

Adaptatie kosteneffectiviteitsmodel voor Xolair in CSU naar de Nederlandse setting

Het institute for Medical Technology Assessment (iMTA) van de Erasmus Universiteit in Rotterdam heeft in opdracht van Novartis een model adaptatie uitgevoerd van een kosteneffectiviteitsmodel voor Xolair in CSU onder leiding van Dr. Leona Hakkaart en Drs. Tim Kanters. Het originele model is ontwikkeld voor de United Kingdom; iMTA heeft het model gereedgemaakt voor de Nederlandse situatie.

Tabel 1 geeft de belangrijkste instellingen die zijn gebruikt voor de base case analyses in het model. De laatste kolom van de tabel geeft aan waar de keuzes voor deze instellingen op gebaseerd zijn.

Tabel 1. Belangrijkste instellingen in KEA model

		Bron
Dosering Xolair	300mg	
Comparator	Ciclosporine*	Expert commissie Jan 2015
Productiviteitskosten	Inclusief (maatschappelijk perspectief)	Nederlandse farmaco-economische richtlijnen
Clinical evidence base	GLACIAL trial	Expert commissie Jan 2015
Remission data	Beltrani (2002)	Expert commissie Jan 2015
Tijdshorizon	10 jaar	Expert commissie Jan 2015
Leeftijd op T=0	36 jaar	Expert survey 2014
Patiënten met UAS7>28 bij aanvang model	29% van populatie	Expert survey 2014

* In de base case analyse is Ciclosporine gebruikt als vergelijkende behandeling, om een adequate afspiegeling voor de Nederlandse situatie te geven. Echter, de onderliggende data is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen de twee behandelarmen. Novartis hoofdkantoor raadt daarom een vergelijking met Standard of Care (zoals geoperationaliseerd in de GLACIAL trial) aan.

Belangrijkste aanpassingen t.o.v. UK model

Alle medicatieprijzen zijn vervangen met Nederlandse prijzen op basis van Z-index en medicijnkosten.nl. Voorts zijn alle kosten voor zorggebruik gewaardeerd met Nederlandse waarden uit de kostenhandleiding (Hakkaart et al. 2010). Voor diagnostiek zijn Nederlandse tarieven gebruikt van de NZa. Kosten van Xolair in Nederland zijn aangeleverd door Novartis.

Kosten per ziektestadia (kosten van zorggebruik) zijn gebaseerd op de Nederlandse ASSURE studie, met Nederlandse data over zorggebruik. Ook utiliteiten zijn gebaseerd op deze studie en zijn gewaardeerd met Nederlandse tarieven.

Overlevingstabellen zijn overgenomen uit de Nederlandse algemene populatie (CBS data).

Productiviteitskosten zijn gebaseerd op productiviteitsverliezen gemeten in de Nederlandse ASSURE studie. In het meten van productiviteitsverliezen is rekening gehouden met fulltime en parttime werkenden. Productiviteitsverliezen zijn gewaardeerd op basis van Nederlandse waarderingen, gebaseerd op de kostenhandleiding. Boven de pensioenleeftijd (65,25 jaar) zijn er geen productiviteitskosten.

Alle kosten zijn uitgedrukt in 2014 waarden, op basis van Nederlandse inflatiegegevens (CBS data).

In de Excel tabbladen <<Input Data>> en <<Data Store>> is aangegeven welke getallen zijn gewijzigd. Er zijn geen wijzigingen aangebracht in de modelstructuur en transitiekansen.

Belangrijkste uitkomsten (base case analyse)

In onderstaande tabellen worden de belangrijkste uitkomsten van het model aangepast naar de Nederlandse situatie weergegeven. Tabel 1 beschrijft de uitkomsten van de deterministische analyse, tabel 2 beschrijft de uitkomsten van de probabilistische analyse. Alle tabellen geven de verdisconteerde uitkomsten weer.

Tabel 2. Xolair vs. Ciclosporine - Deterministische analyse

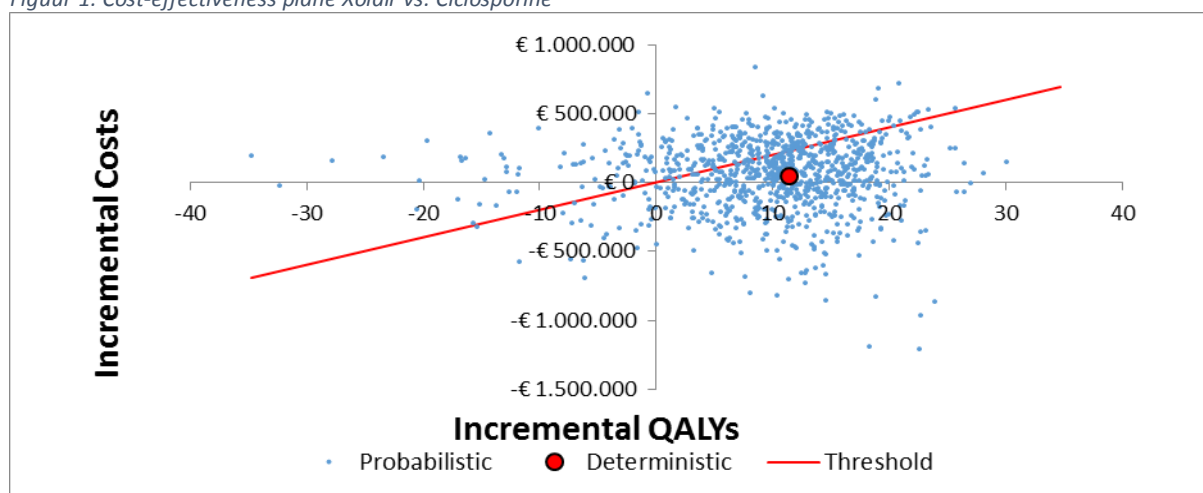
	Xolair	Ciclosporine	Verschil
Effecten (QALY)	784,7	773,4	11,3
Kosten (€)	2.766.990	2.715.939	51.052
ICER (Cost/QALY)			4.510

Tabel 3. Xolair vs. Ciclosporine - Probabilistische analyse

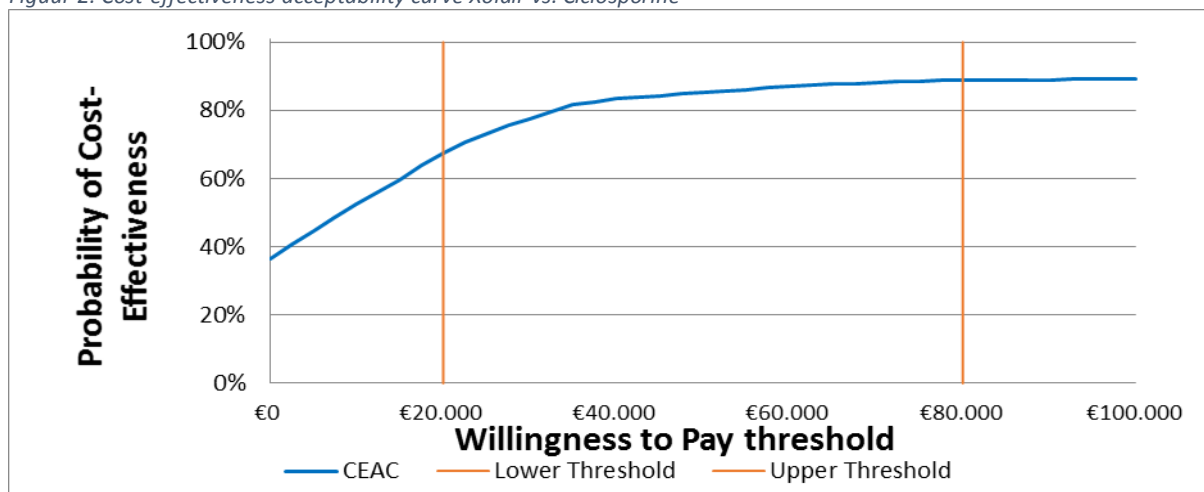
	Xolair	Ciclosporine	Verschil
Effecten (QALY)	784,6	774,8	9,7
Kosten (€)	2.763.420	2.708.010	55.410
ICER (Cost/QALY)			5.703

In figuur 1 worden de resultaten van de PSA grafisch weergegeven. Elke punt vertegenwoordigt een schatting van incrementele kosten en incrementele effecten. Deze schattingen worden gebruikt om de cost-effectiveness acceptability curve in figuur 2 te plotten.

Figuur 1. Cost-effectiveness plane Xolair vs. Ciclosporine



Figuur 2. Cost-effectiveness acceptability curve Xolair vs. Ciclosporine



In onderstaande tabellen worden de uitkomsten weergegeven van de deterministische analyse (tabel 3) en probabilistische analyse (tabel 4) waarbij Standard of Care als vergelijkende behandeling is gebruikt. In figuur 3 wordt de CEAcc weergegeven voor de vergelijking met Standard of Care. Ten opzichte van de resultaten met Ciclosporine, zijn de kosten voor Standard of Care lager en zijn de zijn de QALYs hoger. Deze verschillen zijn het resultaat van twee verschillen tussen Ciclosporine en Standard of Care in het model. Ten eerste, medicijnkosten van Ciclosporine zijn hoger dan voor Standard of Care. Ten tweede, transitiekansen zijn anders voor beide alternatieven – Ciclosporine heeft relatief minder gunstige transitiekansen.

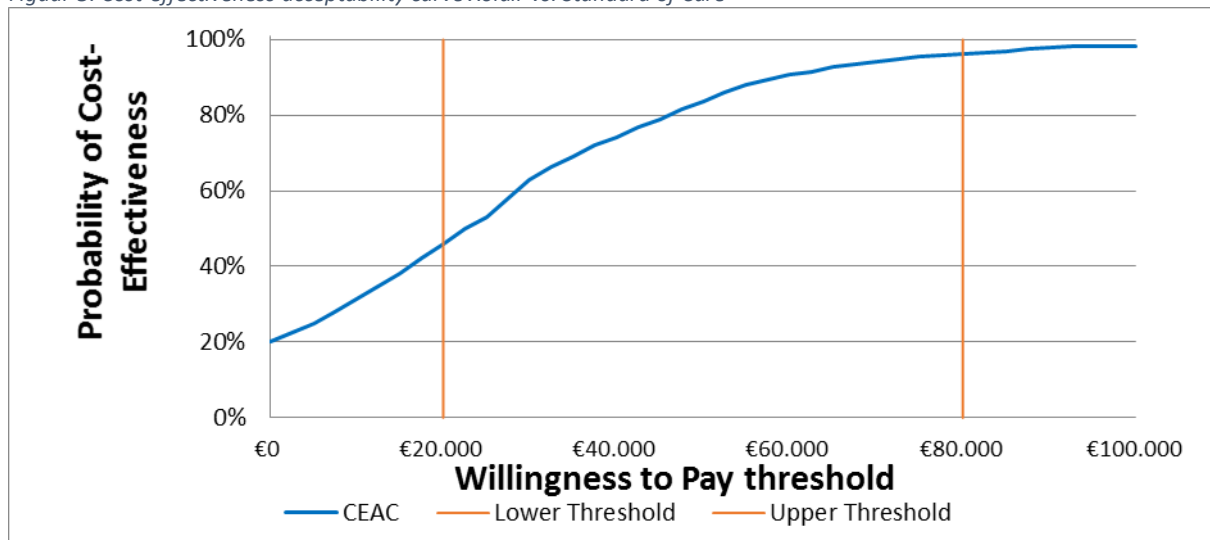
Tabel 4. Xolair vs. Standard of Care - Deterministische analyse

	Xolair	Standard of Care	Verschil
Effecten (QALY)	784,7	775,5	9,2
Kosten (€)	2.766.990	2.605.648	161.342
ICER (Cost/QALY)			17.502

Tabel 5. Xolair vs. Standard of Care - Probabilistische analyse

	Xolair	Standard of Care	Verschil
Effecten (QALY)	784,8	775,7	9,1
Kosten (€)	2.750.043	2.568.222	181.821
ICER (Cost/QALY)			19.902

Figuur 3. Cost-effectiveness acceptability curve Xolair vs. Standard of Care



Gevoeligheidsanalyses

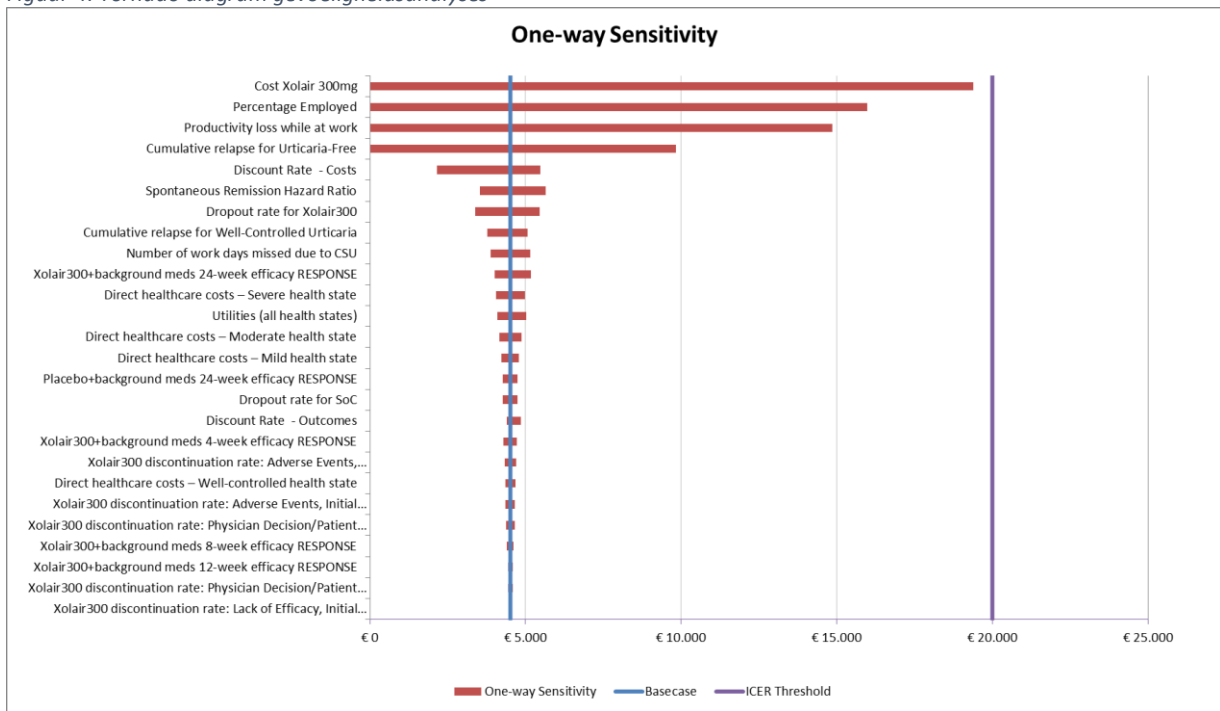
Bij alle onderstaande gevoeligheidsanalyses is uitgegaan van het base case scenario, met ciclosporine als vergelijkende behandeling.

In de base case analyse zijn de kosten van productiviteitsverliezen meegenomen. Uit Nederlandse gegevens bleek dat patiënten kort verzuim en verminderde efficiëntie ervaren op het werk. In het berekenen van gerelateerde kosten is niet er niet van uitgegaan dat deze patiënten op den duur vervangen worden. Volgens de gedachtegang van de frictiekostenmethode zullen efficiëntieverliezen op den duur echter worden overgenomen. Hierdoor verminderen de productiekosten. Om dit te modelleren is echter een model nodig waarin patiënten over de tijd gevolgd worden – het huidige model is hiervoor niet geschikt. Productiviteitsverliezen worden dus overschat. Om hier toch voor te corrigeren is in een gevoeligheidsanalyse het maximale bedrag aan productiviteitskosten gelijk gesteld aan de maximale kosten volgens de frictiekostenperiode. In deze analyse wordt de ICER geschat op €36.508. Als productiviteitskosten niet worden meegenomen in de analyse dan is de ICER €61.885. Productiviteitskosten spelen dus een belangrijke rol in de hoogte van de ICER.

In de base case analyse zijn de kosten voor de toediening van Xolair gebaseerd op de tarieven voor een vaccinatie (i.e. €13,50). In de expert commissie meeting (Jan 2015) werd aangegeven dat dit wellicht een onderschatting van de werkelijke kosten is. Vandaar dat in een gevoeligheidsanalyse deze kosten zijn verdubbeld om te kijken naar het effect op de ICER. Bij toedieningskosten van €27,00 is de ICER geschat op €5.860/QALY. De toedieningskosten zijn dus niet van grote invloed op de hoogte van de ICER. Als de toedieningskosten worden ingesteld op €100,00 dan wordt de geschatte ICER €13.158/QALY.

De tornado diagram in figuur 4 toont de gevoeligheid van de resultaten voor verschillende parameters. Voor de meeste parameters zijn de waarden met 20% vermeerderd/verminderd om de invloed van deze parameter te testen (zie tabblad <<One-way SA>> voor specifieke spreiding rondom input values). De parameter met de grootste invloed op de ICER is de kostprijs van Xolair. Daarnaast zijn de productiviteitskosten van grote invloed op de resultaten. Dit komt overeen met de hierboven beschreven resultaten.

Figuur 4. Tornado diagram gevoeligheidsanalyses



ASSURE studie:	observationale, non-interventionele studie van de economische en humanistische impact van refractaire chronische spontane urticaria. (Nog niet gepubliceerd)
Deterministische analyse:	Bij het bepalen van de kosteneffectiviteit van de onderzochte behandeling worden meestal meerdere aannames gedaan, zijn er methodologische keuzen gemaakt en zijn parameters geschat. Voordat er een definitieve raming van de kosten, effecten en een incrementele kosteneffectiviteitsratio kan worden gepresenteerd, is het wenselijk om allereerst voor de relevante parameters een boven- en een ondergrens te formuleren die de onzekerheidsmarge weergeven. Vervolgens kan worden nagegaan in hoeverre de kosten, effecten en de incrementele kosteneffectiviteitsratio veranderen als van de extremen wordt uitgegaan. Wanneer dit opeenvolgend voor alle parameters afzonderlijk wordt gedaan wordt gesproken van univariate deterministische gevoeligheidsanalyses. Met behulp van dergelijke univariate gevoeligheidsanalyses kan dus worden nagegaan wat de impact van de verschillende parameters op de ICER is.
Probabilistische analyse:	Deze analyse maakt inzichtelijk met hoeveel onzekerheid de ICER omgeven is. Er wordt een simulatie uitgevoerd waarbij telkens willekeurige waarden voor de parameters worden getrokken uit een bepaalde kansverdeling. Voor elke combinatie van waarden wordt vervolgens de opnieuw de kosteneffectiviteit berekend (1000-5000 keer).
Productiviteitskosten:	kosten die voortvloeien uit productiviteitsverliezen en vervangingskosten a.g.v. ziekte, ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid, en/of sterfte.
Transitiekansen:	de kans voor een individu om van de ene gezondheidstoestand naar de andere over te gaan.
Utiliteiten:	waardering van kwaliteit van leven op een schaal van volledig gezond (1) tot dood (0).
Verdisconteren:	Toekomstige kosten en gezondheid worden een lager gewicht toegekend. In Nederland is dit standaard met -4% voor kosten en -1,5% voor effect.