten	- € 115	- € 82
	Baten	€ 288	€ 154
	Saldo	€ 173	€ 72
Basisplus	Kosten	- € 24	- € 19
	Baten	€ 288	€ 154
	Saldo	€ 264	€ 135
Optimum	Kosten	- € 24	- € 19
	Baten	€ 501	€ 252
	Saldo	€ 478	€ 233

Indien een langere periode dan 20 jaar wordt beschouwd wordt het saldo van baten en kosten meer positief, aangezien in elk van de jaren 2041 en volgend de jaarlijkse baten hoger zijn dan de jaarlijkse kosten.

Lagere autonome groei uitgaven dure geneesmiddelen

In voorgaande analyses is uitgegaan van een autonome groei van de uitgaven aan dure geneesmiddelen van 6,5% per jaar (in constante prijzen). In een gevoeligheidsanalyse is onderzocht wat de effect op de uitkomsten is indien een autonome groei van 4% per jaar wordt verondersteld.

Tabel 7.3 Kosten en baten van RORDG, in relatie tot groeitempo autonome uitgaven dure geneesmiddelen (periode 2021-2040, Contante Waarde 2021, in mln Euro)

Scenario		6,5% per jaar	4% per jaar
Basis	Kosten	- € 115	- € 115
	Baten	€ 288	€ 192
	Saldo	€ 173	€ 77
Basisplus	Kosten	- € 24	- € 24
	Baten	€ 288	€ 192
	Saldo	€ 264	€ 168
Optimum	Kosten	- € 24	- € 24
	Baten	€ 501	€ 334
	Saldo	€ 478	€ 311

De aanname betreffende de autonome groei heeft een grote impact op de jaarlijkse baten. In alle gevallen liggen de baten fors lager. Ook in deze analyse, echter, zijn de baten in alle gevallen hoger dan de kosten.

Hogere kosten voor het ombouwen van registers

Zoals beschreven in paragraaf 6.3 is er een grote mate van onzekerheid rond de kosten voor het ombouwen van registers conform het op te stellen afsprakenkader. In een gevoeligheidsanalyse is onderzocht hoe het saldo van kosten en baten verandert indien niet wordt uitgegaan van 50% van de geraamde kosten voor het opzetten van een nieuw register, maar van de volledige geraamde kosten voor het nieuw opzetten van een register. Navolgende tabel laat de invloed van deze aanname zien.

Tabel 7.4 Kosten en baten van RORDG, in relatie tot de kosten van het ombouwen van een register (periode 2021-2040, Contante Waarde 2021, in mln Euro)

Scenario		50% van kosten van nieuw opzetten	100% van kosten van nieuw opzetten
Basis	Kosten	- € 115	- € 122
	Baten	€ 288	€ 288
	Saldo	€ 173	€ 166
Basisplus	Kosten	- € 24	- € 28
	Baten	€ 288	€ 288
	Saldo	€ 264	€ 260
Optimum	Kosten	- € 24	- € 28
	Baten	€ 501	€ 501
	Saldo	€ 478	€ 474

Bij hogere kosten van ombouwen van registers liggen de maatschappelijke kosten beperkt hoger. Het saldo van baten en kosten ligt navenant lager, maar is ook dan in alle scenario's positief. De verhouding tussen kosten en baten ligt iets lager, te weten op 2,4 in het basisscenario (vergeleken met 2,5, zie tabel 7.1). De invloed van de ombouwkosten op de uitkomsten van de analyse is substantieel kleiner dan de invloed van de zichtperiode of de toekomstige autonome groei van uitgaven aan dure geneesmiddelen.

Hogere of lagere impact van registers

De veronderstelde impact van RORDG die in bovenstaande analyses is gehanteerd is gebaseerd op de drie case studies. De hoogte van deze baten is onzeker. Om deze reden is zowel een analyse gedaan met een kleiner jaarlijks effect (ad 1,0%), als een met een groter jaarlijks effect

(1,6%). Indien niet een besparing van 1,3% op uitgaven aan dure geneesmiddelen als maximaal jaarlijks effect wordt verondersteld, maar een besparing van 1,0%, liggen de baten navenant lager. De baten zijn in alle scenario's wel hoger dan de kosten.

Indien niet een besparing van 1,3% op uitgaven aan dure geneesmiddelen als maximaal jaarlijks effect wordt verondersteld, maar een besparing van 1,6%, liggen de baten navenant hoger. Tevens is het saldo in de drie scenario's hoger.

Tabel 7.5 Kosten en baten van RORDG, in relatie tot omvang jaarlijks effect (periode 2021-2040, Contante Waarde 2021, in mln Euro)

Scenario		1,3%	1,0%	1,6%
Basis	Kosten	- € 115	- € 115	- € 115
	Baten	€ 288	€ 221	€ 354
	Saldo	€ 173	€ 107	€ 239
Basisplus	Kosten	- € 24	- € 24	- € 24
	Baten	€ 288	€ 221	€ 354
	Saldo	€ 264	€ 197	€ 330
Optimum	Kosten	- € 24	- € 24	- € 24
	Baten	€ 501	€ 386	€ 617
	Saldo	€ 478	€ 362	€ 593

7.4 Conclusie maatschappelijke kosten en baten

De analyse van de maatschappelijke kosten en baten van project RORDG laat zien dat de baten naar alle waarschijnlijkheid (veel) hoger zijn dan de kosten. In alle doorgeredende situaties zijn de baten hoger dan de kosten. Daarbij is in alle gevallen een deel van de verwachte effecten alleen kwalitatief beschreven, zoals het effect voor patiënten, op de overige zorgkosten en op het onderzoekklimaat in Nederland. Ook deze baten zijn positief.

Cruciale veronderstellingen in de analyse betreffen de autonome groei in uitgaven aan dure geneesmiddelen en de impact van het hebben van een geüniformeerd landschap van actuele en breed dekkende registers op gepast gebruik. Daarnaast heeft de zichtperiode van kosten en baten invloed op de uitkomsten.

Ook in het geval een lagere autonome groei in de uitgaven aan dure geneesmiddelen wordt verondersteld (van 4% per jaar) zijn de baten in het basisscenario, bij een conservatieve raming van het effect, hoger dan de te verwachten kosten. Dit basisscenario bevat tevens de bovenkant van de ramingen voor de jaarlijkse beheerkosten van registers.

Over de hoogte van de jaarlijkse kosten van registers in de situatie met RORDG bestaat een grote mate van onzekerheid. Deze onzekerheid is vertaald naar twee scenario's, het basisscenario en het basisplusscenario. Het verschil tussen deze twee scenario's laat zien dat hogere kosten een groot deel van de te verwachten baten teniet kan doen: het verschil tussen de hoge en lage kostenraming komt overeen met ongeveer een derde deel van de verwachte baten. De uitkomsten zijn minder gevoelig voor de aanname betreffende de eenmalige kosten voor het ombouwen van de registers.

7.5 Randvoorwaarden

Er zijn diverse randvoorwaarden die van invloed zijn op het behalen van de resultaten met het project Regie op Registers Dure Geneesmiddelen. Wij noemen hier de belangrijkste.

Als eerste zijn er lopende ontwikkelingen die een positieve invloed op (regie op) registers en bijbehorende baten kunnen hebben. Gezien de opkomst van registers wereldwijd en methodologische ontwikkelingen om de kwaliteit en validiteit van registerstudies te garanderen, valt te verwachten dat het gewicht van registerstudies en 'real life evidence' de komende jaren zal toenemen. De druk vanuit de patiëntenbeweging om transparantie van kwaliteit van zorg te vergroten, geeft een impuls om praktijkvariatie verder te verkleinen. Daarvoor is spiegelinformatie op basis van registerdata onmisbaar. De recente invoering van jaarlijkse, modulaire updates van behandelrichtlijnen maakt het mogelijk om nieuwe inzichten en kennis sneller te delen met alle leden van de beroepsgroep en in de praktijk geïmplementeerd te krijgen.

De belangrijkste randvoorwaarde om registers tot een succes te maken is dat er draagvlak onder de beroepsgroep bestaat voor registers en vertrouwen in de kwaliteit van registerdata. Deze voorwaarde is cruciaal en brengt de grootste onzekerheid met zich mee voor de effecten van regie op registers. Het project RORDG kan een aantal zaken regelen om eventueel gebrek aan vertrouwen in kwaliteit of gebruik van data weg te nemen. Andere factoren die een rol spelen, liggen echter buiten de invloedssfeer van het project, zoals de mate waarin en snelheid waarmee spiegelinformatie en nieuwe inzichten zich in de praktijk vertalen naar wijzigingen in behandeling van patiënten. De hierboven beschreven ramingen laten zien dat een snelheid waarmee vernieuwingen worden doorgevoerd cruciaal zijn voor de omvang van de te verwachten baten.

Bijlage 1: Geraadpleegde literatuur

1. VWS (2016) Visie op geneesmiddelen: Nieuwe geneesmiddelen snel bij de patiënt tegen aanvaardbare kosten. Kamerbrief p.1.
2. <https://www.igj.nl/zorgsectoren/medische-technologie/toezicht-op-producten/toezicht-op-post-market-surveillance>
3. Common Eye, SiRM (2019) Op naar hoger hangend fruit. Ex durante evaluatie geneesmiddelenvisie 2016-2018, p.23.
4. ZIN (2020) Nieuwsbrief Regie op Registers mei 2020, nr. 1.
5. RIVM (2014) Op weg naar maatschappelijke kosten-batenanalyses voor preventie en zorg: Themaport Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2014.
6. PBL & CPB (2014) Algemene leidraad voor maatschappelijke kosten-batenanalyse <https://www.cpb.nl/publicatie/algemene-leidraad-voor-maatschappelijke-kosten-batenanalyse>.
7. SEO (2016) Werkwijzer voor kosten-batenanalyse in het sociale domein <https://www.seo.nl/publicaties/werkwijzer-voor-kosten-batenanalyse-in-het-sociale-domein/>.
8. SEO, Ecorys & Van Zutphen Economisch Advies (2019) Werkwijzer voor maatschappelijke kosten-batenanalyse van de digitale overheid.
9. Dewan Emdadul Hoque, Varuni Kumari, Masuma Hoque, Rasa Ruseckaite, Lorena Romero, Sue M. Evans (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. PLoS One 12(9): e0183667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183667>.
10. Gliklich R, Dreyer N, Leavy M (2014) Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare research and Quality. USA.
11. Elliott C Dasenbrook, Gergory S Sawicki (2018). Cystic fibrosis patient registries: a valuable source for clinical research.
12. Peter Lee, Ken Chin, Danny Liew, Dion Stub, Angela L Brennan, Jeffery Lefkovits, Ella Zomer (2019) Economic evaluation of clinical quality registries: a systematic review.
13. Kievit W, Fransen J, Oerlemans a JM, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. (2007) The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1473–8.
14. Kalin, B., Pijnappel, E. N., van Gelder, M., Visser, O., van de Loosdrecht, A. A., Ossenkoppele, G. J., ... & Jongen-Lavrencic, M. (2018). Intensive treatment and trial participation in elderly acute myeloid leukemia patients A population-based analysis in The Netherlands. Cancer epidemiology, 57, 90-96.
15. Konstantins Logviss, Dainis Krievins, Santa Purvina (2018) Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. PLoS One. 2018; 13(4): e0194494.
16. Schuller Y, Biegstraaten M, Hollak CEM, Klümpen HJ, Gispén-de Wied CC, Stoyanova-Beninska V. (2018) Oncologic orphan drugs approved in the EU - do clinical trial data correspond with real-world effectiveness? Orphanet J Rare Dis. 2018;13:214
17. Carla E. M. Hollak, Sandra Sirrs, Sibren van den Berg, Vincent van der Wel, Mirjam Langeveld, Hanka Dekker, Robin Lachmann & Saco J. de Visser (2020) Registries for orphan drugs: generating evidence or marketing tools? Orphanet J Rare Dis 15, 235 (2020)
18. VanDevanter DR, Heltshe SL, Spahr J et al (2017). Rationalizing endpoints for prospective studies of pulmonary exacerbation treatment response in cystic fibrosis. J Cyst Fibr 2017;16(5):607-15; Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T et al (2014). Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivafactor in G551D-mediated cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(2), 175-184
19. <https://www.vilans.nl/docs/vilans/informatiecentrum/in-gesprek-op-vilans-kick-protocollendag-no-rights-reserved.pdf>

20. Kievit W, Fransen J, Adang EM, Kuper HH, Jansen TL, De Gendt CMA, et al. (2009) Evaluating guidelines on continuation of anti-tumour necrosis factor treatment after 3 months: clinical effectiveness and costs of observed care and different alternative strategies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):844–9
21. <https://www.demedischspecialist.nl/nieuws/richtlijnen-voortaan-sneller-actueel>
22. BCG (2011) Zorg voor waarde: meer kwaliteit voor minder geld: wat de Nederlandse gezondheidszorg kan leren van Zweden.
23. Hoque D.M.E. et al. (2017) Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: a systematic review
24. De Groot et al. (2017) Balancing the Optimal and the Feasible.
25. Hutink (2018) Zeven misverstanden over kwaliteitsregistraties.
26. Larsson, S. et al. (2012) Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value. *Health Affairs*, 31(1), 220-227
27. Dinmohamed, A., van Norden, Y., Visser, O. et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia* 29, 2449–2451 (2015)
28. <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/behandelrichtlijnen>
29. Han W, Sharman R, Heider A, Maloney N, Yang M, Singh R. Impact of electronic diabetes registry 'Meaningful use' on quality of care and hospital utilization. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2015.
30. Hollenbeak et.al. (2011) Cost-effectiveness of the national surgical quality improvement program.
31. Thanh et al. (2018) An economic evaluation of the National surgical quality improvement program (NSCIP) in Alberta, Canada
32. Woolley et al. (2006) Cost-effectiveness of a post-splenectomy registry for prevention of sepsis in the asplenic
33. ACSQHC (2016) Economic evaluation of clinical quality registries
34. BCG (2011) Zorg voor waarde: meer kwaliteit voor minder geld: wat de Nederlandse gezondheidszorg kan leren van Zweden.
35. ZIN 2018) Plan van aanpak Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen. Zaaknummer 2018036539
36. ZIN (2020) Toelichting Startnotitie Case studies project Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen
37. https://www.rivm.nl/media/volksgezondheid-en-zorg/centrum-gezondheid-en-maatschappij/ICD10TTversie_okt_2013/html/ICD-10_Resources/ICD-10_Volume_1.pdf.
38. Rapport Werkgroep Discontovoet 2020, <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/11/10/rapport-werkgroep-discontovoet-2020>.
39. NZA, Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020, te vinden op: https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/, geraadpleegd januari 2021.
40. IKNL. 17 april 2019. Hemato-oncologie in Nederland: cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie. <https://www.iknl.nl/nieuws/2019/hemato-oncologie-in-nederland-cijfers-uit-de-neder>
41. Dinmohamed AG, PC Huijgens, M. Brink, EFM. Posthuma, CA. Uyl-de Groot, NMA Blijlevens, JJ. Cornelissen, O Visser (2017). Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie: verleden, heden en toekomst. *NED TIJDSCHR HEMATOL* 2017;14:55-63.
42. Schouten LJ et al. 1993. Completeness of Cancer Registration in Limburg, The Netherlands. *Int J Epidemiol* 1993;22(3): 369-76.
43. CH Korf-van Vliet, M Brink, JJ. Cornelissen, NMA. Blijlevens, AG. Dinmohamed. (2018) Regiorapportages: wat, hoe en waarom? *NED TIJDSCHR HEMATOL* 2018;15:229-32.

44. Dinmohamed AG, PC. Huijgens, M. Brink, EFM Posthuma, JJ Cornelissen, NMA. Blijlevens. (2018) Landelijke rapporten hemato-oncologie: van inzicht naar actie. NED TIJDSCR HEMATOL 2018;15:348-53).
45. Blommestein, H. M., Issa, D. E., Pompen, M., Ten Hoor, G., Hogendoorn, M., Joosten, P., ... & Uyl-de Groot, C. A. (2014). Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *European Journal of Haematology*, 92(5), 398-406.
46. Dinmohamed, A. G., van Norden, Y., Visser, O., Posthuma, E. F. M., Huijgens, P. C., Sonneveld, P., ... & Jongen-Lavrencic, M. (2015). Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia*, 29(12), 2449-2451;
47. Dinmohamed, A. G., Posthuma, E. F., Visser, O., Kater, A. P., Raymakers, R. A., & Doorduijn, J. K. (2018). Relative survival reaches a plateau in hairy cell leukemia: a population-based analysis in The Netherlands. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(12), 1380-1383;
48. Kersting, S., Neppelenbroek, S. I., Visser, H. P., van Gelder, M., Levin, M. D., Mous, R., ... & Kater, A. P. (2018). Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the Netherlands. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18(1), 52-57;
49. Issa DE, Wondergem M, Blommestein J, Lugtenburg PJ, Visser O, Zweegman S, Chamuleau MED. Population-based study on different regimens of R-CHOP in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands supports the use of 6 cycles of R-CHOP21. *EHA 2019*;Jun 14, 2019; 266095. ...
50. Thielen, N., Visser, O., Ossenkuppele, G., & Janssen, J. (2016). Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population-based study on incidence, treatment, and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. *European Journal of Haematology*, 97(2), 145-154.
51. Blommestein, H. M., Verelst, S. G., de Groot, S., Huijgens, P. C., Sonneveld, P., & Uyl-de Groot, C. A. (2016). A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *European journal of haematology*, 96(2), 198-208.
52. Geelen, Inge, Noortje Thielen, Jeroen janssen, Mels Hoogendoorn, Tjanja Roosma, Sten Willemsen, Peter Valk, Otto Visser, Jan Cornelissen, Peter Westerweel (2017) Impact of hospital experience on the quality of tyrosine kinase inhibitor response monitoring and consequence for CML patient survival;
53. Avinash G. Dinmohamed, a, b, c, Otto Visser, d, Eduardus F. M. Posthuma, Peter C. Huijgens, g, Pieter Sonneveld, Arjan A. van de Loosdrecht, 1, Mojca Jongen-Lavrencica, 2017. 1MDS classification is improving in an era of the WHO 2016 criteria of MDS: A population-based analysis among 9159 MDS patients diagnosed in the Netherlands. *Cancer Epidemiology* 50 (2017) 137–140
54. Dinnessen, M. A., van der Poel, M. W., Tonino, S. H., Visser, O., Blijlevens, N. M., de Jong, D., ... & Dinmohamed, A. G. (2020). Stage-specific trends in primary therapy and survival in follicular lymphoma: a nationwide population-based analysis in the Netherlands, 1989–2016. *Leukemia*, 1-13;
55. Van der Straten et al (2020) The effectiveness of ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide, population-based study in the Netherlands. *British Journal of Haematology*, 2020, 188, e80–e112
56. Blommestein, H. M., Issa, D. E., Pompen, M., Ten Hoor, G., Hogendoorn, M., Joosten, P., ... & Uyl-de Groot, C. A. (2014). Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *European Journal of Haematology*, 92(5), 398-406.
57. RIVM Cystic Fibrosis. <https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/ziektes/cystic-fibrosis>.

58. NCFS (2019) Dutch Cystic Fibrosis Registry - Annual report on 2018.
59. <https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/cf-de-basis/>.
60. <https://ncfs.nl/onderzoek-naar-taaislijmziekte/cf-registratie/>.
61. NCFS (2020). Jaarrekening NCFS 2019.
62. NCFS (2019) Dutch Cystic Fibrosis Registry - Annual report on 2018.
63. <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/ziekte/reumatoïde-artritis>.
64. RIVM. 2019. Reumatoïde Artritis (RA). Cijfers & Context. Huidige situatie Info website <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/reumato%C3%AFde-artritis-ra/cijfers-context/huidige-situatie#!node-prevalentie-reumato%C3%AFde-artritis-huisartsenpraktijk>.
65. NVR. Optimale behandelstrategie bij reumatoïde artritis. Bijlage" Budget Impact Analyse (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/reumato_de_artritis_ra/optimale_behandelstrategie_bij_reumatoïde_artritis.html).
66. <http://www.dreamregistry.nl/nl/evolution>.
67. [DREAMregistry.nl/en/publications-and-documents/scientific-publications/](http://www.dreamregistry.nl/en/publications-and-documents/scientific-publications/).
68. DREAM RA Transparantierapporten. <http://www.dreamregistry.nl/nl/registers/reumatoïde-artritis>
69. <http://www.dreamregistry.nl/nl/kwaliteitsmanagement-systeem>.
70. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Broeder AA Den, et al. A Tight Control Treatment Strategy Aiming for Remission in Early Rheumatoid Arthritis Is More Effective than Usual Care Treatment in Daily Clinical Practice: A Study of Two Cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):845–50.
71. Steunebrink LMM, Versteeg GA, Vonkeman HE, ten Klooster PM, Kuper HH, Zijlstra TR, et al. Initial combination therapy versus step-up therapy in treatment to the target of remission in daily clinical practice in early rheumatoid arthritis patients: results from the DREAM registry. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):60.
72. Tran-Duy A, Ghiti Moghadam M, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Boonen A, Clarke P, et al. An Economic Evaluation of Stopping versus Continuing TNF-Inhibitor Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or Low Disease Activity: results from the POET randomized trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1557-1564.
73. Radovits BJ, Kievit W, Fransen J, van de Laar MAFJ, Jansen TL, van Riel PLCM, et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1470–3.
74. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, Hendriks L, Brouwer E, Visser H, Vonkeman HE, Hendrikx J, Jansen TL, Westhovens R, van de Laar MA, van Riel PL. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:134;
75. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1229–34.
76. Blom M, Kievit W, Kuper HH, Jansen TL, Visser H, den Broeder AA, et al. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1335–41.
77. Arts EEA, Jansen TL, Den Broeder A, Vonkeman HE, Dutmer E, Van de Laar MAFJ, et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):877–8.
78. van Dartel SAA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EAJ, Brus HLM, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1052–7.

79. Kievit W, Fransen J, Oerlemans JM, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1473–8.
80. Arts EEA, Jansen TL, Den Broeder A, Vonkeman HE, Dutmer E, Van de Laar MAFJ, et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):877–8.
81. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, van der Laar MA, Adang EMM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1320–30.
82. ten Klooster PM, Oude Voshaar MAH, Fakhouri W, de la Torre I, Nicolay C, van de Laar MAFJ. Long-term clinical, functional, and cost outcomes for early rheumatoid arthritis patients who did or did not achieve early remission in a real-world treat-to-target strategy. *Clin Rheumatol.* 2019;38(10):2727-2736.
83. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, Hendriks L, Brouwer E, Visser H, Vonkeman HE, Endriks J, Jansen TL, Westhovens R, van de Laar MA, van Riel PL. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:134.

Bijlage 2: Interviewkandidaten

Gesproken partijen	Inhoudelijke sessie	Interview	Casestudie	Validatiesessie
ZonMW				
AmsterdamUMC				
Antoni van Leeuwenhoek (AvL)				
Nederlands Cystic Fibrosis Stichting (NCFS)				
Vereniging innovatieve geneesmiddelen (VIG)				
The Janssen pharmaceutical companies of Johnson & Johnson				
Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA)				
Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)				
Bristol Meyer Squibb (BMS)				
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)				
Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK)				
Zorginstituut Nederland (ZORGINSTITUUT)				
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)				

*Alle deelnemers hebben op persoonlijke titel deelgenomen.

Over Ecorys

Ecorys is een toonaangevend internationaal onderzoeks- en adviesbureau dat zich richt op de belangrijkste maatschappelijke uitdagingen. Door middel van uitmuntend, op onderzoek gebaseerd advies, helpen wij publieke en private klanten bij het maken en uitvoeren van gefundeerde beslissingen die leiden tot een betere samenleving. Wij helpen opdrachtgevers met grondige analyses, inspirerende ideeën en praktische oplossingen voor complexe markt-, beleids- en managementvraagstukken.

Onze bedrijfsgeschiedenis begon in 1929, toen een aantal Nederlandse zakenlieden van wat nu beter bekend is als de Erasmus Universiteit, het Nederlands Economisch Instituut (NEI) oprichtten. Het doel van dit gerenommeerde instituut was om een brug te slaan tussen het bedrijfsleven en de wereld van economisch onderzoek. Het NEI is in 2000 uitgegroeid tot Ecorys.

Door de jaren heen heeft Ecorys zich verspreid over de wereld met kantoren in Europa, Afrika, het Midden-Oosten en Azië. Wij werven personeel met verschillende culturele achtergronden en expertises, omdat wij ervan overtuigd zijn dat mensen met uiteenlopende eigenschappen een meerwaarde kunnen bieden voor ons bedrijf en onze klanten.

Ecorys excelleert in zeven werkgebieden:

- Economic growth;
- Social policy;
- Natural resources;
- Regions & Cities;
- Transport & Infrastructure;
- Public sector reform;
- Security & Justice.

Ecorys biedt een duidelijk aanbod aan producten en diensten:

- voorbereiding en formulering van beleid;
- programmamanagement;
- communicatie;
- capaciteitsopbouw (overheden);
- monitoring en evaluatie.

Wij hechten waarde aan onze onafhankelijkheid, onze integriteit en onze partners. Ecorys geeft om het milieu en heeft een actief maatschappelijk verantwoord ondernemingsbeleid, gericht op meerwaarde voor de samenleving en de markt. Ecorys is in het bezit van een ISO14001-certificaat dat wordt ondersteund door al onze medewerkers.



Postbus 4175
3006 AD Rotterdam
Nederland

Watermanweg 44
3067 GG Rotterdam
Nederland

T 010 453 88 00
F 010 453 07 68
E netherlands@ecorys.com
K.v.K. nr. 24316726
W www.ecorys.nl

Sound analysis, inspiring ideas