



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
T.a.v. mevrouw mr. K.H.M. van Rooijen
Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
T. Sibma
T +316 830 43291

2025026582

Datum 13 november 2025
Betreft Afronding project ziektemodellen

Onze referentie
2025026582

Geachte mevrouw van Rooijen, beste Karla,

Op 13 juli 2022 heeft u ons de opdrachtbrief 'doorontwikkeling pakketbeheer' (kenmerk 3395246-1032361-GMT) gestuurd. U stelde het Zorginstituut daarin, met de toezegging van financiële middelen, in staat aan de slag te gaan met de kennisontwikkeling over en toepassing van ziektemodellen.

In het bijgevoegde eindrapport beschrijft het Zorginstituut de resultaten van het werk. Er is voldaan aan de te verwachte resultaten en verantwoording. Er is een nieuw ziektemodel gemaakt voor geneesmiddelen, het ziektemodel voor alle mogelijke behandelvolgorden bij de ziekte van Crohn. Er is ook een ziektemodel gemaakt voor 'niet-geneesmiddelen', het ziektemodel voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren. Beide modellen zijn ontwikkeld in samenwerking met de beroepsgroep, besproken in de wetenschappelijke adviesraad van Zorginstituut en in de vorm van een artikel gepubliceerd. Ook is er ondersteuning geboden bij de toepassing van bestaande ziektemodellen, te weten het ziektemodel voor multiple myeloom en het ziektemodel voor melanoom. Daarnaast is er kennisoverdracht geweest in de vorm van tweemaandelijks kennisessies, trainingen met de ontwikkelde modellen, en samenwerkingen farmaco-economische beoordelaars van Zorginstituut.

We concluderen dat ziektemodellen passende zorg kunnen stimuleren. Ziektemodellen die opgenomen zijn in richtlijnen (zoals voor multiple sclerose en binnenkort voor melanoom) helpen in de dagelijkse praktijk doelmatige behandelkeuzen te maken. Ziektemodellen die reeds ontwikkeld zijn kunnen gebruikt worden door registratiehouders van geneesmiddelen om op een consistente wijze de doelmatigheid van hun product op een specifieke plek in de behandeling te toetsen, en dit als dossier in te dienen bij Zorginstituut.

Met het ten einde komen van dit project constateert Zorginstituut dat ziektemodellen passende zorg stimuleren, maar dat de ontwikkeling en financiering versnipperd en ad-hoc is. Een structurele aanpak die aansluit bij de cyclus van richtlijnherziening is hierbij gewenst, maar het Zorginstituut ziet zichzelf niet als de aangewezen organisatie hiervoor. U heeft destijds middelen voor vier jaar vrijgemaakt. Wij hebben het project in drie jaar af kunnen ronden. De financiële middelen voor het laatste jaar kunnen mogelijk ingezet worden om

deze structurele aanpak te faciliteren. Hierover lopen nog gesprekken tussen IZA-partijen. We zullen u hier uiteraard in betrekken en op de hoogte houden.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen

Datum
13 november 2025

Onze referentie
2025026582



Zorginstituut Nederland

Geleerde lessen over de ontwikkeling en het gebruik van ziektenmodellen voor pakketbeheer

Eindrapport

Finaal | 24 september 2025

| Van goede zorg verzekerd |

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Inleiding	5
Geleerde lessen	6
1.1 Ziektemodellen hebben meerwaarde ten opzichte van reguliere kosteneffectiviteitsmodellen	6
1.2 Ziektemodellen zijn geschikt voor zowel geneesmiddelen als andere behandelingen	9
1.3 Ziektemodellen zijn van belang voor zorgverleners en pakketbeheerders	10
1.3.1 De inzichten uit ziektemodellen kunnen zorgverleners helpen passende zorg te verlenen	10
1.3.2 Ziektemodellen zijn geschikt voor pakketbeheer door het Zorginstituut	11
1.4 Stappenplan voor de ideale ontwikkeling van een ziektemodel	12
1.5 Samenwerking met zorgverleners is onmisbaar	13
1.6 'Best of both worlds': combineer data uit trials en registraties	14
1.7 Declaratiedata van zorgverzekeraars bevat waardevolle informatie voor ziektemodellen	15
1.8 Ziektemodellen vereisen geen grotere aannames dan reguliere kosteneffectiviteitsmodellen	15
1.9 Een ziektemodel vereist gelijksoortige data voor alle behandelingen die in het ziektemodel worden opgenomen	16
1.10 De combinatie van publiek eigenaarschap en de noodzaak om ziektemodellen bij herhaald gebruik up-to-date te houden geeft governance-uitdagingen	17
1.11 Er moet een structuur opgezet worden waarin ziektemodellen structureel ontwikkeld en onderhouden kunnen worden	18
Referenties	19
Colofon	20

Samenvatting

In dit rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de belangrijkste inzichten uit een project over het ontwikkelen en gebruiken van ziektemodellen voor pakketbeheer. Het project is gestart op initiatief van het Zorginstituut om nieuwe inzichten te krijgen en kennis op te doen over ziektemodellen voor de doorontwikkeling van pakketbeheer. Het project duurde drie jaar, van 2022 tot 2025. Het rapport bevat de elf belangrijkste 'geleerde lessen'.

Wat zijn ziektemodellen?

Een ziektemodel is een type kosteneffectiviteitsmodel. Kosteneffectiviteitsmodellen helpen om de gezondheidswinst voor patiënten en de kosten van behandelingen uit te rekenen. Een regulier kosteneffectiviteitsmodel vergelijkt meestal twee behandelingen en kijkt niet naar behandelvolgorde. Ziektemodellen brengen het complete behandeltraject van patiënten in kaart. Dus ook alle mogelijke behandelingen en behandelvolgorden.

Meerwaarde van ziektemodellen

Met ziektemodellen is het makkelijker om passende zorg te bieden bij ziektes waarvoor veel behandelingen bestaan. Ziektemodellen zijn een goede weergave van de praktijk. Zorgverleners helpen mee bij het maken van ziektemodellen. Daardoor snappen zorgverleners goed hoe zo'n model werkt en welke beperkingen het heeft. Zo gaan steeds meer mensen de modellen gebruiken. Ziektemodellen zijn geschikt voor alle behandelingen. Niet alleen voor medicijnen, maar bijvoorbeeld ook voor het onderzoeken van chirurgische operaties. Niet het soort behandeling, maar de beschikbare onderzoeksgegevens bepalen of het mogelijk is om een ziektemodel te maken.

Ziektemodellen toepassen voor pakketbeheer

Ziektemodellen kunnen passende zorg stimuleren. Het zoeken naar een balans tussen gezondheidswinst voor de patiënt en de kosten van alle mogelijke behandelingen helpt bij het maken van passende behandelkeuzes. Daarom is het wenselijk om de resultaten van ziektemodellen op te nemen in behandelrichtlijnen. Ziektemodellen zijn zeer geschikt voor herbeoordelingen en cyclische beoordelingen door het Zorginstituut. Zorginstituut kan dan een vergelijking maken tussen de meest doelmatige behandelvolgorden volgens het model en de behandelvolgorden die het meest voorkomen in de praktijk. Daarnaast kunnen ziektemodellen ingediend worden door registratiehouders bij instroomadviezen. Met pakketbeheer bepalen het Zorginstituut, zorgverzekeraars en zorgaanbieders welke zorg wel of niet kan worden vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering.

Ontwikkelen van betrouwbare ziektemodellen vereist samenwerking

Nauwe samenwerking met beroepsgroepen is onmisbaar om praktijkgetrouwe modellen te kunnen maken. Het doel is om zo goed mogelijk te voorspellen hoeveel gezondheid een patiënt wint door een bepaalde behandeling en hoeveel kosten van gezondheidszorg, mantelzorg en verminderde productiviteit een patiënt maakt. Om dat goed te kunnen meten is het belangrijk om beschikbare resultaten uit klinische trials over werkzaamheid te combineren met registratiedata over de effectiviteit in de praktijk.

Methode en organisatie zijn uitdagingen bij ontwikkelen ziektemodellen

Er zijn nog veel uitdagingen bij het ontwikkelen van ziektemodellen. Bijvoorbeeld het kiezen van een methode. Bij ziektemodellen zijn de onzekerheden niet groter dan bij standaard kosteneffectiviteitsmodellen. Integendeel, ziektemodellen laten de onzekerheden juist beter zien in plaats van ze te negeren. Een model maken van de toekomst gaat altijd gepaard met onzekerheid, want niemand heeft een glazen bol. Een andere uitdaging is het goed organiseren. Dat heeft te maken met eigenaarschap en het up-to-date houden van herbruikbare modellen. In dit project hebben we ervoor

gekozen om alle modellen *open source* te maken. Dus gratis en voor iedereen toegankelijk.

Toekomstvisie en rol Zorginstituut bij ziektemodellen voor passende zorg

Ziektemodellen zijn belangrijk om passende zorg te stimuleren. Maar de ontwikkeling en financiering ervan is nog erg *ad hoc* en versnipperd. Het Zorginstituut ziet zeker de meerwaarde van ziektemodellen, maar het is niet de aangewezen organisatie om die structureel te ontwikkelen. We vinden het belangrijk dat er een goede structuur komt om ziektemodellen te ontwikkelen en te onderhouden. En dat die modellen inzichten opleveren voor alle gebruikers. Ook willen we dat het in de praktijk standaard wordt om ziektemodellen te gebruiken. Het Zorginstituut neemt graag een rol om hierbij te helpen. Bijvoorbeeld door agendering, procesregie en het stimuleren van gebruik van ziektemodellen door deze op te nemen in klinische richtlijnen.

Conclusie: nog actie nodig voor optimaal gebruik van ziektemodellen

Ziektemodellen hebben meerwaarde voor het stimuleren van passende zorg. Brede implementatie vereist een structurele aanpak. De technische mogelijkheden zijn er, maar de organisatorische en financiële uitdagingen moeten worden opgelost. Dan kan de Nederlandse gezondheidszorg ziektemodellen optimaal gebruiken.

Inleiding

Zorginstituut Nederland adviseert het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over de vergoeding van geneesmiddelen en behandelingen uit het basispakket van de zorgverzekering. Een uitdaging bij die adviezen is dat ze soms snel achterhaald zijn: er zijn steeds meer ziektes waarvoor veel verschillende behandelingen en volgorden van behandelingen mogelijk zijn. Dit komt vooral voor bij verschillende chronische ziektes en binnen de oncologie. Ook kunnen de kosten van de behandelingen en behandelvolgordes hoog zijn. Ziektemodellen kunnen inzicht geven in de verhouding tussen gezondheidswinst en kosten van behandelvolgorden en kunnen daarnaast belangrijke klinische inzichten geven. Vooral voor ziektes waarvoor veel behandelingen beschikbaar zijn, is het zonder een ziektemodel niet te bepalen wat de meest doelmatige en passende zorg is.

Ziektemodel

Een ziektemodel is een wiskundige beschrijving van een ziekte en de behandelingen van die ziekte. Een ziektemodel helpt duidelijk maken wat de langetermijneffecten zijn van behandelingen. Met een ziektemodel wordt bekeken of geneesmiddelen en andere behandelingen op lange termijn effect hebben op de gezondheid van de patiënt. Het model maakt ook de kosten van een behandeling helder. Het vergelijken van de kosten en gezondheidswinst van verschillende volgorden van behandeling heet het beoordelen van de kosteneffectiviteit van behandelvolgorden. De beoordeling van de kosteneffectiviteit is een van de onderdelen van pakketbeheer door het Zorginstituut.

In oktober 2022 is bij het Zorginstituut een driejarig project gestart over ziektemodellen genaamd: 'Doorontwikkeling pakketbeheer: implementatie gebruik ziektemodellen'. Het project is gestart op initiatief van het Zorginstituut om nieuwe inzichten te krijgen en kennis op te doen over ziektemodellen voor de doorontwikkeling van pakketbeheer. Het doel was om de kennis over het ontwikkelen en gebruiken van ziektemodellen bij het Zorginstituut te verhogen, zodat deze modellen gebruikt kunnen worden om meer inzicht te krijgen in passende zorg.

In dit project zijn twee ziektemodellen gebruikt die buiten het Zorginstituut zijn ontwikkeld en twee ziektemodellen die door het Zorginstituut zijn ontwikkeld. De ziektemodellen voor melanoom en multipel myeloom zijn buiten het Zorginstituut ontwikkeld door de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR). In opdracht van het Zorginstituut zijn deze modellen doorontwikkeld en geschikt gemaakt voor pakketbeheer. De ziektemodellen voor de ziekte van Crohn en ritmecontrole bij atriumfibrilleren zijn ontwikkeld door het Zorginstituut in samenwerking met een afvaardiging van respectievelijk de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm- en Leverartsen (NVMDL) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC).

Naast de begeleiding en ontwikkeling van ziektemodellen is er ook aandacht geweest voor het trainen van adviseurs binnen het Zorginstituut, het ontwikkelen van een keuzehulp om te bepalen voor welke ziektes een ziektemodel ontwikkeld kon worden binnen dit project (zie bijlage) en voor technische aspecten (hardware, software en handleidingen) rondom het gebruik van ziektemodellen binnen het Zorginstituut.

Dit rapport vat de elf belangrijkste 'geleerde lessen' uit het project samen.

Geleerde lessen

Dit rapport gaat over de geleerde lessen uit het project 'Doorontwikkeling pakketbeheer: implementatie gebruik ziektemodellen'. Eerst leggen we uit waarom ziektemodellen meerwaarde hebben ten opzichte van reguliere kosteneffectiviteitsmodel (1.1). Vervolgens beargumenteren we voor welke ziektes ziektemodellen te gebruiken zijn (1.2). Daarna beschrijven we hoe ziektemodellen inzetbaar zijn voor het bevorderen van passende zorg. Enerzijds kunnen inzichten uit ziektemodellen zorgverleners helpen om passende zorg te leveren. Anderzijds kan het Zorginstituut ziektemodellen gebruiken bij pakketbeheer (1.3.1 en 1.3.2). In de paragrafen erna beschrijven we de geleerde lessen over de ontwikkeling van ziektemodellen: een ideaal stappenplan (1.4), de voordelen van een goede samenwerking met zorgverleners (1.5) en welke data gebruikt kunnen worden en op welke manier (1.6 en 1.7). Het ontwikkelen en gebruiken van ziektemodellen in dit project kende ook methodologische en organisatorische uitdagingen. Deze bespreken we in de paragrafen 1.8 tot en met 1.10. Ten slotte bespreken we hoe het Zorginstituut de ontwikkeling en het gebruik van ziektemodellen in de toekomst ziet (1.11).

1.1 Ziektemodellen hebben meerwaarde ten opzichte van reguliere kosteneffectiviteitsmodellen

Als een ziekte geschikt is voor het ontwikkelen van een ziektemodel, dan heeft een ziektemodel meerwaarde ten opzichte van reguliere kosteneffectiviteitsmodellen. Het belangrijkste criterium is dat een ziekte meerdere behandelopties heeft die patiënten in volgorde gebruiken. In zo'n geval is zonder een ziektemodel niet te bepalen wat de meest doelmatige behandelvolgorde is.

De meerwaarde van ziektemodellen is dat ze een betere weergave zijn van het behandeltraject van patiënten, waardoor zorgverleners de modellen beter begrijpen en steunen. Er zijn twee belangrijke verschillen tussen ziektemodellen en reguliere kosteneffectiviteitsmodellen:

1. Ziektemodellen nemen alle mogelijke behandelingen (als de beschikbare data het toelaten) voor een ziekte mee, terwijl reguliere kosteneffectiviteitsmodellen meestal maar twee behandelingen vergelijken.
2. Ziektemodellen onderzoeken behandelvolgorden, terwijl reguliere kosteneffectiviteitsmodellen meestal geen of beperkt aandacht geven aan voorafgaande of vervolghandelingen.

Door deze twee eigenschappen sluiten ziektemodellen beter aan bij de klinische praktijk en zullen zorgverleners ze beter begrijpen en steunen dan reguliere kosteneffectiviteitsmodellen die maar een beperkt deel van hun behandelpraktijk modelleren of grote aannames doen bij vervolghandelingen.

Ziektemodel voor de ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een chronische ontsteking van het spijsverteringskanaal, met name de darmen. Veelvoorkomende klachten zijn onder andere dunne ontlasting of diarree, buikpijn en acute aandrang voor ontlasting. Er zijn in Nederland negen geneesmiddelen (methotrexaat, azathiopurine, infliximab, adalimumab, infliximab+azathiopurine, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab en upadacitinib) beschikbaar voor de behandeling van matig tot ernstige ziekte van Crohn. Patiënten switchen naar een volgend geneesmiddel als de ziekte terugkeert of verergert, of als er ernstige bijwerkingen van het geneesmiddel ontstaan. Er zijn verschillende strategieën mogelijk voor het switchen tussen geneesmiddelen: (1) *step-up*-behandelvolgorden zijn behandelingen die beginnen met immunomodulatoren (methotrexaat of azathiopurine), waarna bij terugkeer of verergering van de ziekte opgeschaald kan worden naar geavanceerdere behandelingen met zogenoemde *biologicals* (bijvoorbeeld infliximab of ustekinumab) en (2) *top-down*-behandelvolgorden starten direct met deze biologicals.

Het grote aantal beschikbare geneesmiddelen voor de ziekte van Crohn die achter elkaar gegeven kunnen worden, maakte de ziekte van Crohn tot een geschikte ziekte om een ziektemodel voor te ontwikkelen. Het Zorginstituut heeft daarom in dit project in samenwerking met vier maag-darm-lever (MDL) artsen een ziektemodel ontwikkeld voor matig tot ernstige ziekte van Crohn. Hierin konden patiënten maximaal vijf geneesmiddelen achter elkaar krijgen. In totaal werden 156 *step-up* en 72 *top-down* behandelvolgorden gemodelleerd. De resultaten van het ziektemodel geven een schatting van de totale maatschappelijke kosten en gewonnen levensjaren van goede kwaliteit (QALY's) voor de gemiddelde patiënt met ziekte van Crohn voor iedere behandelvolgorde.

Ziektemodel voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritmeaandoening onder volwassenen. Voor sommige patiënten, voornamelijk ouderen en patiënten met beperkte mobiliteit, zijn geneesmiddelen om de hartfrequentie te reguleren voldoende (*rate control*). Maar bij andere patiënten wordt geprobeerd het sinusritme te herstellen met ritmecontrolestrategieën. Twee veelgebruikte ritmecontrolestrategieën zijn anti-aritmische geneesmiddelen en katheterablatie. Vaak wordt katheterablatie uitgevoerd als anti-aritmische geneesmiddelen niet succesvol het hartritme kunnen herstellen, maar volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) kan het ook de eerste ritmecontrolebehandeling bij patiënten met AF zijn. In het ziektemodel werd onderzocht welke volgorde van ritmecontrolestrategieën het meest kosteneffectief is vanuit een maatschappelijk perspectief.

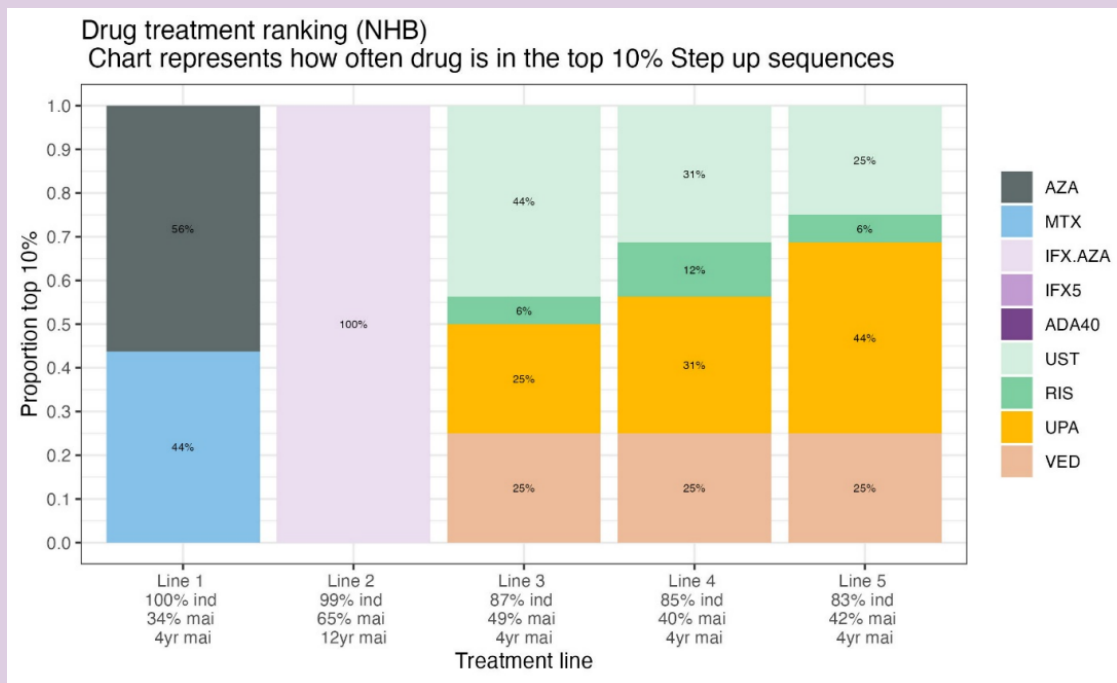
Door de specifieke eigenschappen van ziektemodellen is het mogelijk om de doelmatigheid van meerdere behandelingen voor een ziekte met elkaar te vergelijken en de beste positie in een behandeltraject te bepalen. Het doel is niet om slechts één volgorde als de meest doelmatige aan te merken en te wensen dat enkel die volgorde wordt voorgeschreven. Het doel is om een aantal meest doelmatige opties te identificeren. Dit inzicht kan ervoor zorgen dat behandelaars naast medisch inhoudelijke argumenten ook maatschappelijke argumenten over de doelmatigheid van zorg meewegen bij behandelkeuzen, zonder de behandelopties te beperken.

Ziektemodellen tonen aan dat de doelmatigheid van eerdere behandelingen afhangt van de doelmatigheid van latere behandelingen.

De meeste doelmatige step-up behandelvolgorden voor de ziekte van Crohn

Het ziektemodel voor de ziekte van Crohn liet zien dat de meest kosteneffectieve step-up behandelvolgorden beginnen met azathioprine of methotrexaat gevolgd door de combinatietherapie infliximab met azathioprine en daarna risankizumab, upadacitinib of vedolizumab wanneer patiënten terugkeer van ziekte of bijwerkingen hebben. Dit is geïllustreerd in onderstaande figuur waarin voor iedere behandellijn de meest voorkomende behandelingen in de top 10% van meest kosteneffectieve sequenties zijn weergegeven.

Azathioprine of methotrexaat zijn op zichzelf niet de meest effectieve geneesmiddelen, maar de mogelijkheid voor patiënten om te switchen naar combinatietherapie als de behandeling in de eerste lijn niet goed werkt, zorgt ervoor dat deze minder effectieve geneesmiddelen toch een plaats krijgen in de meest kosteneffectieve behandelvolgorden. Het zorgt er namelijk voor dat een deel van de patiënten bij wie azathioprine of methotrexaat wél goed werkt, veel minder kosten maakt dan wanneer alle patiënten zouden starten met combinatietherapie met infliximab en azathioprine.



Bron: Versteegh MM, Huygens SA, Bermejo I, Grimm S, Pierik M, Römkens T, van Schaik F, Wahab P. Cost-Utility Analysis of Treatment Sequences for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Pharmacoeconomics*. 2025 Aug 23. doi: 10.1007/s40273-025-01531-x. Appendix 14.1.

De meeste doelmatige behandelvolgorden voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren

Uit het ziektemodel voor atriumfibrilleren (AF) bleek dat vanuit een doelmatigheidsperspectief patiënten met AF bij wie ritmecontrole gewenst is het beste eerst een katheterablatie kunnen krijgen. Bij terugkeer van symptomen zouden patiënten het beste antiaritmische geneesmiddelen kunnen krijgen en vervolgens maximaal 3 re-ablaties. Ook hierbij geldt dat de lijnen met antiaritmische geneesmiddelen kosteneffectief zijn, omdat behandelingen in eerdere (lijn 1) en latere (lijn 4-6) lijnen invloed hebben op de kosteneffectiviteit. Een groot deel van de patiënten heeft na de katheterablatie in lijn 1 al geen AF-symptomen meer. Voor de patiënten die na antiaritmische geneesmiddelen nog steeds of weer klachten hebben, blijven herhaalde katheterablaties een optie.

Ziektemodellen zijn een betere weergave van de onzekerheid in behandeluitkomsten, omdat in reguliere modellen de onzekerheid rondom vervolghandelingen vaak niet wordt meegenomen. Sommige modellen nemen wel latere behandellijnen wel mee, maar de kosten en effecten van de verschillende behandelopties zijn dan niet apart gemodelleerd maar beschouwd één grote

groep. Daarnaast nemen deze modellen soms alleen de kosten mee en niet de gezondheidseffecten. In ziektemodellen is wel onderscheid tussen verschillende behandelingen in de latere lijnen, waardoor de gebruiker inzicht krijgt in de meest doelmatige volgorde van behandelingen.

Doordat met ziektemodellen het gehele behandeltraject wordt gemodelleerd, zijn ze geschikt voor hergebruik: nieuwe behandelingen in verschillende delen van het behandeltraject kunnen ermee worden geëvalueerd. Wanneer een ziektemodel beschikbaar is, kan een registratiehouder het dus gebruiken voor nieuwe vergoedingsvragen van nieuwe interventies die voor de betreffende ziekte beschikbaar komen. En het Zorginstituut kan het model gebruiken voor herbeoordelingen of cyclische beoordelingen.

Nieuwe behandeling voor ziekte van Crohn: mirikizumab

Na de afronding van het ziektemodel voor de ziekte van Crohn kwam er een nieuw geneesmiddel op de markt: mirikizumab. Dit geneesmiddel kan geëvalueerd worden met het ziektemodel. Hiervoor is een update van de 'netwerk meta-analyse' nodig met de klinische studie waarin mirikizumab is onderzocht (en overige studies die in de tussentijd gepubliceerd zijn). Daarnaast moet bepaald worden in welke behandellijnen mirikizumab ingezet kan worden en wat de kosten zijn. Vervolgens kan het model opnieuw de kosteneffectiviteit van alle mogelijke behandelvolgordes bepalen en kan een uitspraak gedaan worden over de kosteneffectiviteit van deze nieuwe behandeling. Het ziektemodel is niet gebruikt bij de formele beoordeling, omdat er geen verplichting was voor de fabrikant van mirikizumab om een farmaco-economisch dossier in te leveren bij het Zorginstituut (omdat het medicijn even effectief werd bevonden als een ander geneesmiddel dat al vergoed wordt).

1.2 Ziektemodellen zijn geschikt voor zowel geneesmiddelen als andere behandelingen

De ontwikkeling van ziektemodellen voor multipel myeloom en melanoom laat zien dat ziektemodellen geschikt zijn voor ziektes met behandelingen met geneesmiddelen. Het was nog onduidelijk of ook voor andere behandelingen, zoals operaties, mogelijk is om ziektemodellen te maken. In dit onderzoek is aangetoond dat het mogelijk is om ook chirurgische ingrepen in ziektemodellen mee te nemen.

Chirurgie in het ziektemodel voor de ziekte van Crohn

In het ziektemodel voor Crohn werden naast behandelingen met geneesmiddelen ook operaties opgenomen in het ziektemodel. Op basis van data van Nederlandse patiënten uit registraties is ingeschat wanneer patiënten geopereerd zouden worden en welk type operatie ze zouden ondergaan. Het ziektemodel werd daardoor realistischer, omdat het model de dagelijkse praktijk beter nabootst.

Chirurgie in het ziektemodel voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren

In het ziektemodel voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren werd een zogeheten minimaal invasieve chirurgische ingreep gemodelleerd: katheterablatie. Bij een katheterablatie wordt een dun flexibel slangetje (een katheter) via een bloedvat het lichaam ingebracht tot aan het hart. De aard van de ingreep had geen invloed op de mogelijkheid deze op te nemen in het ziektemodel, omdat er voldoende data beschikbaar waren over de werkzaamheid van katheterablaties.

Om te bepalen voor welke ziektes ziektemodellen gemaakt konden worden in dit project is een keuzehulp ontwikkeld (zie bijlage). Een behandeling met geneesmiddelen is geen vereiste voor een ziektemodel. In de keuzehulp werden ziektes geprioriteerd met hoge uitgaven en veel huidige (en toekomstige) beschikbare behandelingen die in volgorden kunnen worden ingezet. Daarnaast werd meegenomen hoeveel mensen de ziekte hebben (prevalentie of incidentie), wat de maatschappelijke ziektelast is, en of er voldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid van de behandelingen. De aard van de behandeling (wel of geen

geneesmiddelen) hoeft hierbij geen rol te spelen, maar het kan wel lastiger zijn dan bij geneesmiddelen om voor andere interventies te bepalen wat de huidige kosten zijn en of er in de toekomst nieuwe interventies beschikbaar komen.

1.3 Ziektemodellen kunnen zorgverleners helpen passende zorg te verlenen en kunnen het Zorginstituut helpen bij pakketbeheer

Ziektemodellen geven zorgverleners inzicht in de kosten en effecten van behandelingen. Bij het vaststellen van richtlijnen kan deze informatie helpen bij het beschrijven van de meest doelmatige behandelvolgorden. Het Zorginstituut, maar eventueel ook andere pakketbeheerders (zoals zorgverzekeraars), kan informatie uit ziektemodellen gebruiken bij het beoordelen van individuele behandelingen (die al wel of nog niet in het basispakket zitten), herbeoordelingen, en bij het vergelijken van de voorschrijfp praktijk met de meest doelmatige praktijk (de zogeheten indicatiebrede cyclische beoordeling).

1.3.1 De inzichten uit ziektemodellen kunnen zorgverleners helpen passende zorg te verlenen

Een ziektemodel biedt de mogelijkheid om zorgverleners, zoals medisch specialisten, te informeren over de doelmatigheid van alle behandelopties. Ziektemodellen kunnen op die manier passende zorg stimuleren. Dit kan bijvoorbeeld door veelvuldige verspreiding van de resultaten van het model bij de beroepsgroep via presentaties op congressen en in de medisch-wetenschappelijke literatuur. Het is van belang om aanbevelingen te formuleren op basis van het model en die te verwerken in klinische richtlijnen. Overigens is het na opname van de resultaten van het model in de klinische richtlijn ook van belang om de resultaten actief bekend te maken bij de zorgverleners.

Aanbevelingen op basis van ziektemodellen in klinische richtlijnen

In de klinische richtlijn multiple sclerose (MS) is onder andere de volgende aanbeveling opgenomen op basis van resultaten van een ziektemodel. We geven ook een voorbeeld van hoe deze aanbeveling er uit zou kunnen zien voor melanoom.

Multiple sclerose

"Overweeg bij voorschrijven van orale middelen als eerste lijn te kiezen voor ponesimod als meest doelmatige therapie, en als tweede lijn voor cladribine als meest doelmatige middelen vanuit maatschappelijk perspectief bij RRMS-patiënten."

Op basis van de resultaten uit het model zou voor melanoom, voor patiënten met gunstige karakteristieken, de volgende aanbeveling kunnen worden opgenomen:

"Vanuit doelmatigheidsperspectief wordt aanbevolen om bij patiënten met gunstige karakteristieken te starten met immuuntherapie in plaats van doelgerichte therapie, ongeacht de aanwezigheid van een BRAF mutatie."

In de MS-richtlijn heeft de aanbeveling een gewicht door het gebruik van de term 'overweeg' bij de aanbeveling. Die term heeft geen formele betekenis, maar suggereert ruimte in de besluitvorming voor andere overwegingen, zoals de voorkeuren van een patiënt.

Voor het vervolg adviseren we om in richtlijnen expliciet te zijn over de stelligheid van de aanbeveling. Er is nog geen classificering beschikbaar voor het bepalen van het gewicht van de aanbevelingen uit kosteneffectiviteitsmodellen. Onderzoek is vereist naar de gepaste manier om aanbevelingen uit ziektemodellen te formuleren in richtlijnen, gegeven de onzekerheid in inputdata voor de modellen en de mate van extrapolatie. Voor de korte termijn adviseert het Zorginstituut om in richtlijnen expliciet te zijn over de stelligheid van de aanbeveling, waarbij 'overweeg' de voorkeur heeft totdat er een betere classificering beschikbaar is. Hieronder beschrijven we voorbeelden van aanbevelingen zoals die kunnen volgen uit de ziektemodellen voor de ziekte van Crohn en ritmecontrole bij atriumfibrilleren.

Voorbeelden van mogelijke aanbevelingen op basis van ontwikkelde ziektemodellen

Ziekte van Crohn:

"Overweeg bij top-down behandelingen infliximab+azathioprine als eerste lijn, als meest doelmatige therapie vanuit maatschappelijk perspectief."

"Overweeg bij step-up behandelingen azathioprine of methotrexaat als eerste lijn, infliximab+azathioprine als tweede lijn en ustekinumab als derde lijn als meest doelmatige therapie vanuit maatschappelijke perspectief."

Ritmecontrole bij atriumfibrilleren:

"Overweeg katheterablatie als eerste lijn, gevolgd door anti-aritmische medicatie bij terugkeer van symptomen, en terughoudend gebruik van re-ablaties voor patiënten met atriumfibrilleren en een indicatie voor ritmecontrole als meest doelmatige therapie vanuit maatschappelijk perspectief."

1.3.2 Ziektemodellen zijn geschikt voor pakketbeheer door het Zorginstituut

Ziektemodellen zijn kosteneffectiviteitsmodellen en zijn voor wat betreft methoden en interpretatie even geschikt voor in- en uitstroomadviezen als reguliere kosteneffectiviteitsmodellen. Daarnaast zijn ziektemodellen uitermate geschikt voor het vergelijken van de klinische praktijk met de meest doelmatige behandelvolgorden, zoals die uit het ziektemodel.

Voor gebruik bij in- en uitstroomadviezen van het Zorginstituut aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over welke behandelingen vergoed kunnen worden uit het basispakket van de zorgverzekering, moeten ziektemodellen die registratiehouders aanleveren aan dezelfde richtlijnen voldoen als reguliere kosteneffectiviteitsmodellen. Als de registratiehouder een ziektemodel gebruikt dat door het Zorginstituut of een andere partij is ontwikkeld, moet de registratiehouder het ziektemodel indienen met een duidelijk overzicht van de aanpassingen ten opzichte van het oorspronkelijke model. Ziektemodellen bevatten een grote hoeveelheid behandelingen waarvan beoordelaars moeten bepalen of deze op een betrouwbare manier in het model zijn opgenomen. Om de haalbaarheid van de wettelijk vastgelegde maximale doorlooptijd van dossiers van geneesmiddelen te bevorderen, legt het Zorginstituut extra nadruk op de vereiste om een technische validatie van een model (ook wel verificatie of codeverificatie genoemd) uit te voeren waarin gecontroleerd wordt of alle berekeningen in het model juist zijn. Bijvoorbeeld met behulp van Techver.⁸

Het Zorginstituut kan ziektemodellen ook gebruiken voor herbeoordelingen of cyclisch pakketbeheer. Op basis van de pilot van de indicatiebrede beoordeling van multipel myeloom neemt het Zorginstituut een aantal lessen mee voor een mogelijke volgende indicatiebrede beoordeling met een ziektemodel voor andere ziektes:

- Vooraf moet het Zorginstituut bepalen in hoeverre het ziektemodel de beoordeling kan ondersteunen. Als het model ontoereikend is voor de volledige beoordeling, zijn er twee opties: de beoordeling beperken tot de reikwijdte van het model of het model uitbreiden om de gehele beoordeling te kunnen informeren.
- Als er met een bestaand model gewerkt wordt, moet er voldoende inzicht zijn in de gemaakte aannames in het ziektemodel en moet het ziektemodel flexibel genoeg zijn om aan te passen voor de indicatiebrede beoordeling.
- Het ziektemodel moet ontwikkeld zijn in samenspraak met een brede groep zorgverleners. Dit zorgt voor een breed draagvlak onder de beroepsgroep.
- Het is niet wenselijk dat het Zorginstituut verantwoordelijk is voor zowel de ontwikkeling van een valide ziektemodel als voor de beoordeling van het ziektemodel. Wanneer het Zorginstituut zelf een model ontwikkelt of laat ontwikkelen (ongeacht of dit een ziektemodel of ander soort model is), verschuift de verantwoordelijkheid voor de validiteit van het model van de registratiehouder naar het Zorginstituut. Idealiter ligt de verantwoordelijkheid voor het opleveren van een valide ziektemodel bij andere partijen en is het Zorginstituut de beoordelende partij.

Indicatiebrede beoordeling van multipel myeloom

Voor de indicatiebrede beoordeling van multipel myeloom is gebruikgemaakt van het ziektemodel dat ontwikkeld is aan de Erasmus *School of Health Policy & Management* (ESHPM) van de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR).¹ Met dit ziektemodel kon de kosteneffectiviteit van behandelvolgorden van patiënten met multipel myeloom *die niet in aanmerking kwamen voor stamceltransplantatie* berekend worden. De behandelingen voor patiënten die *wel in aanmerking kwamen voor stamceltransplantatie* konden niet met het ziektemodel worden onderzocht, waardoor een volledige indicatiebrede beoordeling met dit ziektemodel niet mogelijk was.

In het ziektemodel werd een eerder uitgevoerde netwerk meta-analyse voor patiënten met *relapse refractory* multipel myeloom gebruikt, waarin de aanname was gemaakt dat bortezomib monotherapie (V) even effectief is als bortezomib/dexamethason (Vd) om twee afzonderlijke netwerken met elkaar te kunnen verbinden en alle vergelijkingen tussen geneesmiddelen mogelijk te maken.⁵ Het is echter nog onderwerp van discussie of bortezomib/dexamethason mogelijk effectiever is dan bortezomib als monotherapie.^{6,7} Daarom heeft ESHPM een scenarioanalyse uitgevoerd waarin deze assumptie niet werd gedaan.

1.4 Stappenplan voor de ideale ontwikkeling van een ziektemodel

Op basis van de ervaringen in dit project en de lessen uit het voorgaande project '*Multi-use disease models*' in opdracht van Zorginstituut⁹ is een stappenplan opgesteld voor het ontwikkelen van een ziektemodel (zie onderstaande box). Het hele proces van de ontwikkeling van een ziektemodel duurt gemiddeld 24 maanden. Een team van minimaal twee gezondheidseconomen met ervaring in het ontwikkelen van kosteneffectiviteitsmodellen (bij voorkeur ziektemodellen) en het modelleren in de statistische software R (bij voorkeur met het *DARTH modelling framework*^{2-4,10}) zou het ziektemodel moeten ontwikkelen. .

Stappenplan voor een ideale ontwikkeling van een ziektemodel

1. Bepaal de behoefte aan inzichten uit een ziektemodel en bepaal of een ziekte geschikt is voor de ontwikkeling van een ziektemodel, d.w.z. de ziekte moet meerdere behandelopties hebben die in volgorde gegeven kunnen worden.
2. Benader de wetenschappelijke vereniging voor een afvaardiging van zorgverleners voor een werkgroep voor de ontwikkeling van het ziektemodel. Organiseer maandelijkse bijeenkomsten van één uur met deze werkgroep. Notuleer bij deze maandelijkse overleggen voor transparantie over de besluitvorming.
3. Informeer overige belanghebbenden over het project en vraag hen of zij betrokken willen zijn. Dit betreft patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en registratiehouders (in geval van behandelingen met medicatie).
4. Ontwikkel een conceptueel model op basis van behandelingen zoals beschreven in de klinische richtlijn en in afstemming met zorgverleners en overige stakeholders.
5. Plan de uitvoer van een systematische review en (netwerk) meta-analyse van klinische trials voor de schatting van werkzaamheid van behandelingen (*efficacy*).
6. Inventariseer de beschikbaarheid van declaratiedata in Vektis over de ziekte voor informatie over kosten (en eventueel effectiviteit). Wanneer beschikbaar, betrek een ervaren data-analist om de data te analyseren.
7. Inventariseer de beschikbaarheid van data over effectiviteit, kwaliteit van leven en zorgkosten in klinische registers of observationele onderzoeken (bij voorkeur uit Nederland).
8. Programmeer het ziektemodel in de software 'R', idealiter volgens het DARTH modelling framework.²⁻⁴
9. Plan een *face-to-face* bijeenkomst met de werkgroep van zorgverleners bij voltooiing van de ontwikkeling van het model waarin methoden worden samengevat en de eerste resultaten worden gepresenteerd voor validatie van de gebruikte methoden en *face validity* check van de eerste resultaten.
10. Schrijf het technisch rapport met methoden en resultaten van het ziektemodel en deel dit ter validatie met de werkgroep en waar nodig met overige stakeholders.
11. Valideer de technische implementatie van het model met behulp van bijvoorbeeld de TECH-VER checklist⁸, idealiter uitgevoerd door een externe partij.
12. Finaliseer het eindrapport en schrijf eventueel een wetenschappelijk manuscript van het ziektemodel.
13. Presenteer de resultaten aan overige betrokken stakeholders.
14. Draag bij aan de verspreiding van de resultaten via presentaties aan de beroepsgroep en stimuleer opname in de klinische richtlijn bij voldoende draagvlak voor de inhoud van het model.

1.5 Samenwerking met zorgverleners is onmisbaar

Een beter inzicht in de klinische werkelijkheid door samenwerking met zorgverleners helpt de modelontwikkelaars een model te maken dat zo goed mogelijk aansluit bij de klinische praktijk. Daartegenover staat dat modelontwikkelaars zorgverleners kunnen helpen bij de wens om meer doelmatige zorg te leveren, maar waarvoor bij zorgverleners de kennis en tijd ontbreken voor het maken van kosteneffectiviteitsmodellen. Een goede uitleg over een zorgvuldig ontwikkeld model helpt zorgverleners om de meerwaarde van kosteneffectiviteitsmodellen te begrijpen. Een groot voordeel van de samenwerking is dat de betrokken zorgverleners niet alleen de meerwaarde, maar ook de beperkingen van het ziektemodel goed kennen en de resulterende gegevens dus beter op waarde kunnen schatten.

Klinische inzichten

Voor beide ziektemodellen (ziekte van Crohn en ritmecontrole bij atriumfibrilleren) is contact opgenomen met de wetenschappelijke vereniging van de beroepsgroep en zijn vier medisch specialisten per ziektemodel aangewezen voor de klinische begeleiding. Deze klinische begeleiding was onmisbaar voor het interpreteren van bestaande studies en duiding van de richtlijnen, en hielp de modelontwikkelaars grip te krijgen op de klinische praktijk. Bij het ziekte-van-Crohn-model werden daarnaast via de betrokken zorgverleners gegevens over kosten, kwaliteit van leven en tijd tot actieve ziekte uit registers beschikbaar gemaakt voor gebruik in het ziektemodel.

1.6 Best of both worlds: combineer data uit trials en registraties

Combineer bij voorkeur data uit *randomized control trials* (RCT's) samengevoegd in netwerk meta-analyses (werkzaamheid of *efficacy*) met data uit de dagelijkse praktijk op basis van registraties (*effectiveness*) om de verwachte gezondheidswinst te schatten. Beide databronnen hebben voordelen en nadelen. Door deze databronnen te combineren in een model, kan een model de voordelen benutten zonder dat de nadelen de resultaten (te veel) beïnvloeden.

Het belangrijkste bewijs voor de werkzaamheid van behandelingen komt uit RCT's. De willekeurige toewijzing aan de groepen (*random*) in een RCT sluit versturende effecten uit. Bij een voldoende grote studipopulatie betekent dit dat de groepen hetzelfde zijn en dat alleen de verschillende behandelingen de uitkomstverschillen veroorzaken. Een belangrijk nadeel van RCT's is echter dat de gecontroleerde onderzoeksetting niet hetzelfde is als de dagelijkse praktijk. In RCT's zijn bepaalde patiënten uitgesloten, bijvoorbeeld ouderen, zwangere vrouwen of mensen met meerdere ziekten. Daarom wordt vaak gepleit voor het gebruik van *real world evidence*, oftewel bewijs uit de echte wereld, ook wel registratiedata of observationele data genoemd. Een bijkomend voordeel van deze data is dat patiënten meestal langer gevolgd zijn dan in RCT's die meestal maar een aantal maanden tot een paar jaar duren. Een belangrijk nadeel van dit soort data is echter dat patiënten en artsen zelf kiezen welke behandeling ze krijgen, wat kan leiden tot vertekening: mensen die de nieuwe behandeling krijgen, verschillen vaak van mensen die de standaardbehandeling krijgen, waardoor het niet zeker is of de verschillen ontstaan door de behandeling of door andere factoren (*selectiebias* door indicatie). Door beide typen databronnen te combineren in een ziektemodel kan het model betrouwbare data over de werkzaamheid van de behandeling uit RCT's gebruiken, maar zijn deze gecorrigeerd voor het verschil met de dagelijkse praktijk door ook data uit registraties te gebruiken.

Technische toelichting: combinatie van data uit klinische studies en praktijkregisters

De combinatie van gegevens uit klinische studies en praktijkregisters verloopt als volgt. Eerst wordt met behulp van data uit registers (observationele data) via parametrische *survival* analyse vastgesteld hoe lang de tijd tot terugkeer van ziekte is na een behandeling. Stel dat de mediane tijd tot terugkeer van ziekte na behandeling 'A' in een register 16,34 jaar is in de dagelijkse praktijk. Behandeling 'B' is nieuw en wordt nog niet gebruikt in de dagelijkse praktijk, waardoor er nog geen data over behandeling 'B' in het register beschikbaar zijn. Maar uit de klinische studie is bekend dat behandeling 'B' beter werkt en een *hazard ratio* van 0,8 heeft ten opzichte van behandeling 'A'. Wanneer die *hazard ratio* uit de klinische studie gecombineerd wordt met de parametrische survivalfunctie van behandeling 'A' uit de dagelijkse praktijk, schat het model dat met behandeling 'B' de mediane tijd tot terugkeer van de ziekte 20,13 jaar is (tenzij de patiënt voor die periode overlijdt).

1.7 Declaratiedata van zorgverzekeraars bevat waardevolle informatie voor ziektemodellen

Declaratiedata van zorgverzekeraars kunnen grote waarde hebben bij de ontwikkeling van een ziektemodel. Modelontwikkelaars kunnen deze data gebruiken om de kosten van zorggebruik in verschillende groepen te schatten, het bepalen van onderhandelde geneesmiddelprijzen, en soms ook bij het schatten van achtergrondkansen. Het schatten van effectiviteit is zelfs uitzonderlijk waardevol, waar mogelijk, omdat alle Nederlandse patiënten in de data zijn terug te vinden. De data zijn echter alleen toegankelijk binnen het Zorginstituut (en alleen na toestemming) of na een aanvraag bij Vektis. Toegang tot de data zelf is niet noodzakelijk als er wordt samengewerkt met een data-analist die ervaring heeft met de declaratiedata. Ook is duiding van zorgverleners nodig om het behandelpad in de declaratiedata te identificeren. Declaratiedata zijn alleen van waarde als er goede (*proxy*) declaratietitels zijn die relevante klinische gebeurtenissen onderscheiden.

Effectiviteit en kosten uit declaratiedata: atriumfibrilleren

Voor het ziektemodel voor atriumfibrilleren was er informatie nodig over de zorgkosten van patiënten met en zonder symptomen van atriumfibrilleren. Daarnaast was er inzicht nodig in de tijd tot terugkeer van symptomen na een behandeling met een katheterablatie. De declaratiedata konden deze informatie bieden, niet alleen voor kosten binnen het ziekenhuis, maar ook voor kosten van zorggebruik buiten het ziekenhuis (bijvoorbeeld huisarts, paramedische zorg en thuiszorg). Voor de zorgkosten werd een patiëntengroep geselecteerd op basis van de declaratie van de DBC voor de katheterablatie en werd binnen deze groep gekeken welke zorg er werd gebruikt toen er symptomen waren van atriumfibrilleren en toen deze symptomen er niet meer waren. Op basis van klinisch inzicht werd bepaald welke kosten voorafgaand aan de katheterablatie kosten van symptomen waren en welke onderdeel waren van de voorbereiding op de katheterablatie. Voor de tijd tot terugkeer van symptomen werden patiënten verschillende jaren gevolgd in de declaratiedata. Iedere nieuwe declaratie die terugkeer van symptomen signaleerde (een nieuwe katheterablatie, een sterker anti-aritmisch middel of een andere behandeling voor atriumfibrilleren) werd gemarkeerd. Op de resulterende gegevens werd een parametrische survivalfunctie geschat die in het ziektemodel werd gebruikt om de tijd tot terugkeer van symptomen te voorspellen.

1.8 Ziektemodellen vereisen geen grotere aannames dan reguliere kosteneffectiviteitsmodellen

Ziektemodellen verschillen van reguliere kosteneffectiviteitsmodellen in hun aannames over vervolgbehandelingen. Reguliere modellen veronderstellen vaak dat vervolgbehandelingen uitblijven of kunnen worden gegroepeerd. Ziektemodellen modelleren vervolgbehandelingen expliciet. Dit vereist meer, maar specifiekere aannames: modelontwikkelaars moeten voor elke vervolgbehandeling bijvoorbeeld beslissen wanneer de behandeling start en hoelang deze duurt.

Metafoor voor aannames in ziektemodellen

Het modelleren van vervolgbehandelingen in een ziektemodel is te vergelijken met het plannen van een route met de auto waarvan je alleen het eerste deel al kent en de rest nog nooit hebt gereden. Je kunt één grote aanname doen dat je over de hele rit dezelfde snelheid rijdt (zoals in een regulier kosteneffectiviteitsmodel), of je kunt per deel van de reis kijken welke informatie bekend is over de maximumsnelheid en filedichtheid over dat traject. Er moeten dan meer keuzes worden gemaakt, maar het is niet zo dat er in totaal grotere aannames worden gedaan.

Bij vervolgbehandelingen moeten modelontwikkelaars bedenken dat een behandeling als tweede- of derdelijns behandeling mogelijk anders werkt dan als eerstelijnsbehandeling. Dat kan bijvoorbeeld door wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van een behandeling te splitsen naar studies in patiënten die nog nooit behandeld zijn en patiënten die al wel een behandeling hebben gehad maar daarna nog steeds ziek waren. Ook kunnen modelontwikkelaars onderzoeksgegevens uit de dagelijkse praktijk gebruiken, bijvoorbeeld, dalende effectiviteit van vervolgbehandelingen op te nemen in het model.

Behandeleffectiviteit per behandelijn in ziektemodellen

In de ziektemodellen voor ziekte van Crohn en ritmecontrole bij atriumfibrilleren is rekening gehouden met verschillen in effectiviteit voor behandelingen die later gegeven werden. Hoe goed een behandeling werkte, werd geschat op basis van gegevens uit de dagelijkse praktijk en uit wetenschappelijke studies. Voor de gegevens uit de dagelijkse praktijk werden de kansen apart gerapporteerd voor patiënten die al behandelingen hadden ondergaan. Ook de gegevens uit klinische studies werden apart opgenomen. Zo werd de netwerk meta-analyse voor de ziekte van Crohn apart gedaan voor patiënten die al eens waren behandeld met een biologisch geneesmiddel. De meta-analyse voor atriumfibrilleren werd apart uitgevoerd voor patiënten die al een keer een katheterablatie hadden ondergaan en voor patiënten die deze behandeling nog nooit hadden gekregen.

Zorgverleners kunnen helpen bij het bepalen wanneer een nieuwe behandeling begint in het ziektemodel. Vaak is dat het optreden van een gebeurtenis (een *event* genoemd), zoals terugkerende ziekte. Dat betekent dat analisten deze gebeurtenis in registratiedata moeten vinden en markeren.

Start nieuwe behandeling atriumfibrilleren

Bij atriumfibrilleren wordt een nieuwe behandeling overwogen als de symptomen terugkeren. Voor het ziektemodel voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren werd gebruikgemaakt van declaratiedata van zorgverzekeraars. In die data werd vastgesteld wanneer een patiënt een katheterablatie had ontvangen. In overleg met zorgverleners was er sprake van terugkeer van symptomen wanneer er een nieuwe katheterablatie had plaatsgevonden, patiënten een zwaarder anti-aritmisch medicijn kregen of een andere behandeling die alleen gegeven werd als er weer symptomen waren. In het ziektemodel werd de tijd tot volgende behandeling geschat op basis van die gebeurtenissen en hoe lang na de katheterablatie die plaatsvonden.

1.9 Een ziektemodel vereist gelijksoortige data voor alle behandelingen die het ziektemodel bevat

Een uitgangspunt van een ziektemodel is dat alle behandelingen en behandelvolgorden met elkaar kunnen worden vergeleken. Dit vereist dat voor alle behandelingen gelijksoortige data beschikbaar zijn over effectiviteit, maatschappelijke kosten en impact op kwaliteit van leven van behandelingen. Maar omdat sommige behandelingen al lang geleden zijn onderzocht, is soms niet voor alle behandelingen evenveel informatie beschikbaar. Zo kan het zijn dat klinische studies vroeger andere eindpunten gebruikten om vast te stellen of een behandeling werkte. Wanneer niet voor alle behandelingen in een ziektemodel gelijksoortige data beschikbaar zijn, moeten modelontwikkelaars kiezen tussen het niet opnemen van de behandelingen of het veranderen van de structuur van het ziektemodel.

Ongelijksoortige informatie ziekte van Crohn

Oude behandelingen voor de ziekte van Crohn, zoals azathioprine en methotrexaat, zijn nog nooit onderzocht bij patiënten die nog steeds last hebben van hun ziekte na gebruik van een biologisch middel. Het ziektemodel kon daarom niet onderzoeken wat de doelmatigheid was van methotrexaat voor patiënten die na verschillende behandelingen met biologische middelen nog steeds actieve ziekte hadden. Er is dus gekozen om niet alle behandel mogelijkheden te onderzoeken.

Daarnaast is de modelstructuur aangepast om rekening te houden met ongelijksoortige informatie. Niet alle studies rapporteren hoeveel patiënten respons hebben op een behandeling. Respons betekent dat patiënten reageren op de behandeling, maar niet zo goed dat ze vrij zijn van symptomen. Ook hebben verschillende studies andere afkappunten voor wat ze onder respons verstaan. Zo gebruiken sommige studies een daling van 70 punten op een schaal van symptomen, en andere studies 100. Omdat in de klinische praktijk bij respons na verloop van tijd toch naar een andere behandeling wordt gezocht en de data te ongelijksoortig waren, is na overleg met zorgverleners de respons op gezondheidstoestand niet opgenomen in het ziektemodel.

1.10 De combinatie van publiek eigenaarschap en de noodzaak om ziektemodellen bij herhaald gebruik up-to-date te houden geeft governance-uitdagingen

De combinatie van publiek eigenaarschap en de noodzaak om de modellen bij herhaald gebruik up-to-date te houden geeft governance-uitdagingen. Ziektemodellen worden vaak met publiek geld ontwikkeld voor publiek gebruik. Eigenaarschap van het model is daarmee minder vanzelfsprekend georganiseerd dan wanneer een private partij een model ontwikkelt. Daarnaast zijn ziektemodellen bruikbaar voor meervoudig gebruik. In zo'n geval wordt een ziektemodel een standaardmodel. Dat is een model dat altijd wordt gebruikt om nieuwe behandelingen voor die ziekte te beoordelen op kosteneffectiviteit. Herhaald gebruik vereist het up-to-date houden van de modellen met nieuwe inzichten en nieuwe kosten.

In opdracht van het Zorginstituut heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) samen met de Universiteit Twente, Maastricht *University Medical Center* (MUMC), Rijksuniversiteit Groningen (RUG) en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) uitgebreid onderzoek gedaan naar de verschillende rollen en verantwoordelijkheden rondom een ziektemodel.⁹ Zij omschreven in hun rapport verschillende governance opties, waaronder het *open-source* model. Voor de twee modellen die ontwikkeld zijn binnen het huidige project van het Zorginstituut (ziekte van Crohn en atriumfibrilleren) is dit *open-sourcemodel* gekozen. Dat wil zeggen dat de code toegankelijk is voor alle partijen die het model willen gebruiken. De risico's bij die aanpak zijn dat er minder controle is op het gebruik van het model. Dit risico kan verkleind worden door als vereiste op te nemen dat nieuwe gebruikers aanpassingen in de code van het originele model bijhouden en delen. Dat is in deze modellen georganiseerd via een publieke GitHub *repository*. Daarnaast zijn er modelhandleidingen geschreven en getoetst met farmaco-economisch adviseurs van het Zorginstituut, wat het updaten van het model makkelijker maakt.

Open source via GitHub

De ziektemodellen voor de ziekte van Crohn en atriumfibrilleren zijn publiek beschikbaar op GitHub, een gratis onlineplatform voor versiecontrole en samenwerking aan softwareontwikkeling. Gebruikers kunnen de code downloaden en lokaal *runnen* in 'R'. Er is geen verantwoordelijke partij aangewezen voor het up-to-date houden van het model, dat hangt af van de partij die nut ziet in het gebruiken van het model.

1.11 Een structuur is nodig waarin partijen ziektemodellen structureel kunnen ontwikkelen en onderhouden

Momenteel is de ontwikkeling van ziektemodellen ad-hoc en gefragmenteerd. Hoewel het Zorginstituut niet twijfelt aan de meerwaarde van ziektemodellen voor het stimuleren van passende zorg, is het niet de aangewezen organisatie voor het structureel ontwikkelen van ziektemodellen omdat het geen kennisinstituut is. Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat er een structuur komt waarin ziektemodellen ontwikkeld en onderhouden worden, en dat het gebruik in de praktijk wordt gewaarborgd, bijvoorbeeld door opname van inzichten uit de ziektemodellen in klinische richtlijnen. Het Zorginstituut wil binnen deze structuur graag een rol spelen bij het agenderen van ziektes waarvoor ziektemodellen ontwikkeld moeten worden, de procesregie over samenwerkingen in het veld in de ontwikkeling van ziektemodellen en het stimuleren van gebruik van ziektemodellen in de klinische praktijk. Daarnaast verwelkomt het Zorginstituut het gebruik van ziektemodellen in dossiers van registratiehouders voor instroomadviezen en zijn er mogelijke toepassingen van ziektemodellen bij cyclisch pakketbeheer en herbeoordelingen. Momenteel is er geen structurele financiering voor de ontwikkeling, het onderhoud en de monitoring van gebruik van ziektemodellen. Hiervoor moeten veldpartijen opties buiten het Zorginstituut verkennen die structurele financiering of grootschalige projectfinanciering mogelijk maken.

Referenties

- 1 Blommestein, H. M. *et al.* Cost-effectiveness of novel treatment sequences for transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *JAMA network open* **4**, e213497-e213497 (2021).
- 2 Alarid-Escudero, F. *et al.* A Tutorial on Time-Dependent Cohort State-Transition Models in R Using a Cost-Effectiveness Analysis Example. *Medical Decision Making* **43**, 21-41 (2023). <https://doi.org:10.1177/0272989x221121747>
- 3 Alarid-Escudero, F. *et al.* A need for change! A coding framework for improving transparency in decision modeling. *Pharmacoeconomics* **37**, 1329-1339 (2019).
- 4 Krijkamp, E. M. *et al.* Microsimulation Modeling for Health Decision Sciences Using R: A Tutorial. *Medical Decision Making* **38**, 400-422 (2018). <https://doi.org:10.1177/0272989x18754513>
- 5 van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A. & Sonneveld, P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* **35**, 1312-1319 (2017). <https://doi.org:10.1200/JCO.2016.71.1663>
- 6 Armoiry, X., Tsertsvadze, A., Connock, M., Melendez-Torres, G. J. & Clarke, A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* **35**, 2975-2976 (2017). <https://doi.org:10.1200/JCO.2017.73.1828>
- 7 Dimopoulos, M. A. *et al.* Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* **100**, 100-106 (2015). <https://doi.org:10.3324/haematol.2014.112037>
- 8 Büyükkaramikli, N. C., Rutten-van Mölken, M., Severens, J. L. & Al, M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics* **37**, 1391-1408 (2019). <https://doi.org:10.1007/s40273-019-00844-y>
- 9 Wang, J. *et al.* A Blueprint for Multi-use Disease Modeling in Health Economics: Results from Two Expert-Panel Consultations. *Pharmacoeconomics* **42**, 797-810 (2024). <https://doi.org:10.1007/s40273-024-01376-w>
- 10 Krijkamp, E. M. *et al.* Microsimulation modeling for health decision sciences using R: a tutorial. *Medical Decision Making* **38**, 400-422 (2018).

Colofon

Contactpersoon	Doorontwikkeling pakketbeheer: implementatie gebruik ziektmodellen Timon Sibma tsibma@zinl.nl
Afdeling	Onderzoek, Ontwikkeling & Geneesmiddelen

Bijlagen

Keuzehulp indicaties voor ziektemodellen

GitHub repositories ziektemodellen:

Ziekte van Crohn:

https://github.com/matthijsversteegh/Crohn_public_model.git

Ritmecontrole bij atriumfibrilleren:

<https://github.com/simonehuygens/AF-rhythmcontrol.git>

Wetenschappelijke publicaties ziektemodellen:

Ziekte van Crohn:

Versteegh, M.M., Idema, D.L., Huygens, S.A. *et al.* Comparative efficacy of all available pharmaceutical therapies for moderate to severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Gastro Hep Advances* (2025).

<https://doi.org/10.1016/j.gastha.2025.100764>

Versteegh, M.M., Huygens, S.A., Bermejo, I. *et al.* Cost-Utility Analysis of Treatment Sequences for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *PharmacoEconomics* (2025).

<https://doi.org/10.1007/s40273-025-01531-x>

Atriumfibrilleren:

Nog niet beschikbaar.

Bijlage

**Keuzehulp voor selecteren van indicaties voor ziektemodellen
binnen het project "Doorontwikkeling pakketbeheer:
Implementatie gebruik ziektemodellen"**

Matthijs Versteegh en Simone Huygens

1 Achtergrond

1.1 Beschrijving opdracht

Het Zorginstituut geeft met de opdracht 'Doorontwikkeling pakketbeheer: Implementatie gebruik ziektemodellen' invulling aan de uitdagingen rondom indicatie-brede beoordelingen van geneesmiddelen en niet-geneesmiddelen. De opdracht heeft als doelstelling om de kennis over het ontwikkelen en gebruiken van ziektemodellen bij het Zorginstituut te verhogen zodat deze modellen gebruikt kunnen worden om meer inzicht te krijgen in de (kosten)effectiviteit en doelmatig gebruik van verzekerde zorg. De verwachting is dat het project er aan bijdraagt dat het Zorginstituut 1) kan bepalen voor welke indicaties het zinvol kan zijn om een ziektemodel te ontwikkelen, 2) ziektemodellen kan aanpassen aan de huidige situatie of buitenlandse modellen kan 'vertalen' naar Nederlandse modellen en 3) de resultaten uit ziektemodellen kan gebruiken voor het stimuleren van doelmatige voorschrijfpraktijken, bijvoorbeeld via opname in klinische richtlijnen of indicatie-brede beoordelingen als onderdeel van cyclisch pakketbeheer. De huidige keuzehulp richt zich op het eerstgenoemde effect van het project: bepalen voor welke indicaties het zinvol kan zijn om een ziektemodel te ontwikkelen.

1.2 Eerder werk binnen het Zorginstituut

Het adviesrapport '*Advies aan Zorginstituut Nederland over ziektemodellen voor meervoudig gebruik*' vormt een belangrijk startpunt voor deze keuzehulp. Hieronder vatten we de bevindingen uit dat onderzoek samen indien ze relevant zijn voor deze keuzehulp.

1.2.1 Definitie

Net als in het eerder verschenen rapport *Advies aan Zorginstituut Nederland over ziektemodellen voor meervoudig gebruik* (hierna 'het advies') wordt hier de Engelstalige definitie voor een ziektemodel gehanteerd: "A (health economic) decision model that properly represents (part of) the dynamics of a disease trajectory to accommodate the evaluation of a range of alternative health technologies for the management of this disease." Wanneer een ziekte van preventie tot en met behandeling wordt gemodelleerd is er sprake van een 'whole disease model', maar die uitvoeringsvorm zal vanwege de grote data-vereisten een uitzondering zijn.

1.2.2 Voordelen ziektemodellen

Een ziektemodel beoogd goed aan te sluiten bij de klinische praktijk. Dit vereist een nauwe samenwerking met klinici in de ontwikkeling van het conceptueel model en draagt bij aan de acceptatie van het model binnen de klinische beroepsgroep. Wanneer een ziektemodel meervoudig kan worden gebruikt verhoogt het de consistentie in de beoordeling en de voorspelbaarheid van de uitkomsten van de beoordeling.

1.2.3 Nadelen ziektemodellen

In het reguliere proces voor initiële beoordelingen van geneesmiddelen worden kosteneffectiviteitsmodellen ontwikkeld door de registratiehouder. De verantwoordelijkheid voor de validiteit van het model ligt daarbij bij een externe partij, evenals de ontwikkelkosten. Ziektemodellen kunnen evengoed extern ontwikkeld worden, maar dit introduceert wel een mogelijk langdurige (financiële) verantwoordelijkheid voor het 'up to date' houden van het ziektemodel. Omdat ziektemodellen mogelijk vooral worden toegepast in situaties waarbij er een dynamisch behandelingslandschap is (hier is de meerwaarde het grootst) is het arbeidsintensief om het model relevant te houden.

1.2.4 Selectie en prioritering geschikte aandoeningen

Het advies noemt in paragraaf 5.1 een aantal vragen om te bepalen of voor een indicatie een ziektemodel of een conventioneel model ontwikkeld moet worden:

- De eerste vraag is gerelateerd aan het benodigde niveau van complexiteit van het model, oftewel hoe belangrijk het is dat het model de klinische praktijk zo goed realistisch mogelijk weerspiegelt. Daarbij gaat het bijvoorbeeld om hoeveel en welke vergelijkingen er nodig zijn voor de beleidsvraag en hoe belangrijk al deze vergelijkingen zijn.
- De tweede vraag gaat over de behandelkosten (per patiënt en in totaal) op dit moment en in de toekomst.
- De derde vraag richt zich op mogelijke nieuwe interventies of nieuwe indicaties voor een al

- bestaande interventies in de nabije toekomst.
- De vierde vraag, die ook belangrijk is bij een conventioneel gezondheidseconomisch model, gaat in op hoe belangrijk het is dat de evaluatie is gebaseerd op de dagelijkse klinische praktijk.
- Bij de vijfde vraag gaat het om hoeveel tijd er beschikbaar is voor de evaluatie.

Het advies noemt daarnaast in paragraaf 5.2 de volgende criteria voor de selectie van geschikte aandoeningen:

- een hoge complexiteit van behandeltrajecten, met waarschijnlijke onderlinge afhankelijkheden tussen interventies,
- hoge prevalentie en/of incidentie van de aandoening,
- grote maatschappelijke ziektelast in termen van kosten en gezondheidsverliezen,
- een groot aantal beschikbare interventies,
- of ter ondersteuning van de ontwikkeling van een klinische richtlijn.

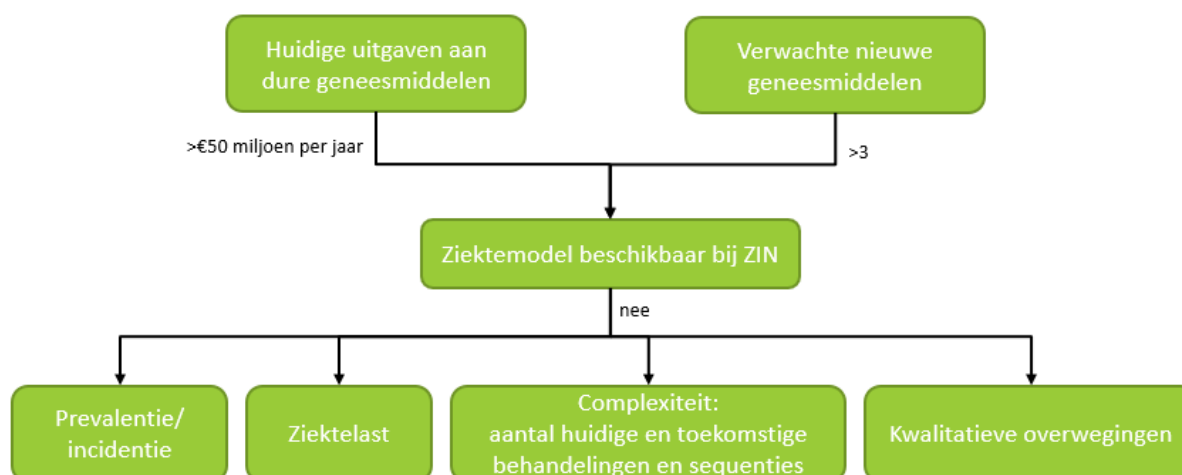
Om een prioritering van aandoeningen te kunnen maken noemt het advies: een overzicht maken van aandoeningen met een hoge maatschappelijke ziektelast, hoge kosten (per patiënt of in totaal) of aandoeningen waarvoor meerdere beleidsvragen of nieuwe interventies worden verwacht, gebruik maken van bestaande modellen en/of datasets.

1.3 Bijdrage van deze keuzehulp

In deze keuzehulp willen we bovenstaande adviezen over selectie en prioritering operationaliseren met kennis en kunde die binnen Zorginstituut beschikbaar is. De keuzehulp is in eerste instantie beperkt tot de selectie van een indicatie voor geneesmiddelen, maar in 3.10 worden ook de overwegingen voor de keuze van een indicatie waarbij geneesmiddelen niet de voornaamste behandeloptie zijn besproken.

2 Stappenplan

De selectie van een indicatie voor geneesmiddelen kent een reeks stappen die hieronder toegelicht en uitgewerkt worden. De stappen dienen de onder 1.2.4 geformuleerde selectie en prioriteringscriteria te informeren. Hieraan toegevoegd is het criteria dat er nog geen bestaand ziektemodel beschikbaar is bij ZIN of opvraagbaar is bij een Nederlandse onderzoeksgroep. Die criteria zijn gevisualiseerd in Figuur 1 en nader uitgewerkt in Tabel 1, evenals de geschikte databronnen.



Figuur 1. Stappenplan selectie indicatie voor ziektemodellen

Tabel 1. Stappenplan selecteren indicaties voor ziektemodellen

Nr	Criterium	Bron
1	Huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen	DGM Vektis data ZIN
2	Verwachte aantal nieuwe interventies	Horizonscan Geneesmiddelen / clinicaltrial.gov
3	Inventarisatie bestaande modellen ter beschikking van ZIN	ZIN-netwerk
4	Complexiteit van behandellandschap (aantal huidige en toekomstige beschikbare interventies en sequenties van behandeling)	Richtlijn indicatie / Farmacotherapeutisch Kompas / DGM Vektis data ZIN / GIP data
5	Prevalentie / incidentie	Horizonscan Geneesmiddelen / Wetenschappelijke literatuur / GIP data
6	Maatschappelijke ziekte last: verloren DALYs	Global burden of disease studie
7	Kwalitatieve overwegingen, zoals beschikbare data over effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten in Nederland, verwachte medewerking beroepsgroep etc.	Wetenschappelijke literatuur / ZIN

2.1 Huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen

Een ziektemodel heeft de meeste relevantie in een indicatie met hoge uitgaven: daarin kan een ziektemodel inzicht bieden in de optimale inzet van (dure) geneesmiddelen. Daarom wordt eerst in kaart gebracht indicaties welke indicatie hoge uitgaven aan dure geneesmiddelen hebben.

De huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen zijn beschikbaar in de Vektis data waar ZIN toegang toe heeft. Deze data kan ontsloten worden door business intelligence officers binnen ZIN. De uitgaven worden weergegeven per indicatie. Hieruit kunnen de indicaties geselecteerd worden die verantwoordelijk zijn voor het grootste deel van de uitgaven.

2.2 Verwachte aantal nieuwe interventie

Een ziektemodel kan niet alleen gebruikt worden voor de evaluatie van bestaande geneesmiddelen, maar kan juist een rol spelen bij een efficiënte en constante beoordeling van nieuwe geneesmiddelen binnen een indicatie. Door een ziektemodel te gebruiken voor alle nieuwe geneesmiddelen binnen een indicatie worden alle geneesmiddelen op dezelfde manier beoordeeld. Daarnaast kan een indicatie-brede beoordeling met behulp van het ziektemodel mogelijk de werkdruk van de FE-beoordelaars van het Zorginstituut verlichten. Een indicatie waarvoor veel nieuwe geneesmiddelen verwacht worden is dus bij uitstek geschikt voor de ontwikkeling van een ziektemodel.

De Horizonscan Geneesmiddelen van het Zorginstituut verzamelt informatie over geneesmiddelen die in de nabije toekomst op de markt verwacht worden. Er is een data-uitvraag bij de Horizonscan Geneesmiddelen gevraagd naar verwachte registraties per indicatie vanaf 2023. Hieruit kunnen indicaties geselecteerd worden waarvoor meerdere nieuwe geneesmiddelen verwacht worden. Het is belangrijk om de gegevens in de Horizonscan te controleren, omdat de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen soms vroegtijdig gestaakt wordt of uit berichtgeving over klinische trials blijkt dat het geneesmiddel niet de primaire eindpunten van de studies gehaald zijn. In deze gevallen zal het verwachte nieuwe geneesmiddel waarschijnlijk niet op de markt komen. Deze informatie is beschikbaar op de websites van de farmaceutische bedrijven en/of op clinicaltrials.gov.

Op basis van de informatie uit de eerste twee stappen kunnen de indicaties geselecteerd worden met zowel hoge huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen en waarvoor meerdere nieuwe geneesmiddelen of interventies verwacht worden in de nabije toekomst. Voor deze indicaties kunnen de volgende stappen doorlopen worden om te beoordelen of het geschikte indicaties zijn voor de ontwikkeling van een ziektemodel.

2.3 Inventarisatie bestaande ziektemodellen ter beschikking van ZIN

Om te voorkomen dat een ziektemodel wordt ontwikkeld voor een indicatie waarvoor ZIN al eerder een ziektemodel ontwikkeld heeft is het belangrijk dat het meest recente overzicht van de ziektemodellen die ZIN ter beschikking heeft gebruikt wordt.

Voor de indicaties met hoge huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen en waarvoor meerdere nieuwe geneesmiddelen of interventies verwacht worden in de nabije toekomst, maar waarvoor geen ziektemodel ter beschikking is van het Zorginstituut kunnen de volgende stappen (4 t/m 6) doorlopen worden om te beoordelen of het geschikte indicaties zijn voor de ontwikkeling van een ziektemodel.

2.4 Complexiteit van behandellandschap

Een van de onderscheidende kenmerken van een ziektemodel ten opzichte van een conventioneel kosteneffectiviteitsmodel is dat het een heel behandellandschap met meerdere behandelopties en sequenties van behandeling in kaart brengt. Een ziektemodel is daarom vooral geschikt voor indicaties met een complex behandellandschap. Of een indicatie een complex behandellandschap heeft, kan bepaald door op basis van de klinische richtlijn uit te zoeken hoeveel behandelopties er momenteel zijn en hoe de verwachte nieuwe middelen deze behandelopties zullen beïnvloeden. Daarnaast kan bepaald worden of de behandelopties gelijktijdig of achtereenvolgend gebruikt worden. Hoe meer behandelopties er zijn/komen en hoe meer deze gelijktijdig of achtereenvolgens voorgeschreven worden, hoe geschikter het indicatie is voor de ontwikkeling van een ziektemodel.

2.5 Prevalentie en/of incidentie

Het aantal patiënten binnen een indicatie kan een rol spelen bij de prioritering van indicaties voor de ontwikkeling van een ziektemodel. Het zal echter geen doorslaggevende rol spelen omdat hoge uitgaven en veel (toekomstige) behandelopties zwaarder wegen.

Het aantal patiënten binnen een indicatie kan afgeleid worden uit de berekening die gedaan wordt om het verwachte aantal patiënten voor nieuwe geneesmiddelen te bepalen in de Horizonscan Geneesmiddelen. Hoewel dit mogelijk geen totaalbeeld geeft voor het aantal patiënten binnen het hele indicatie, geeft het wel inzicht in de omvang van de patiëntengroep waarvoor nieuwe geneesmiddelen verwacht worden.

2.6 Maatschappelijke ziektelast

Naast de maatschappelijke last van hoge uitgaven aan een indicatie kan ook de ziektelast van een indicatie meegenomen worden in de prioritering voor een indicatie voor de ontwikkeling van een ziektemodel. De ziektelast kan gebaseerd worden op de 'Global burden of disease' studie waarin per (hoofd)indicatie het aantal verloren DALYs in Nederland berekend is.

2.7 Kwalitatieve overwegingen

Na overweging van bovenstaande criteria kan een 'short list' van indicaties waarvoor de ontwikkeling van een ziektemodel relevant is. Bij de keuze voor een indicatie kunnen naast de meer kwantitatieve voorgaande criteria ook kwalitatieve criteria een rol spelen zoals: overeenstemming met speerpunten van het Zorginstituut, beschikbare data over effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten in Nederland, verwachte medewerking van de beroepsgroep etc.

3 Uitwerking stappenplan eind 2022/begin 2023

In dit hoofdstuk wordt de uitwerking van het stappenplan beschreven zoals die is uitgevoerd bij de start van het project 'Doorontwikkeling pakketbeheer: implementatie gebruik ziektemodellen' in oktober 2022 t/m februari 2023. Deze uitwerking wordt gebruikt voor de onderbouwing van de selectie van de indicatie van het eerste ziektemodel dat binnen dit project wordt ontwikkeld.

3.1 Huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen

In de declaratiegegevens van dure geneesmiddelen zijn de indicaties geselecteerd die gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor 80% van de uitgaven aan dure geneesmiddelen in 2021.

Deze gegevens zijn opgevraagd bij Marijke Delsing van Zorginstituut Nederland. Vervolgens zijn de subindicaties geselecteerd die minimaal €50 miljoen per jaar aan dure geneesmiddelen uitgave hebben. Het afkappunt van €50 miljoen is een arbitraire grens. Deze 17 indicaties zijn samen verantwoordelijk voor 63% van de dure geneesmiddelenkosten (= €1.818.042.696).

Tabel 2. Indicaties met uitgaven aan dure geneesmiddelen (DGM) van meer dan €50 miljoen in 2021

Indicatie	Uitgaven DGM 2021
Multipel myeloom	€ 300.025.334
Melanoom	€ 144.699.984
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-	€ 139.061.632
Castratieresistente prostaatkanker	€ 119.375.013
Macula aandoeningen	€ 111.330.253
Reumatoïde artritis	€ 105.603.754
Ziekte van Crohn	€ 105.127.376
Hemofilie A	€ 100.354.513
Plaque psoriasis	€ 92.168.817
Borstkanker met HER2+	€ 88.351.201
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1+	€ 86.035.829
Spinale Musculaire Atrofie	€ 76.783.988
Multiple sclerose	€ 65.107.364
Ziekte van Pompe	€ 62.822.042
NSCLC met EGFR+	€ 57.402.591
Colitis ulcerosa	€ 56.784.275
Nierkanker	€ 56.552.017
Non-Hodgkin lymfoom	€ 50.456.712

NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom

3.2 Verwachte aantal nieuwe interventies

De horizonscan geneesmiddelen is gebruikt als bron voor het aantal nieuwe geneesmiddelen dat per indicatie verwacht wordt. Voor de onderstaande tabel is een selectie gemaakt van indicaties waarvoor meer dan 3 nieuwe geneesmiddelen worden verwacht.

Tabel 3. Indicaties met >3 verwachte nieuwe middelen vanaf 2023 volgens de Horizonscan Geneesmiddelen

Indicatie	Aantal verwachte nieuwe middelen ≥2023
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-	9
Non-hodgkin lymfoom (agressief)	9
Castratieresistente prostaatkanker	6
Acute myeloïde leukemie/myelodysplastisch syndroom	9

Multipel myeloom	7
Leverkanker	6
Amyotrofische laterale sclerose	6
Melanoom	5
Ziekte van Crohn	5
Duchenne spierdystrofie	5
NSCLC non-targetable stadium III	4
Borstkanker HR+/HER2-	4
Borstkanker HR+/HER2+	4
Colitis ulcerosa	4
HIV	4
Ziekte van Alzheimer	4
COVID-19	4
Diabetes type 2	4

NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom

In onderstaande tabel staat een overzicht van de indicaties die zowel meer dan €50 miljoen uitgaven aan dure geneesmiddelen hadden in 2021 als waarvoor meer dan 3 nieuwe geneesmiddelen verwacht worden vanaf 2023.

Tabel 4. Indicaties met >€50 miljoen uitgaven aan dure geneesmiddelen en >3 verwachte nieuwe middelen

Indicatie	Uitgaven DGM 2021	Aantal verwachte nieuwe middelen ≥ 2023
Multipel myeloom	€ 300.025.334	7
Melanoom	€ 144.699.984	5
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-	€ 139.061.632	9
Castratieresistente prostaatkanker	€ 119.375.013	6
Ziekte van Crohn	€ 105.127.376	5
Borstkanker met HER2+	€ 88.351.201	4
Colitis ulcerosa	€ 56.784.275	4
Non-Hodgkin lymfoom*	€ 50.456.712	9

*Aantal verwachte nieuwe middelen zijn voor agressieve Non-Hodgkin lymfoom. DGM: dure geneesmiddelen.

3.3 Inventarisatie bestaande ziektemodellen ter beschikking van ZIN

Binnen Zorginstituut zijn ziektemodellen beschikbaar voor de volgende indicaties:

- Multipel myeloom (2023)
- Melanoom (2022)
- Diabetes mellitus type 2 (2022)
- Prostaatkanker (2020)

Twee van deze indicaties komen voor in de selectie indicaties met meer dan €50 miljoen uitgaven aan dure geneesmiddelen in 2021 en meer dan 3 verwachte nieuwe geneesmiddelen vanaf 2023. Hierdoor blijven nog vijf indicaties over die in aanmerking komen voor de ontwikkeling van een ziektemodel: niet-kleincellig longcarcinoom (NSLC) stadium IV zonder targetable mutatie en PD-L1 negatief, de ziekte van Crohn, borstkanker met HER2+, colitis ulcerosa en Non-Hodgkin lymfoom.

3.4 Complexiteit behandellandschap

In deze paragraaf wordt voor ieder van de vijf overgebleven indicaties uitgewerkt hoeveel huidige

behandelsequenties er zijn, of er al inzicht is in de effectiviteit van de geneesmiddelen of dat de trials nog gaande zijn en hoeveel mogelijke nieuwe behandelsequenties er met de nieuwe geneesmiddelen bij zullen komen.

3.4.1 NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-

De huidige behandelopties van patiënten met NSCLC stadium IV zonder PD-L1 expressie en targetable mutatie worden verdeeld in eerste- en tweedelijnsbehandeling. In lijn 1 is pembrolizumab in combinatie met platinum-houdende chemotherapie (platinum-pemetrexed-pembrolizumab) of atezolizumab in combinatie met platinum-houdende chemotherapie (carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab) beschikbaar. In lijn 2 is nivolumab of atezolizumab als monotherapie beschikbaar. Er is echter geen sprake van behandelsequenties met dure geneesmiddelen: in het recente rapport van Zorginstituut Nederland 'Advies PD-(L)1 remmers voor de behandeling van kanker stelt de Nederlandse Vereniging voor van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) dat er steeds minder patiënten een tweedelijns immunotherapie krijgen omdat ze al in de eerste lijn met een immunotherapie behandeld worden¹. In de praktijk is er alleen de vergelijking tussen immunotherapie *voor* of immunotherapie *na* chemotherapie. Daarbij kunnen alleen pembrolizumab en atezolizumab in de eerste lijn gegeven worden, waardoor er in totaal 5 behandelsequenties mogelijk zijn: pembrolizumab – chemo, atezolizumab – chemo, chemo – pembrolizumab, chemo – atezolizumab, chemo – nivolumab.

Voor de behandeling van patiënten met NSCLC stadium IV zonder PD-L1 expressie en targetable mutatie worden volgens de Horizonscan Geneesmiddelen vanaf 2023 elf nieuwe geneesmiddelen of indicatie-uitbreidingen verwacht: 7 eerstelijnsmiddelen en 2 tweedelijnsmiddelen. Echter blijkt uit een persbericht van de fabrikant van cabozantinib in december 2022 is bekend gemaakt dat de fase III CONTACT-01 trial niet het primaire eindpunt voor overall survival heeft gehaald.² De combinatietherapie cabozantinib-atezolizumab zal dus niet toetreden tot de markt als tweedelijnsmiddel voor deze patiënten populatie. Voor de meeste overige geneesmiddelen lieten publicaties van de resultaten van de fase III trials significante verbeteringen zien in PFS en OS in patiënten met NSCLC in stadium IV zonder targetable mutatie en ongeacht PD-L1 expressie.³⁻⁷ Daarnaast is in maart 2022 een abstract verschenen waarin de effectiviteit van sintilimab met pemetrexed in combinatie met chemotherapie werd aangetoond.⁸ Alleen de fase III trial voor de toevoeging van lenvatinib aan pembrolizumab en chemotherapie (LEAP-006) in NSCLC patiënten is nog gaande met een verwachte einddatum in juni 2024.

Dit betekent dat er naar verwachting maximaal 8 nieuwe middelen voor deze patiënten populatie op de markt zullen komen (7 eerstelijnsmiddelen en 1 tweedelijnsmiddel; Tabel 5). Als alle verwachte geneesmiddelen of indicatie-uitbreidingen daadwerkelijk op de markt komen zijn er dus 9 eerstelijns geneesmiddelen en 3 tweedelijns geneesmiddelen). Deze geneesmiddelen zijn ook immunotherapieën die zich richten op anti PD-(L)1, omdat patiënten waarschijnlijk niet behandeld zullen worden met meer dan één PD-(L)1 remmer in een behandelsequentie is er geen sprake van een relevante toename in sequenties. Het gaat nog steeds om een immunotherapie voor of na een chemotherapie, wat leidt tot 11 nieuwe behandelsequenties en in totaal 16 mogelijke behandelsequenties.

Op basis van de geschatte kosten per patiënt en de totale geschatte budget impact uit de Horizonscan zijn cemiplimab, durvalumab, durvalumab-tremelimumab, lenvatinib, sintilimab sluis kandidaten (uitgaande van kandidatuur bij >50.000 euro per patiënt of meer dan 10.000.000 euro budget impact). Voor tislelizumab en toripalimab zijn nog geen schattingen bekend.

Tabel 5. Huidige en verwachte (schuingedrukte) geneesmiddelen voor NSCLC stadium IV zonder targetable mutaties en PD-L1-

Lijn 1	Lijn 2
Pembrolizumab-chemo	Nivolumab mono
Atezolizumab-chemo	Atezolizumab mono
<i>Cemiplimab-chemo</i>	<i>Tislelizumab mono</i>
<i>Durvalumab-chemo</i>	
<i>Durvalumab-tremelimumab-chemo</i>	

<i>Lenvatinib-pembrolizumab-chemo</i>	
<i>Sintilimab-pemetrexed-chemo</i>	
<i>Tislelizumab-pemetrexed-chemo</i>	
<i>Toripalimab-chemo</i>	

3.4.2 Ziekte van Crohn

De behandeling van de ziekte van Crohn richt zich op het initiëren en behouden van remissie van ziekteactiviteit, dit worden de inductie en onderhoudsfase genoemd. De richtlijn stelt gefaseerde behandeling voor met geneesmiddelen om klachten te verminderen en chirurgische interventie uit te stellen of voorkomen (chirurgische ingreep binnen 10 jaar na diagnose komt voor bij 50% van de populatie). De ziekte maakt onderscheid in de ernst van de ziekte van Crohn in de categorieën 'mild-to-moderate' en 'moderate-to-severe'.

Wanneer inductie is behaald met een monoclonaal antilichaam is het advies om in de onderhoudsfase met hetzelfde geneesmiddel te vervolgen. In mild-to-moderate is de verwachting dat er momenteel 16 mogelijke behandelsequenties zijn en in moderate-to-severe 96 behandelsequenties.

In de Horizonscan Geneesmiddelen staan 5 geneesmiddelen voor de ziekte van Crohn opgenomen, waarvan 1 geneesmiddel dubbel was opgenomen, dus 4 geneesmiddelen in totaal. Het merendeel is voor 'moderate-to-severe' ziekte van Crohn. De trialresultaten voor filgotinib worden verwacht in de eerste helft van 2023. De trialresultaten van upadacitinib zijn positief (effectiever dan comparator). De resultaten van etrolizumab zijn gepubliceerd en het middel is effectiever dan placebo voor maintenance maar niet voor inductie. De rifabutin antibioticacombinatie is aangetoond effectief voor het bereiken van remissie op 16 weken vs. placebo, maar de lange termijn werkzaamheid moet nog bepaald worden in de MAPUS2 trial. Het is niet zeker of dit middel in Europa geregistreerd zal worden, aangezien de eerste trial al in 2019 was afgerond en er nog geen FDA of EMA aanvraag is gedaan. Risankizumab is in november 2022 goedgekeurd door de EMA maar nog niet toegevoegd aan Farmaceutisch Kompas als nieuw geneesmiddel.

Zodoende worden er 3 geneesmiddelen verwacht voor EMA registratie en er is onzekerheid over een vierde middel. Al deze middelen zijn voor 'moderate-to-severe' ziekte van Crohn, met de JAK-1 remmer filgotinib mogelijk als eerstelijns optie, en de overige alleen als er ten minste op één conventionele therapie gefaald is. Een maximum van 342 behandelsequenties is mogelijk, chirurgische interventies niet meegerekend. Onder de restrictieve assumptie dat alle onderhoudsbehandelingen gelijk zijn aan de inductiebehandeling, zoals de internationale richtlijn van ECCO adviseert, zijn er 36 behandelsequenties mogelijk, chirurgische interventies niet meegerekend.

Op basis van de geschatte kosten per patiënt en de totale geschatte budget impact uit de horizonscan is waarschijnlijk geen van de middelen een sluis kandidaat, uitgaande van kandidatuur bij >50.000 euro per patiënt of meer dan 10.000.000 euro budget impact.

Tabel 6. Huidige en verwachte (schuingedrukte) geneesmiddelen voor de ziekte van Crohn

Inductiefase	Onderhoudsfase	Geen response op conventionele therapie	Geen response op anti-TNFa
Mild-to-moderate			
5ASA	Azathioprine	Adalimumab	Vedolizumab
Budesonide	Mercaptopurine	Inflixumab	
	Tioguanine		
	MTX		
Moderate-to-severe			
Prednisolon	Mercaptopurine	Adalimumab	Vedolizumab

Methylprednisolone	MTX	Inflixumab	Ustekinumab
Azathioprine	Infliximab	Risankizumab	Risankizumab
Mercaptopurine	Adalimumab	<i>Upadacitinib</i>	
MTX	Certolizumab pegol	<i>Etolizumab</i>	
Infliximab			
Adalimumab			
Certolizumab pegol			
<i>Filgotinib</i>			

3.4.3 Borstkanker met HER2+

Voor gemetastaseerde borstkanker zijn de volgende vormen van systemische therapieën beschikbaar: chemotherapie, endocriene therapie en doelgerichte therapie. Chemotherapie is vooral geschikt voor patiënten met HR- gemetastaseerde borstkanker, patiënten met endocrien resistentie of patiënten met snel progressieve gemetastaseerde borstkanker met dreigende orgaandysfunctie. Endocriene therapie is geïndiceerd voor HR+ patiënten. HER2+ patiënten komen voor alle drie de vormen van therapie in aanmerking, maar zullen waarschijnlijk behandeld worden met doelgerichte therapie.

Voor HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker patiënten komen drie nieuwe geneesmiddelen op de markt. Trastuzumab deruxtecan was eerder ook ingedeeld als mogelijke nieuwe behandeling voor deze patiëntengroep, maar deze behandeling is geïndiceerd voor patiënten met een lage HER2 expressie en is daarom niet geschikt voor deze patiëntenpopulatie. Van de drie geneesmiddelen zijn twee geneesmiddelen geïndiceerd voor alle HER2+ patiënten: trastuzumab duocarmazine en neratinib-capecitabine. De resultaten van TULIP trial voor trastuzumab duocarmazine zijn gepresenteerd op het ESMO congres in 2021 en lieten een significante verbetering op PFS zien. Ten slotte werd in de NALA trial een significante verbetering van PFS zien na behandeling met neratinib-capecitabine.⁹ Palbociclib is geïndiceerd voor patiënten die zowel HR+ als HER2+ zijn en daarom alleen geschikt voor een subgroep van de HER2+ patiënten. De resultaten van de fase III studie zijn nog niet bekend.

Als we de verschillende beschikbare chemotherapieën en endocriene behandelingen buiten beschouwing laten (deze worden namelijk niet gespecificeerd in de klinische richtlijn) zijn er momenteel 6 mogelijke behandelsequenties. Als de twee derdelijnsmiddelen (trastuzumab duocarmazine en neratinib-capecitabine) op de markt komen zal dit toenemen naar 10 behandelsequenties voor de gehele HER2+ patiëntenpopulatie. Als palbociclib op de markt komt voor HR+/HER2+ patiënten dan neemt het aantal behandelsequenties voor deze subgroep toe tot 15 behandelsequenties.

Op basis van de geschatte kosten per patiënt en de totale geschatte budget impact uit de Horizonscan is neratinib geen sluis kandidaat (uitgaande van kandidatuur bij >50.000 euro per patiënt of meer dan 10.000.000 euro budget impact). Voor palbociclib en trastuzumab duocarmazine zijn nog geen schattingen bekend.

Tabel 7. Huidige en verwachte (schuingedrukte) geneesmiddelen voor borstkanker (HER2+)

Lijn 1	Lijn 2	Lijn 3+
Trastuzumab, pertuzumab en docetaxel	Trastuzumab-emtansine (T-DM1)	Combinatie van single agent chemotherapie met trastuzumab
Trastuzumab, pertuzumab en paclitaxel		Combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
<i>Palbociclib-endocrine (HR+/HER2+)</i>		Lapatinib-capecitabine
		<i>Trastuzumab duocarmazine</i>
		<i>Neratinib-capecitabine</i>

3.4.4 Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (CU) is, net als de ziekte van Crohn, een chronische darmontsteking. De behandeling richt zich, net als de ziekte van Crohn, op het induceren en behouden van remissie van ziekteactiviteit. De behandeling van de ziekte maakt onderscheid tussen mild-to-moderate and moderate-to-severe CU. Wanneer inductie is behaald met een monoclonaal antilichaam is het advies om de maintenance fase met hetzelfde antilichaam te vervolgen. Voor mild-to-moderate zijn er momenteel 15 behandelsequenties mogelijk. Voor moderate-to-severe zijn er momenteel 45 sequenties mogelijk. Onder de restrictieve assumptie dat alle maintenancebehandelingen gelijk zijn aan de inductiebehandeling, zoals de internationale richtlijn van ECCO adviseert, zijn er 18 sequenties mogelijk.

De ontamalimab trial is door de sponsor beëindigd. De etrasimod trial was succesvol, EMA registratie is verwacht in het eerste kwartaal van 2024. Het middel is gepositioneerd na falen op een eerdere conventionele, biological of JAK-remmer therapie. De mirikizumab trial is nog gaande met verwachte einddatum in maart 2024. Er zijn in totaal twee geneesmiddelen die beschikbaar komen en een geneesmiddel (risankizumab) dat reeds goedgekeurd is in moderate-to-severe UC. Het aantal mogelijke sequenties komt daarmee op 36, uitgaande van de restrictieve assumptie dat de inductiebehandeling dezelfde zal zijn als de onderhoudsbehandeling.

Op basis van de geschatte kosten per patiënt en de totale geschatte budget impact uit de horizonscan is waarschijnlijk geen van de middelen een sluiskandidaat, uitgaande van kandidatuur bij >50.000 euro per patiënt of meer dan 10.000.000 euro budget impact. De verwachting is dat etrasimod de extramurale registratieroute zal volgen waarvoor de fabrikant mogelijk een farmaco-economisch dossier zal moeten inleveren.

Tabel 8. Huidige en verwachte (schuingedrukte) geneesmiddelen voor colitis ulcerosa

Inductiefase	Onderhoudsfase	Geen response op conventionele therapie
Mild-to-moderate		
5ASA (topisch)	5ASA (topisch)	
5ASA (systemisch)	5ASA (systemisch)	
Corticosteroid (topisch)	Thiopurines	
Corticosteroid (systemisch)		
Thiopurines		
Moderate-to-severe		
Prednisolon	Infliximab	Vedolizumab
Infliximab	Adalimumab	Tofacitumab
Adalimumab	Golimumab	Ustekinumab
Golimumab		<i>Risankizumab</i>
5ASA (systemisch)		<i>Mirikizumab</i>
		<i>Etrasimod</i>

3.4.5 Non-Hodgkin lymfoom

Non-Hodgkin lymfoom kan op basis van de groeisnelheid ingedeeld worden in twee typen: indolent en agressief. Voor indolente Non-Hodgkin lymfoom identificeert de Horizonscan Geneesmiddelen 2 en voor agressieve Non-Hodgkin 7 mogelijke nieuwe geneesmiddelen. De twee geneesmiddelen voor indolente Non-Hodgkin lymfoom zijn beide geïndiceerd voor marginal zone lymphoma (MZL). Van de 7 geneesmiddelen voor agressieve Non-Hodgkin lymfoom zijn 5 geneesmiddelen geïndiceerd voor mantle cell lymphoma (MCL), 1 geneesmiddel voor (diffuse) large B-cell lymphoma, 1 geneesmiddel voor large B-cell lymphoma en 1 geneesmiddel voor diffuse large B-cell lymphoma.

De indicatie waarvoor de meeste nieuwe geneesmiddelen worden verwacht is dus MCL. Momenteel worden deze patiënten in stadium 1 behandeld met rituximab cyclophosphamide doxorubicin vincristine prednisolone (R-CHOP21) met of zonder IF-RT. Patiënten onder de 65 jaar in stadium II-IV worden altemeerend behandeld met R-CHP21 en een combinatie van rituximab, cisplatin en cytarabine (R-DHAP) gevolgd door autologe stamceltransplantatie en daarna onderhoud met rituximab. Patiënten boven de 65 jaar in stadium II-IV worden behandeld met R-CHOP21 gevolgd door onderhoud met rituximab. Indien niet geschikt voor R-CHOP21 wordt rituximab bendamustine gebruikt (niet gevolgd door rituximab als onderhoud). De behandelingen worden bij MCL niet in verschillende lijnen gegeven en als onderhoudsbehandeling is momenteel maar 1 optie.

Ibrutinib in combinatie met bendamustine-rituximab stond twee keer in de Horizonscan, dus in totaal worden er voor MCL 4 nieuwe geneesmiddelen verwacht. Voor 3 van de 4 van deze geneesmiddelen zijn de fase III trials nog gaande met verwachte einddata in april 2023 (acalabrutinib in combinatie met bendamustine en rituximab), april 2025 (pirtobrutinib) en december 2027 (zanubrutinib-rituximab). Voor ibrutinib in combinatie met bendamustine en rituximab als eerstelijnsbehandeling voor MCL liet de SHINE trial een significante verbetering in PFS zien.¹⁰

Op basis van de geschatte kosten per patiënt en de totale geschatte budget impact uit de Horizonscan zijn acalabrutinib, ibrutinib en zanubrutinib sluiskandidaten (uitgaande van kandidatuur bij >50.000 euro per patiënt of meer dan 10.000.000 euro budget impact). Voor pirtobrutinib zijn nog geen schattingen bekend.

Tabel 9. Huidige en verwachte (schuingedrukte) geneesmiddelen voor mantelcellymfoom

Stadium I	Stadium II-IV <65 jaar	Stadium II-IV >65 jaar
Rituximab cyclophosphamide doxorubicin vincristine prednisolone (R-CHP21) met of zonder IF-RT	R-CHP21 en een combinatie van rituximab, cisplatin en cytarabine (R-DHAP) - autologe stamceltransplantatie - rituximab	R-CHP21 - rituximab
		Bendamustine-rituximab (BR)
<i>Ibrutinib-BR</i>		
<i>Acalabrutinib-BR</i>		
<i>Pirtobrutinib</i>		
<i>Zanubrutinib-rituximab</i>		

3.4.6 Samenvatting complexiteit behandellandschap

In Tabel 10 wordt de informatie uit de voorgaande paragrafen samengevat voor de vijf overgebleven indicaties.

Tabel 10. Aantal beschikbare geneesmiddelen in 2022

Indicatie	Huidige geneesmiddelen	Huidige behandel-sequenties	Verwachte geneesmiddelen	Verwachte behandel-sequenties
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-	4	5	8	11
Ziekte van Crohn	16	96	3	96-342
Borstkanker HER2+	6 ^a	6 ^a	3	10-15
Colitis ulcerosa	13	18	4	36
Mantelcellymfoom	4	n.v.t.	4	n.v.t.

^aZonder onderscheid in beschikbare chemotherapieën en endocriene therapieën

3.5 Verwachte patiëntvolume per jaar

In onderstaande tabel staan de verwachte patiëntvolumes per jaar op basis van de schattingen van de Horizonscan Geneesmiddelen.

Tabel 11. Verwachte patiëntvolume per jaar voor nieuwe geneesmiddelen

Indicatie	Verwachte patiëntvolume per jaar
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-	Lijn 1: 1.771 Lijn 2: 419 Lijn 3: 233
Ziekte van Crohn	800
Borstkanker met HER2+	347-419
Colitis ulcerosa	200-300
Mantelcellymfoom	187 (totaal) 16-57 voor behandeling

3.6 Maatschappelijke ziektelast

Onderstaande tabel geeft de Nederland specifieke age-standardized rate van DALYs per 100,000 personen uit de Global Burden of Disease studie van 2019 weer.¹¹ DALYs zijn niet beschikbaar per subindicatie, dus worden hieronder alleen geaggregeerd weergegeven.

Tabel 12. Verloren DALYs

Indicatie	DALYs
Longkanker (tracheal, bronchus en long)	1547
Inflammatory bowel diseases (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa)	71
Borstkanker	585
Non-Hodgkin lymfoom	194

3.7 Samenvatting kwantitatieve criteria

In onderstaande tabel wordt een samenvatting gegeven van de kwantitatieve criteria voor de vijf indicaties met minimaal €50 miljoen uitgaven aan dure geneesmiddelen meer dan 3 verwachte nieuwe geneesmiddelen vanaf 2023.

Indicatie	Uitgaven DGM 2021	Huidige geneesmiddelen	Huidige behandelsequenties	Verwachte geneesmiddelen	Verwachte behandelsequenties	Verwachte patiëntvolume per jaar	Verloren DALYs
NSCLC non-targetable stadium IV PD-L1-	€ 139.061.632	4	5	8	11	Lijn 1: 1.771 Lijn 2: 419 Lijn 3: 233	1547 ^a
Ziekte van Crohn	€ 105.127.376	16	96	3	36-342	800	71 ^a
Borstkanker HER2+	€ 88.351.201	6 ^b	6 ^b	3	10-15	347-419	585 ^a
Colitis ulcerosa	€ 56.784.275	13	18	4	36	200-300	71 ^a
Mantelcellymfoom	€ 8.921.613	4	n.v.t.	4	n.v.t.	187 totaal 16-57 voor behandeling	194 ^a

^aTotaal verloren DALYs voor bovenliggende indicatie (longkanker, inflammatoire bowel disease, borstkanker, non-Hodgkin lymfoom)

^bZonder onderscheid in beschikbare chemotherapieën en endocriene therapieën

3.8 Kwalitatieve overwegingen

Op basis van de kwantitatieve criteria beschreven in de vorige paragrafen blijken vooral NSCLC en de ziekte van Crohn de indicaties die het meest relevant zijn voor de ontwikkeling van een ziektemodel.

Borstkanker is minder aantrekkelijk voor de ontwikkeling van een ziektemodel, want er worden maar twee middelen verwacht die voor exact dezelfde patiëntengroep geïndiceerd zijn. Van de overige twee geneesmiddelen valt er een af omdat het geïndiceerd is voor HER2 low i.p.v. HER2+ en het andere geneesmiddel is alleen geïndiceerd voor HR+/HER2+ dus een subgroep van de HER2+ patiënten. Daarnaast zijn er momenteel niet zoveel sequenties voor borstkanker (al hebben we het onderscheid tussen alle mogelijke chemotherapieën en endocriene therapieën niet meegenomen, maar vooral gekeken naar de huidige doelgerichte therapieën).

Non-Hodgkin lymfoom is ook minder aantrekkelijk voor de ontwikkeling van een ziektemodel, omdat de geneesmiddelen verdeeld zijn over verschillende subtypen van Non-Hodgkin lymfoom. Voor mantelcellymfoom komen de meeste middelen op de markt, maar voor 3 van de 4 geneesmiddelen is de trial nog niet afgerond en worden de resultaten pas halverwege 2023 tot eind 2027 verwacht. Daarnaast zijn de uitgaven aan dure geneesmiddelen voor deze indicatie een stuk lager dan voor de andere vier indicaties (<€50 miljoen).

Voor NSCLC en de ziekte van Crohn (in combinatie met colitis ulcerosa) worden de kwalitatieve overwegingen beschreven in de volgende paragrafen.

3.8.1 NSCLC stadium IV non-targetable PD-L1-

NSCLC stadium IV non-targetable PD-L1- heeft de hoogste kosten voor dure geneesmiddelen en de meeste verwachte nieuwe geneesmiddelen van alle indicaties op de short list.

Ten minste 5 van de 7 nieuwe verwachte geneesmiddelen komen in aanmerking voor de sluis (van de overige twee geneesmiddelen is nog onvoldoende informatie over de verwachte kosten beschikbaar). Dit betekent dat een ziektemodel werk van het FE-team van het Zorginstituut kan besparen als de reguliere beoordelingen van deze geneesmiddelen vervangen kunnen worden door beoordeling met het ziektemodel.

Binnen het Zorginstituut is er interesse in NSCLC vanuit het Moleculair Diagnostiek project. De ontwikkeling van een ziektemodel sluit hier mogelijk goed bij aan waardoor synergie tussen de projecten kan ontstaan. NICE heeft interesse in de ontwikkeling van een ziektemodel voor (subgroepen met) NSCLC, dus hier is wellicht ook synergie mogelijk.

Maastricht University heeft recent een model voor longkanker gepubliceerd waarin de kosteneffectiviteit van moleculaire diagnostiek de hoofdvraag was. Dit model kan als basis gebruikt worden voor ons ziektemodel en we kunnen mogelijk gebruik maken van hun databronnen.

Het is mogelijk om (indien de tijd het toe laat) het ziektemodel uit te breiden naar een ziektemodel voor heel stadium IV NSCLC inclusief subgroepen met targetable mutaties en/of PD-L1+. De huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen voor subgroepen met NSCLC stadium IV en targetable mutaties en/of PD-L1+ zijn ook niet gering en voor deze indicaties worden ook nieuwe geneesmiddelen verwacht. De totale huidige uitgaven aan dure geneesmiddelen voor heel NSCLC stadium IV zijn ruim €300 miljoen. Naast de 5-7 geneesmiddelen voor non-targetable mutaties zonder PD-L1 expressie, komen er mogelijk nog 7 geneesmiddelen op de markt voor NSCLC stadium IV: 5 voor specifieke genmutaties en 2 voor PD-L1 expressie. Ondanks dat er binnen de targetable mutaties geen sprake is van sequenties van behandelingen zou het ziektemodel in deze subgroepen wel gebruikt kunnen worden om de meest doelmatige therapie voor de subgroep te bepalen. In de appendix worden de huidige en verwachte nieuwe geneesmiddelen voor NSCLC stadium IV PD-L1+ of met targetable mutaties beschreven.

3.8.2 Ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn heeft na NSCLC de hoogste uitgaven aan dure geneesmiddelen in de shortlist. Het aantal nieuwe verwachte geneesmiddelen is kleiner, maar het aantal huidige behandelingen en

behandelsequenties is hoger dan bij NSCLC.

De geneesmiddelen zullen waarschijnlijk niet in aanmerking komen voor de sluis en naar verwachting zal slechts aan van de GVS geneesmiddelen een dossier moeten aanleveren. Hierdoor is de mogelijkheid om werkdruk te verlagen bij het Zorginstituut lager. Anderzijds kan met dit indicatie wel ervaring opgedaan worden met ziektemodellen in het open pakket die niet voldoen aan de sluiscriteria.

Naast geneesmiddelen zijn er ook chirurgische behandelopties voor de ziekte van Crohn. De niet-geneesmiddelenkosten bestaande uit diagnostiek, hospitalisatie, polikliniekbezoek en chirurgie vormden in een Nederlandse studie uit 2016 ongeveer 30% van de kosten voor IBD (ziekte van Crohn en UC)¹². Het kan interessant zijn om de verschillende typen behandelingen te combineren in een ziektemodel.

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden nationaal en internationaal geschaard onder de inflammatoire darmziekten, in het Engels Inflammatory Bowel Disease (IBD). Het is daarom mogelijk om het ziektemodel voor de ziekte van Crohn uit te breiden naar een ziektemodel voor zowel de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, omdat de ziektes behandeld worden door dezelfde beroepsgroep, ze een gezamenlijke klinische richtlijn¹³ en patiëntenvereniging hebben. Ook is er overeenkomst in de behandelstrategie (inductie en onderhoudsbehandeling) en zijn er veel dezelfde geneesmiddelen geregistreerd voor beide indicaties (5-ASA, thiopurines, Anti-TNFas, vedolizumab, ustekinumab). De verwachte nieuwe geneesmiddelen komen echter niet overeen (ZvC: filgotinib, upadacitinib, etrolizumab en RHB104, CU: risankizumab, mirikizumab, etrasimod).

CADTH heeft ook interesse in het ontwikkelen van een ziektemodel voor colitis ulcerosa, dus hier is wellicht synergie mogelijk.

3.9 Kwantitatieve criteria NSCLC stadium IV en IBD

De onderstaande tabel rapporteert de bevindingen uit de selectiecriteria toegepast op de gecombineerde indicaties IBD (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en heel NSCLC stadium IV.

Tabel 13. Kwantitatieve criteria voor heel NSCLC stadium IV en IBD

Indicatie	NSCLC stadium IV non-targetable PD-L1-	Ziekte van Crohn
Uitgaven DGM 2021	€ 139.061.632	€ 105.127.376
Aantal huidige geneesmiddelen	4	18
Aantal verwachte nieuwe geneesmiddelen	8	4
Aantal verwachte sluisandidaten	5-7	0
Aantal behandelsequenties (incl. nieuwe middelen)	11	342
Verwachte patiëntvolume per jaar	±1.771	±800
Verloren DALYs	1.547 ^a	71 ^a

^aTotaal verloren DALYs voor bovenliggende indicatie

3.10 Afstemming stuurgroep

3.10.1 Indicatie eerste ziektemodel

Tijdens de stuurgroepvergadering op 20 februari 2023 is bovenstaande analyse besproken. Tijdens deze vergadering werd duidelijk dat de leden van de stuurgroep uiteenlopende verwachtingen ten aanzien van de resultaten van dit project. Enerzijds is er de wens voor de ontwikkeling van ziektemodellen waarbij behandelsequenties meegenomen worden, anderzijds wordt het van belang geacht om impact te maken door voor indicaties te kiezen met een groot kostenbeslag. De ziekte van Crohn voldoet aan beide eisen en werd daarom gekozen als eerste indicatie waarvoor een ziektemodel ontwikkeld wordt. Voorlopig is besloten om, ondanks het grote kostenbeslag, nog geen ziektemodel te ontwikkelen voor NSCLC, omdat met de huidige behandelopties geen sprake is van een groot aantal mogelijke behandelsequenties, het rapport over PD-L1 remmers al veel inzichten geeft over de huidige geneesmiddelen voor NSCLC en de nieuwe verwachte geneesmiddelen dusdanig snel op de markt komen dat het ziektemodel geen beoordelingswerk uit kan sparen.

3.10.2 *Indicatie tweede ziektemodel*

In de stuurgroepvergadering op 21 augustus 2023 is besloten dat atriumfibrilleren de tweede indicatie is waarvoor binnen dit project een ziektemodel wordt ontwikkeld. Naast een complex behandelplan, nieuwe interventies en hoge uitgaven aan dure geneesmiddelen zijn ook uitgaven aan overige zorgkosten een belangrijk criterium voor het selecteren van een indicatiegebied. Daarnaast was er de wens om binnen deze pilot meer te leren over het gebruik van ziektemodellen voor ziektes waarbij niet alleen geneesmiddelen gebruikt kunnen worden. Atriumfibrilleren (AF) is de 10^e diagnose met de hoogste kosten binnen de medische specialistische zorg met 219 miljoen euro bij 151.830 patiënten. Ook heeft het de hoogste incidentie binnen hart en vaatziekten en is er sprake van iets minder dan 30.000 ziekenhuisopnamen per jaar wegens boezemfibrilleren¹. De behandeling van AF is sequentieel, met medicatie (bètablokkers, calciumantagonisten of digoxine) en/of interventies (elektrische cardioversie of katheterablatie) samen met antistollingsmedicijnen. Katheterablaties worden slechts bij 5.787 patiënten per jaar uitgevoerd, maar kennen ook een herhaalde ingreep binnen 1 jaar tussen de 5% en 15%² en veroorzaken 32% van de kosten (71 miljoen euro). In de Europese en Nederlandse richtlijn wordt katheterablatie genoemd als mogelijke eerstelijnsbehandeling voor het behalen van ritmecontrole bij atriumfibrilleren. Er is echter geen informatie over de kosteneffectiviteit van katheterablatie ten opzichte van antiaritmische medicatie en de optimale behandelvolgorde. Daarom werd dit een geschikte indicatie geacht voor de ontwikkeling van het tweede ziektemodel binnen dit project.

3.11 Conclusie

In 2023 zal gestart worden met de ontwikkeling van een ziektemodel voor de ziekte van Crohn omdat deze indicatie aan alle selectievoorwaarden voldoet. In 2024 zal vervolgens gestart worden met de ontwikkeling van een ziektemodel voor ritmecontrole bij atriumfibrilleren.

3.12 Referenties

1. Ministerie van Volksgezondheid, W. en S. Advies PD-(L)1-remmers voor de behandeling van kanker - Advies - Zorginstituut Nederland. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/01/30/advies-pd-l1-remmers-voor-de-behandeling-van-kanker> (2023).
2. Ipsen. Ipsen provides update on Phase III CONTACT-01 trial evaluating cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer previously treated with immunotherapy and chemotherapy. <https://www.ipсен.com/press-releases/ipсен-provides-update-on-phase-iii-contact-01-trial-evaluating-cabozantinib-in-combination-with->

¹ Koop, Wimmers, Bos, Vaartjes. Basiscijfers boezemfibrilleren. Hart & Vaatcijfers. Geraadpleegd op 20 december 2023: <https://www.hartenvaatcijfers.nl/jaarcijfers/basiscijfers-boezemfibrilleren-94a31>

² NHR Rapportage 'Herhaalde linkeratriumablatie binnen 1 jaar' 2023. Geraadpleegd op 20 december 2023: <https://www.hartenvaatcijfers.nl/nhr-rapportage/herhaalde-linkeratriumablatie-binnen-1-jaar-b15ff>

atezolizumab-in-patients-with-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-previously-treated-with-immunotherapy/ (2022).

3. Gogishvili, M. *et al.* Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat. Med.* **28**, 2374–2380 (2022).
4. Johnson, M. L. *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* JCO2200975 (2022) doi:10.1200/JCO.22.00975.
5. Lu, S. *et al.* Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **16**, 1512–1522 (2021).
6. Zhou, C. *et al.* Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **18**, 93–105 (2023).
7. Wang, Z. *et al.* Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Treatment-Naive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial (CHOICE-01). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **41**, 651–663 (2023).
8. Yang, Y. *et al.* Final Overall Survival (OS) Data of Sintilimab Plus Pemetrexed (SPP) and Platinum as First-Line (1L) Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (AMnsqNSCLC) in the Phase 3 ORIENT -11 Study. *Annals of Oncology* S27–S70 (2022).
9. Saura, C. *et al.* Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **38**, 3138–3149 (2020).
10. Wang, M. L. *et al.* Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **386**, 2482–2494 (2022).
11. Vos, T. *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* **396**, 1204–1222 (2020).
12. Valk, M. E. van der *et al.* Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PLOS ONE* **11**, e0142481 (2016).
13. Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm- en Leverartsen. Moderniseren van de Richtlijn IBD 2009. 2015.

14. Zhou, C. *et al.* Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **7**, e214761 (2021).
15. Horn, L. *et al.* Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **7**, 1617–1625 (2021).

3.13 Appendix NSCLC stadium IV targetable mutations en PD-L1+

PD-L1+

Voor NSCLC stadium IV met PD-L1+ zijn momenteel de volgende behandelingen beschikbaar: eerste keuze voor de eerste lijn is pembrolizumab monotherapie, alternatieven zijn platinum-pemetrexed-pembrolizumab of carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab. In de tweede lijn zijn de behandelopties: nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab. In totaal zijn er dus 9 mogelijke behandelsequenties.

Voor NSCLC stadium IV PDL1+ worden twee nieuwe middelen verwacht. Voor durvalumab werd een significante verbetering in OS geobserveerd in fase III trial voor patiënten met een hoge PD-L1 expressie (>50%). Voor avelumab was alleen een numerieke en geen significante verbetering in OS geobserveerd in de fase III trial. Beide geneesmiddelen zijn geïndiceerd voor de eerste lijn. Met de nieuwe middelen zullen er dus 6 behandelsequenties bijkomen wat resulteert in 15 mogelijke behandelsequenties.

Genmutaties

Voor EGFR+ zijn momenteel 5 geneesmiddelen: erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib en dacomitinib. Voor ALK+ zijn er momenteel 4 geneesmiddelen: alectinib, crizotinib, ceritinib, brigatinib. Voor ROS1+ zijn er twee geneesmiddelen: crizotinib en entrectinib (in VT traject). Voor BRAF (V600) is er dabrafenib-trametinib. Voor NTRK+ zijn er twee geneesmiddelen: entrectinib en larotrectinib. Voor NSCLC stadium IV met een specifieke genmutatie worden in totaal 5 nieuwe geneesmiddelen verwacht, 1 per genmutatie. Voor 2 mutaties waar al behandelingen voor zijn wordt een nieuwe middel verwacht (EGFR, ALK) en voor 3 mutaties waar nog geen doelgerichte therapie voor is (KRAS, HLA-A2, HER2). Voor twee geneesmiddelen is de fase III trial nog gaande met verwachte einddatum in juli 2024 (adagrasib) en maart 2027 (trastuzumab deruxtecan). Voor mobocertinib heeft de FDA goedkeuring gegeven op basis van de positieve resultaten uit een fase I/II studie.¹⁴ Voor OSE-2101 bleek uit een abstract van de ATLANTE-1 fase III trial dat het geneesmiddel een significant effect had op OS. Voor ensartinib liet de fase III trial zien dat het geneesmiddel een significant effect had op OS.¹⁵

Van de nieuwe geneesmiddelen zullen adagrasib, monocertinib en avelumab mogelijk sluis kandidaten worden, maar van de overige geneesmiddelen zijn nog geen schattingen van budget impact of kosten per patiënt bekend.

Tabel 14. Huidige en verwachte geneesmiddelen voor NSCLC stadium IV met targetable mutaties en/of PD-L1+

Mutatie	Huidige geneesmiddelen	Nieuwe verwachte geneesmiddelen
EGFR	Erlotinib (E19del) Gefitinib (E19del) Afatinib (E19del) <i>Osimertinib</i> (E19del) Dacomitinib (EXON21)	Mobocertinib
ALK	<i>Alectinib</i> Crizotinib Ceritinib Brigatinib	Ensartinib
ROS1	Crizotinib Entrectinib (VT)	-
BRAF (V600)	Dabrafenib-trametinib	-
NTRK	Entrectinib Larotrectinib	-
KRAS	-	Adagrasib
HLA-A2	-	OSE-2101
HER2	-	Trastuzumab deruxtecan
PD-L1+	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab	Avelumab Durvalumab

