



# 'Dure' diagnostiek en kankergeneesmiddelen: de andere kant van de ongelijkheid II

Oratie 20 mei 2011

Prof.dr. Carin Uyl-de Groot



*Erasmus*

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

INSTITUUT BELEID & MANAGEMENT  
GEZONDHEIDSZORG



# **'Dure' diagnostiek en kankergeneesmiddelen: de andere kant van de ongelijkheid II**

Prof.dr. Carin Uyl-de Groot

Rede

in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt  
van hoogleraar Health technology assessment  
aan het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg  
van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen,  
Erasmus Universiteit Rotterdam, op 20 mei 2011



**Colofon**

'Dure' diagnostiek en kankergeneesmiddelen:  
de andere kant van de ongelijkheid II  
Prof.dr. Carin Uyl-de Groot, 20 mei 2011  
978-94-90420-00-0

Oplage:  
1500

Productiebegeleiding:  
Marketing & Communicatie iBMG

Vormgeving en druk:  
B&T Ontwerp en advies ([www.b-en-t.nl](http://www.b-en-t.nl))

# 'Dure' diagnostiek en kankergeneesmiddelen: de andere kant van de ongelijkheid II

*Mijnheer de rector magnificus,  
Zeer geachte aanwezigen,*

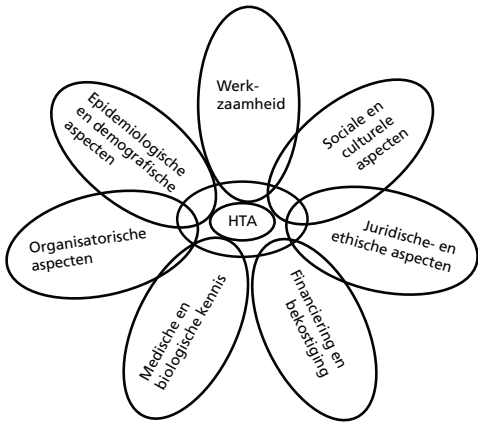
Vijf jaar geleden sprak ik mijn oratie uit aan de VU met als titel *'Dure' kankergeneesmiddelen: de andere kant van de ongelijkheid I*. Ik sprak toen over de kwaliteit en doelmatigheid van zorg voor met name kankerpatiënten. Een onderwerp dat sinds die tijd eigenlijk alleen maar belangrijker is geworden. Vandaag wil ik dan ook graag weer stilstaan met u bij dit thema en bezien of de kwaliteit en doelmatigheid van zorg voor deze kwetsbare patiënten in die vijf jaar in Nederland is verbeterd. De leerstoel Health technology assessment die ik vandaag aanvaard, biedt mij namelijk de kans me ook in de komende jaren bezig te houden met dit belangrijke thema. Velen onder u weten dat ik een passie heb voor sport in het algemeen en tennis in het bijzonder. Ik zal u laten zien dat er vele overeenkomsten zijn tussen deze passie en het verrichten van wetenschappelijk onderzoek.

Allereerst zal ik u meer vertellen over het vakgebied Health technology assessment. Daarna zal ik mijn verhaal toespitsen op de ziekte kanker: hoe kunnen we de juiste diagnose vaststellen? Hoe kunnen we ervoor zorgen dat patiënten de optimale behandeling krijgen? Welke factoren zijn daarbij van belang? Wanneer is een behandeling doelmatig? Het gaat in de titel over de ongelijkheid in de geleverde zorg. Deze zal worden geïllustreerd aan de hand van een aantal voorbeelden. Om de ongelijkheid te bestrijden, is het belangrijk dat de zorg transparanter wordt; wie krijgt wat. Patiëntenregistraties lijken hiervoor uitermate geschikt, maar wat kunnen we

ermee? Tot slot zal ik u laten zien dat we in Nederland bij een optimalere inzet van middelen, winst zouden moeten kunnen halen in overleving. Ik vergelijk daarvoor de situatie in Nederland met een aantal andere Europese landen.

# Health technology assessment (HTA)

Bij Health technology assessment gaat het om het beoordelen van medische technologieën. Het kunnen grote ingrijpende technologieën zijn, denk aan allerlei vormen van opereren of transplantaties, maar ook minder ingrijpende technologieën zijn, zoals laboratoriumtesten of geneesmiddelen. Bij Health technology assessment worden meerdere aspecten bekeken. Aspecten die van belang kunnen zijn, zijn onder andere van medische, economische, epidemiologische, juridische, ethische, organisatorische, en maatschappelijke aard.



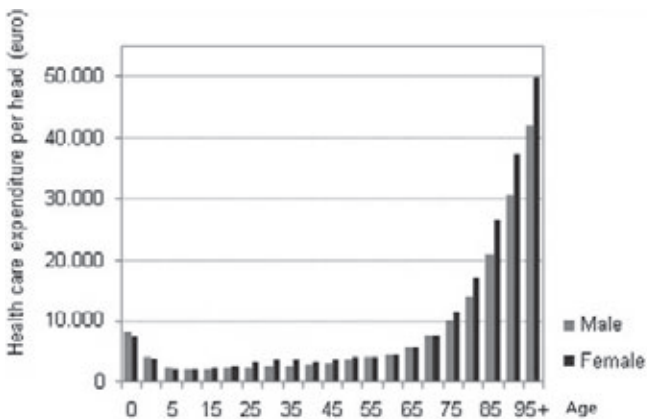
Figuur 1: Aspecten van Health technology assessment

Health technology assessment (HTA) is een vorm van evaluatieonderzoek, waarin medische apparatuur, genees- en hulpmiddelen, procedures en voorzieningen worden beoordeeld op deze aspecten. Het doel is beleid- en besluitvorming te ondersteunen [1]. De resultaten van dergelijk evaluatieonderzoek kunnen door diverse groepen (of spelers) op diverse niveaus van besluitvorming worden gebruikt.

Een belangrijk onderdeel van HTA is gezondheidseconomisch onderzoek. Een essentieel doel van dit onderzoek is te kijken hoe schaarse middelen het meest doelmatig gebruikt kunnen worden. Simpel gezegd: hoe er met het beschikbare geld zoveel mogelijk gezondheid gewonnen kan worden. De afgelopen 25 jaar zijn de collectief gefinancierde zorguitgaven twee keer sneller gegroeid dan de economie. De gezondheidszorg legt dan ook

een steeds groter beslag op de schaarse nationale middelen. In 1990 lagen deze kosten nog onder de 30 miljard, in 2005 werd in Nederland bijna 68,5 miljard aan zorg uitgegeven en het einde is nog niet in zicht. Op dit moment wordt 19% van de collectieve uitgaven aan zorg uitgegeven en de prognose is dat dit in 2025 25% zal zijn [2]. Bij ongewijzigd beleid zullen de zorguitgaven exploderen. Deze explosie van de zorguitgaven is op den duur onhoudbaar. De groei van de zorgkosten zal moeten worden beheerst, of de overheid zal elders op de Rijksbegroting moeten bezuinigen, of de zorgpremies moeten fiks omhoog. Een combinatie van deze drie maatregelen lijkt nog het meest waarschijnlijk. Hoe dan ook, ingrijpen is onvermijdelijk.

We hebben het dus, ondanks al die miljarden, over schaarste. Schaarste wordt bepaald door spanning tussen enerzijds waar behoefte aan is en anderzijds de hoeveelheid beschikbare middelen. Belangrijke oorzaken van schaarste in de gezondheidszorg zijn de toenemende groei van de diagnostische en therapeutische mogelijkheden in combinatie met een vergrijzing van de bevolking. We worden steeds ouder en consumeren mede daarom meer gezondheidszorg [3]. Op figuur 2 ziet u dat er een relatie is tussen leeftijd en zorgkosten. De zorgkosten lopen vanaf de zuigelingenperiode op met leeftijd. Voor iemand van 85 jaar of ouder loopt dit bedrag op tot 29.000 euro per persoon [2].



Figuur 2: Uitgaven aan gezondheidszorg in 2005 naar leeftijd en geslacht

Economisch evaluatieonderzoek is een methode die ontwikkeld is om informatie te geven over relatieve efficiëntie (doelmatigheid) van alternatieve aanwendingsmogelijkheden van middelen [4]. Het uitvoeren van zo'n evaluatie kan gezien worden als een belangrijk onderdeel van de besluit-



vorming over de verdeling van schaarse middelen over allerlei mogelijke voorzieningen en dus ook over patiëntengroepen in de gezondheidszorg.

De oorsprong van economisch evaluatieonderzoek ligt in de welvaarts-economie. In de gezondheidszorg gaat het dan over de vraag of de situatie waarin een bepaalde zorginterventie wordt toegepast en vergoed, beter of slechter is dan de situatie waarin deze niet wordt toegepast. Het behalen van een maximale hoeveelheid nut met de beschikbare middelen is hierbij het ultieme, klassieke doel. Dit wordt ook wel het Pareto optimum genoemd. Zowel op individueel als op maatschappelijk niveau wordt naar nutsmaximalisatie gestreefd. Bij keuzen om dit doel te bereiken moet dus niet alleen naar de kosten worden gekeken, maar zeker ook naar de opbrengsten.

In de zorg ligt de focus op gezondheid. De vraag die we ons moeten stellen is: Welke inzet van middelen levert het meeste 'nut' op in termen van gezondheidswinst: investeren in verbeterde zorg in verpleeghuizen, investeren in nieuwe diagnostiek, het vergoeden van nieuwe geneesmiddelen ter verlaging van bloeddruk en/of geneesmiddelen tegen kanker, enzovoort. Dit doen we middels het uitvoeren van economische evaluaties. Die geven eenvoudig gesteld aan hoeveel gezondheid een interventie wint per euro die eraan wordt besteed. Het idee erachter is: des te meer gezondheid een interventie per euro wint, des te beter is het.

Om dit te bepalen worden in economische evaluaties interventies vergeleken met een of meerdere alternatieven. De vergelijking heeft zowel betrekking op de kosten als de opbrengsten. Het doel hiervan is het bepalen hoeveel meer een zorginterventie kost ten opzichte van een relevante, alternatieve zorginterventie en hoeveel meer gezondheid de interventie oplevert ten opzichte van dit alternatief. De vraag die vervolgens beantwoord moet worden is: Worden de meerkosten van de nieuwe behandeling gerechtvaardigd door de hogere opbrengsten (dus de gezondheidswinst) van de nieuwe interventie?

De meest gebruikte economische evaluaties zijn de zogenaamde kosten-effectiviteitanalyses en kostenutiliteitsanalyses. Ik licht een aantal aspecten van beide zaken kort toe.

Er worden vaak verschillende soorten kosten onderscheiden in economische evaluaties. Meestal wordt onderscheid gemaakt tussen directe en indirecte kosten zowel binnen als buiten de gezondheidszorg. Directe kosten zijn direct aan de interventie gerelateerd. Onder directe kosten *binnen* de gezondheidszorg vallen bijvoorbeeld verpleegdagen, polikliniekconsulten, dagbehandeling, verrichtingen en medicatie. Directe kosten *buiten* de gezondheidszorg zijn bijvoorbeeld kosten die gedragen worden door patiënten en hun familie (zoals reiskosten). Indirecte kosten betreffen kosten die niet rechtstreeks verband houden met de interventie. Indirecte kosten *binnen* de gezondheidszorg zijn de kosten die gedurende extra levensjaren worden gemaakt. *Buiten* de gezondheidszorg betreft het kosten die geen directe relatie hebben met de interventie, zoals productieverliezen in verband met ziekteverzuim. Om dit te meten zijn vragenlijsten ontwikkeld door onder andere collega's Hakkaart en Koopmanschap. Een nieuw instrument dat de beste elementen uit voorgaande instrumenten combineert, verschijnt binnenkort. De laatste jaren is ook steeds meer aandacht voor de kosten en effecten van mantelzorg. Mantelzorg is zorg die vrijwillig en informeel wordt verleend door iemand uit de sociale omgeving van de patiënt. Het verlenen van deze zorg kan een grote impact hebben op de mantelzorger. Immers, mantelzorg is veelal een langdurige en intensieve taak. De kosten en effecten dienen dus ook meegenomen te worden in een economische evaluatie. Rotterdamse collega's, zoals Brouwer en Van Exel hebben veel werk verricht op dit terrein. Zij hebben bijvoorbeeld een instrument ontwikkeld om de impact van mantelzorg te meten en waarderen, de zogenaamde CarerQol. Zoals u ziet, gaat het dus bij kosteneffectiviteitsstudies niet alleen om de kosten van de interventie zelf. Alleen alle relevante kosten van een interventie in kaart brengen is echter niet voldoende om een goede keuze te maken. We moeten ook de opbrengst van de interventie in kaart brengen.

Om dit iets concreter te maken zal ik u een voorbeeld geven over schaarste, een vast budget en het moeten kiezen tussen alternatieven. Stel: U speelt tennis, u wilt uzelf verbeteren en denkt dat een nieuw racket en nieuwe schoenen de basis zullen vormen voor verder succes. U heeft een budget van 250 euro. De prijs van een nieuw racket varieert tussen de 100 en 250 euro. De prijs van nieuwe schoenen varieert tussen de 20 en 120 euro. Zonder schaarste zou u waarschijnlijk het beste, in dit geval het duurste racket nemen en de beste (en duurste) schoenen. Als u kosten wilt minimaliseren geeft u niets uit, maar dan verbetert uw spel dus ook niet. U heeft echter een budget en een doel en moet dus afwegen hoe u uw middelen op de

beste wijze uitgeeft. Als u het duurste racket neemt, heeft u geen geld voor nieuwe schoenen. Welke investering in schoenen en een racket optimaal is, hangt onder andere af van uw doelstelling. De opbrengst van een nieuw racket en nieuwe schoenen zijn in directe zin moeilijk in eenzelfde uitkomstmaat uit te drukken. Uitkomstmaten voor het racket zouden balcontrolé en hoeveelheid power kunnen zijn en voor de schoenen comfort en duurzaamheid. Beide producten dragen bij aan uw spelplezier en uw prestaties. U moet dus een afweging maken, en kiest op zo'n manier dat uw nut, zeg maar uw geluk, wordt gemaximaliseerd.

Dit geldt dus ook voor de gezondheidszorg. Om te kunnen kiezen tussen alternatieven wordt bij de kosteneffectiviteitsanalyse één maat van effectiviteit gekozen. Op deze manier kunnen verschillende interventies, met heel verschillende uitkomsten, bijvoorbeeld het behandelen van doofheid en hartinfarcten, met elkaar vergeleken worden. Interventies die soms vooral de kwaliteit van leven verhogen en soms vooral het leven verlengen. De meest gekozen oplossing hiervoor is het berekenen van 'voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren', QALYs (QALY=Quality Adjusted Life Year). Dit houdt in dat de gezondheidswinst wordt berekend door te bezien hoeveel de kwaliteit van leven van iemand er op vooruit gaat en hoeveel langer iemand leeft. De levensduur wordt gecorrigeerd met een kwaliteitsfactor, een zogenaamde 'utiliteit'. Deze factor geeft het niveau van kwaliteit van leven aan tijdens de levensjaren. Iemand die dus zonder behandeling nog 1 jaar zou leven in een toestand die een kwaliteitsfactor van 0,5 krijgt, maar met behandeling nog 2 jaar in een toestand met kwaliteitsfactor 0,8 wint dus 1,1 voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

In veel klinische onderzoeken wordt een meetinstrument waarmee je de juiste kwaliteitsfactor kunt bepalen niet meegenomen. Kwaliteit van leven wordt dan meestal gemeten met behulp van kanker-specifieke vragenlijsten. Met behulp van de zogenaamde Discrete Choice Experiments hebben we gezondheidskenmerken geselecteerd die bepalend zijn voor de waardering van de gezondheidstoestanden en die bij kanker relevant zijn. Een combinatie van deze gezondheidskenmerken leidt tot een bepaalde gezondheidstoestand, die we vervolgens laten waarderen. Op deze manier krijgen we voor de verschillende ziektespecifiek beschreven gezondheidstoestanden toch de juiste utiliteiten. Dit onderzoek verricht ik onder andere samen met de collega's Versteegh, Leunis en Stolk.

Als we het verschil in kosten en effecten tussen twee interventies hebben vastgesteld moeten we die twee uitkomsten in samenhang met elkaar beoordelen om vast te stellen of de onderzochte interventie waar voor zijn geld biedt. Hiervoor staat ons een aantal methoden ter beschikking, zoals de incrementele kosteneffectiviteitsratio en de incrementele netto monetaire baten. De één beschrijft de kosten per extra eenheid effect voor interventie A ten opzichte van interventie B. Dit kunnen bijvoorbeeld de kosten per gewonnen levensjaar of, liever, per voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar, QALY, zijn. De andere methode wil weten of de huidige waarde van de baten hoger zijn dan de huidige waarde van de kosten. Daarvoor is het wel nodig te weten wat de bereidheid is te betalen voor één eenheid effect, dus een gezond levensjaar. De maatschappelijke ‘willingness to pay’ voor een QALY zeg maar. Meer informatie hierover kunt u vinden in het boek ‘Van kosten tot effecten’ waar ik samen met collega’s Rutten en Rutten-van Mólken de redactie heb gevoerd [5].

Een belangrijke voorwaarde is dat een nieuwe interventie werkzaam ofwel effectief is, dus een meerwaarde heeft. Als het gaat om het vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van een nieuwe interventie, worden gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies beschouwd als de gouden standaard. Bij randomisatie bepaalt het lot aan welke behandelgroep de proefpersonen worden toebedeeld. Eventuele verschillen voor de start van de behandeling tussen de behandelgroepen kunnen daarom alleen op toeval berusten.

De afgelopen twee decennia werd meestal een klinische studie als uitgangspunt genomen voor kosteneffectiviteitsanalyses. De laatste jaren wordt steeds meer nadruk gelegd op uitkomstenonderzoek, dat wil zeggen onderzoek naar de kosten en effecten in de praktijk van de zorg in plaats van in gecontroleerde onderzoeksituaties. Dit heeft ondermeer te maken met het feit dat nieuwe ‘dure’ geneesmiddelen die in het ziekenhuis worden toegediend getoetst worden aan een aantal criteria, waaronder het uitvoeren van uitkomstenonderzoek, alvorens blijvend voor vergoeding in aanmerking te komen. Dit is de zogenaamde beleidsregel Dure Geneesmiddelen.

Bij het uitvoeren van dergelijk onderzoek is een aantal factoren van groot belang. Het gaat hierbij vooral om de nauwkeurigheid en de validiteit van het onderzoek. Bij de nauwkeurigheid, of de precisie, gaat het om de mate

waarin het onderzoek bij eventuele herhalingen, hetzelfde resultaat zou laten zien. Het gaat dus om de reproduceerbaarheid. Bij validiteit gaat het om de mate van overeenkomst tussen de studieresultaten en de "waarheid". Om dit te beoordelen wordt onderscheid gemaakt tussen externe en interne validiteit. Bij externe validiteit hebben we het over de mate waarin de onderzoeksresultaten van toepassing zijn op personen die niet tot de onderzoekspopulatie behoren, ofwel de generaliseerbaarheid. Dit betreft de vraag of de resultaten van toepassing zijn op de gehele patiëntenpopulatie. De interne validiteit is de mate waarin het gevonden effect, afgezien van toevalsfouten, gelijk is aan het werkelijk effect van de interventie.

Voorbeeld: in ons eerste voorbeeld koopt u een racket van 159 euro. Uw keuze voor dit racket was naast uw budget, ook gebaseerd op de speeleigenschappen van het racket: de fabrikant had dit uitgebreid getest. Je kunt er in ieder geval lekker hard mee slaan, het zal veel power geven. Het is de vraag of u als u ermee speelt hetzelfde resultaat zult ervaren. Dit hangt er bijvoorbeeld vanaf hoeveel personen het racket getest hebben, wat het niveau van de testers was, of ze jong of oud waren, enzovoort. Dit heeft dus te maken met de nauwkeurigheid en de validiteit van de gedane test. De interne validiteit kan bijvoorbeeld aangetast zijn, doordat de testers op verschillende baansoorten of onder verschillende weersomstandigheden speelden, bijvoorbeeld met veel wind mee. Om voor dat laatste te controleren kan het onderzoek het beste in de tennishal plaats hebben gevonden.

De belangrijkste beperking van gerandomiseerde studies ligt in de externe validiteit [6], omdat meestal bepaalde patiëntengroepen worden uitgesloten (bijvoorbeeld vanwege leeftijd, comorbiditeit of prognose), studies meestal worden uitgevoerd onder strikt gecontroleerde omstandigheden en patiënten niet heel lang gevolgd worden [7]. Deze factoren beïnvloeden de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Onderzoek in de dagelijkse praktijk richt zich echter op het bepalen van de effectiviteit van een interventie bij een doorsnee patiënt in een doorsnee ziekenhuis. De externe validiteit is dan dus bijna per definitie goed. Dit houdt echter tegelijkertijd in dat er problemen kunnen optreden met betrekking tot de interne validiteit. Zo is er in de praktijk vaak een reden om aan een patiënt een bepaalde behandeling wel of niet te geven, waardoor een eerlijke vergelijking tussen behandelingen wordt gecompromitteerd. Uitkomstenonderzoek geeft echter wel een goede afspiegeling van de dagelijkse

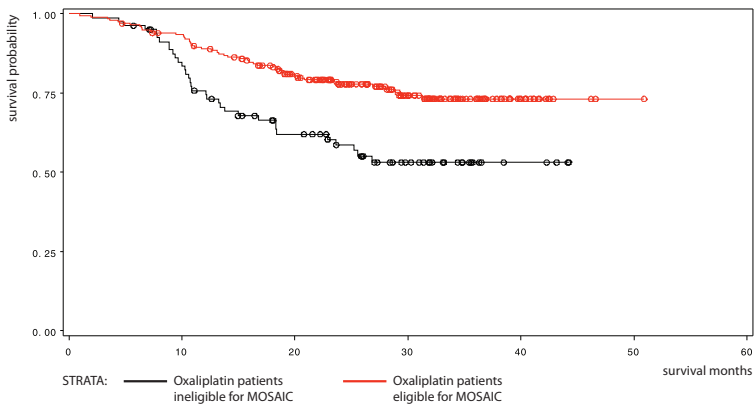
praktijk hetgeen een grote externe validiteit oplevert. Beide methoden hebben dus voor- en nadelen. Een mogelijke optie, ook om alle beschikbare informatie optimaal te benutten, is het combineren van deze verschillende gegevensbronnen. Dit kan door besliskundige modellen te gebruiken.

In een besliskundig model kunnen bijvoorbeeld gegevens rond overleving, kwaliteit van leven, bijwerkingen, en kosten worden meegenomen. Er kunnen verschillende soorten modellen worden gebruikt, zoals een beslissboom, Markov model en microsimulatie. Ook hier vinden allerlei methodologische ontwikkelingen plaats. Op kankergebied wordt dit onderzoek verricht door onder andere mijn collega's Al, Oppe en Li. Van belang is dat het model en de invoergegevens zo transparant mogelijk gerapporteerd worden en dat er gevoeligheidsanalyses worden uitgevoerd. Een gevoeligheidsanalyse dient er toe te kijken hoe gevoelig de kosteneffectiviteitsratio is voor veranderingen in de invoergegevens. Hierbij dienen zowel univariate gevoeligheidsanalyses, waarin de invloed van elke invoerparameter onderzocht wordt, als een probabilistische gevoeligheidsanalyse, waarin alle invoerparameters gevarieerd worden, uitgevoerd te worden.

Een voorbeeld van het combineren van gegevens uit verschillen gegevensbronnen zijn de pilotstudies uitkomstenonderzoek die ik samen met onder andere collega's Van Gils, Franken en Gaultney in opdracht van het College voor Zorgverzekeringen heb uitgevoerd. In dit project hebben we de mogelijkheden en methodologische uitdagingen onderzocht bij het uitvoeren van uitkomstenonderzoek in kader van de beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Het waren twee pilotstudies: bortezomib voor patiënten met multiple myeloom en oxaliplatin voor patiënten met colorectaal kanker [8-10].

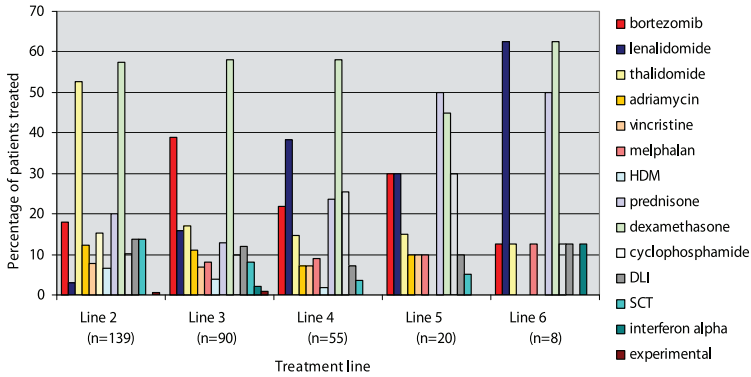
Ik zal u een aantal resultaten laten zien van deze pilotstudies. U moet daarbij bedenken dat in klinische studies meestal de relatief gezondere patiënten worden meegenomen, dus patiënten met bijvoorbeeld minder comorbiditeit. Op figuur 3 ziet u de effectiviteit van de behandeling met een nieuw 'duur' geneesmiddel genaamd oxaliplatin op de ziektevrije overleving van patiënten die voldeden aan de criteria om aan de klinische studie mee te mogen doen en van patiënten die daaraan niet voldeden. Alle patiënten die u ziet zijn behandeld met oxaliplatin, maar u ziet dus dat de patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria een betere ziektevrije overleving hadden dan de patiënten die daar niet aan voldeden. De effectiviteit van oxaliplatin bij de patiënten in de dagelijkse praktijk die

wel aan de inclusiecriteria van de klinische studie voldeden was gelijk aan de resultaten gevonden in de klinische studie. De 2-jaars ziektevrije overleving lag bij beide rond de 79%. Deze overleving lag voor de andere groep een stuk lager, namelijk 57%. Dit houdt dus in dat we heel voorzichtig moeten zijn met het trekken van conclusies over de effectiviteit van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en dat we goed moeten kijken naar de patiëntkarakteristieken.



Figuur 3: Effectiviteit: ziektevrije overleving

De andere pilotstudie had betrekking op het gebruik van bortezomib bij patiënten met multiple myeloom, een hematologische aandoening. In figuur 4 zien we dat er veel verschillende, veelal nieuwe behandelingen gegeven zijn. Dit komt doordat door deze nieuwe ontwikkelingen de professionele richtlijnen veranderden in de tijd. Zo verschoof bijvoorbeeld de toediening van bortezomib van 3<sup>e</sup> naar 2<sup>e</sup> naar 1<sup>e</sup> lijn en werden verschillende combinaties van behandelingen mogelijk.



Figuur 4: Dynamiek klinisch handelen (I)

Bij Health technology assessment zijn er naast medische en economische aspecten nog een aantal andere aspecten van belang. U kunt hierbij denken aan juridische, ethische, organisatorische en maatschappelijke aspecten.

### Juridische en ethische aspecten

De rol van het gezondheidsrecht is afhankelijk van de fase waarin de nieuwe technologie zich bevindt. Er worden meestal 3 fasen onderscheiden, te weten een vroeg stadium van fundamenteel onderzoek, de ontwikkelingsfase en de fase van toepassing en verspreiding. In de eerste fase wordt met name gekeken naar de gevolgen die een technologie kan hebben voor normen en waarden en voor de positie van het individu in de samenleving. Hierbij moet u denken aan het zelfbeschikkingsrecht, het recht op leven, het verbod op discriminatie en integriteit. In de latere fasen gaat het in het gezondheidsrecht, met name om een zo eerlijk mogelijke verdeling van beschikbare middelen. Het draait hier vooral om rechtvaardigheids- en rechtsgelijkheidsbeginselen.

Bij ethische aspecten moet gedacht worden aan menselijkheid, mogen, niet mogen, horen en niet horen. Het begrip menselijkheid kan opgedeeld worden in begrippen zoals weldoen, autonomie en rechtvaardigheid. Het begrip rechtvaardigheid is niet anders dan dat in de gezondheidszorg voorzieningen worden verstrekt op basis van wat individuen, dus de patiënten, nodig hebben. Bij gelijke behoeften betekent een ongelijke verdeling van medische zorg daarom onrecht. Indien er keuzes gemaakt moeten worden, dan moet dat gedaan worden op basis van rechtsgelijkheid. Nieuwe, 'dure' geneesmiddelen die wel effectief zijn, maar niet doelmatig,



dienen dus op basis van deze aspecten niet verstrekt te worden aan de patiënten. Nieuwe, 'dure' geneesmiddelen die wel effectief zijn en ook doelmatig, dienen op basis van deze aspecten dus wel verstrekt te worden en wel aan alle patiënten die ervoor in aanmerking komen.

### **Organisatorische aspecten**

Bij organisatorische aspecten zijn onder andere de structuur en de omgeving waarin de technologie wordt toegepast van belang. Hierbij moet u denken aan de wijze van regulering, de mate van centralisatie van besluitvorming, enzovoort. In een rapport van de Signaleringscommissie Kanker van het KWF staat dat er variatie in kwaliteit van zorg is bij zowel ziekenhuizen als bij zorgverleners [11]. Het blijkt bijvoorbeeld dat er voor diverse tumorsoorten sprake is van verschillen in overleving tussen patiënten in een laag-volume ziekenhuis en in een hoog-volume ziekenhuis en in relatie tot het aantal operaties dat een chirurg verricht. Behalve het gebruik van innovatieve behandelingen, zijn ook de infrastructuur van het ziekenhuis en het niveau van specialisatie van invloed op de kwaliteit en doelmatigheid van de geleverde zorg. Om dit te verbeteren zal voor sommige tumoren de zorg meer geconcentreerd moeten worden, dus in een beperkt aantal centra gegeven moeten worden.

### **Maatschappelijke aspecten**

Maatschappelijk gezien is de vraag of een nieuwe verstrekking of een nieuw geneesmiddel in het verzekerde pakket moet worden opgenomen relevant. Daarnaast is het van belang welke spelers er baat hebben bij de gezondheidseffecten en welke spelers voor de kosten opdraaien. Op dit moment denken de verschillende spelers te veel in termen van hun eigen budget. Het is dan ook van belang dat belangen van de spelers meer parallel gaan lopen. Zij moeten hiervoor bij hun handelen het maatschappelijke belang niet uit het oog verliezen. Dit houdt in dat interventies met lage kosteneffectiviteitsratio's de voorkeur verdienen boven die met hoge ratio's en dat ook andere Health technology assessment aspecten in de besluitvorming betrokken moeten worden.

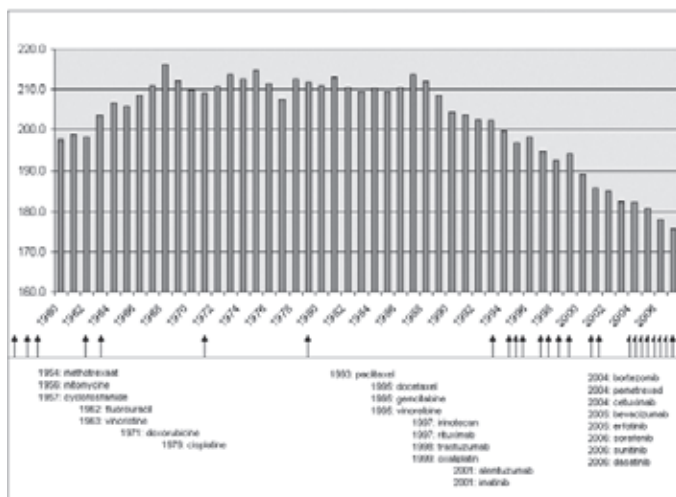
Zoals gezegd, ik wil het vandaag hebben over de kwaliteit en doelmatigheid van zorg voor met name kankerpatiënten en bezien of de kwaliteit en doelmatigheid van zorg voor deze grote groep patiënten in de afgelopen vijf jaar is verbeterd.

## De ziekte Kanker

Ik wilde u nu eerst iets vertellen over de ziekte die vandaag centraal staat: Kanker. Het woord 'kanker' is afgeleid van het Latijnse woord 'cancer', dat oorspronkelijk 'kreeft' betekent. In vroeger tijden werd de ziekte herkend aan de opvallende rode, gezwollen bloedvaten in de buurt van gezwollen. Het leek dus op de rode pootjes van een kreeft. Kanker is een aandoening waarbij er cellen zijn die zich ongecontroleerd vermenigvuldigen en dit blijven doen. Deze cellen breiden zich veelal uit in omliggend weefsel en richten hier schade aan. Dit noemen we invasieve groei of infiltratie. De cellen verspreiden zich ook naar ver weg gelegen plaatsen in het lichaam (metastasering ofwel uitzaaiing). Dit geschiedt onder andere via de lymfevaten of via het bloed. Kanker noemt men ook wel 'kwaadaardige nieuwvormingen'.

De kans om kanker te krijgen neemt toe. In 2009 werd bij ongeveer 79.500 mensen voor het eerst de diagnose kanker gesteld [12]. Eén op de drie Nederlanders krijgt vóór zijn tachtigste levensjaar kanker. Mannen hebben een hogere kans, 36 procent, vrouwen hebben met 30 procent een wat lager risico. Ieder jaar sterven er ongeveer 41.500 mensen aan kanker en de schatting is dat er ongeveer 544.000 mensen in Nederland kanker hebben of gehad hebben. Aangezien kanker een aandoening is die vooral op oudere leeftijd voorkomt, tweederde van alle patiënten is ouder dan 60 jaar, zal het aantal nieuwe en vooral ook oudere gevallen fors toenemen.

Gelukkig kan ik u melden, dat tegenover deze stijging van aantallen patiënten een toenemende kans op overleving staat. Ongeveer de helft van alle kankerpatiënten geneest. De veranderingen gaan langzaam, maar de overlevingskansen zijn de afgelopen decennia gestegen. De grotere kans op overleving komt doordat kanker tegenwoordig in een vroeger stadium wordt ontdekt, door effectievere behandelingen en doordat een aantal vormen met een lage overlevingskans, zoals longkanker, steeds minder voorkomt. In figuur 5 ziet u bijvoorbeeld de mogelijke invloed van nieuwe kankergeesmiddelen op het aantal mensen dat overleden is ten gevolge van kanker. Tot de jaren 90 waren dat ongeveer 210 mensen per 100.000, in 2008 lag dat aantal rond de 175, een forse daling dus [13].



Figuur 5: Aantal overledenen kanker per 100.000 mensen

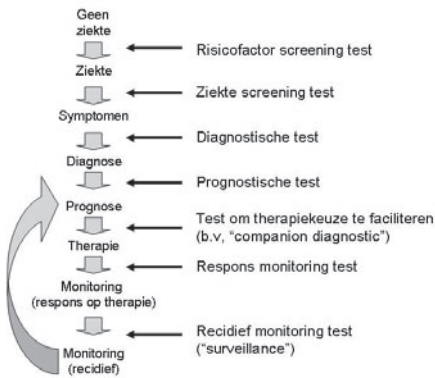
## De basis voor een optimale behandeling: Het stellen van de juiste diagnose

Een juiste diagnose is essentieel voor het starten van de juiste behandeling. We doen diagnostische testen om de aanwezigheid of afwezigheid van een bepaalde ziekte vast te stellen. Voor diagnostiek bij kanker spelen beeldvormende onderzoeken een prominente rol. Denk hierbij aan röntgenonderzoek, echografie, CT-scan, MRI-scan, botscaan, of PET-scan. De uitkomst van deze testen kan een rol spelen bij het vaststellen van de aard en de ernst van de ziekte.

Er worden ook testen gedaan bij patiënten die geen ziekte hebben, zoals bij screening op borstkanker, of om te zien of een persoon aanleg (of een belangrijke risicofactor) heeft voor een specifieke ziekte (bijvoorbeeld de BRCA1 gentest, waarbij vrouwen met dit gen een verhoogd risico op borstkanker hebben). Een essentieel onderdeel van een diagnostische test is dat de test aan specifieke criteria moet voldoen. Een test moet bijvoorbeeld voldoende valide zijn (ziektegevallen moeten vooral niet gemist worden) en niet te duur zijn.

De testen worden steeds specifiekere. Zo loopt er op dit moment veel onderzoek naar testen die kunnen helpen bij het bepalen of aanvullende diagnostiek nodig is, het beloop van de ziekte voorspellen (prognose) en die helpen bij de keuze voor een bepaalde therapie.

De keuze van een therapie kan tegenwoordig worden gefaciliteerd door middel van een zogenaamde 'companion diagnostic' test. De uitslag van een 'companion diagnostic' test geeft een indicatie of een specifieke therapie bij een specifieke patiënt het gewenste effect zal hebben. Voorbeelden hiervan zijn de HER2/neu-test bij borstkanker, de KRAS test bij darmkanker en de EGFR test bij longkanker. Op deze laatste test kom ik later terug. Ook na het starten van de therapie kan een test een rol spelen bij het beoordelen of een therapie het gewenste effect heeft gehad. Mogelijke beslissingen in die situatie zijn onder andere een continuering van de therapie, een hogere of lagere dosering van de therapie, het switchen naar een andere therapie of het staken van de therapie.



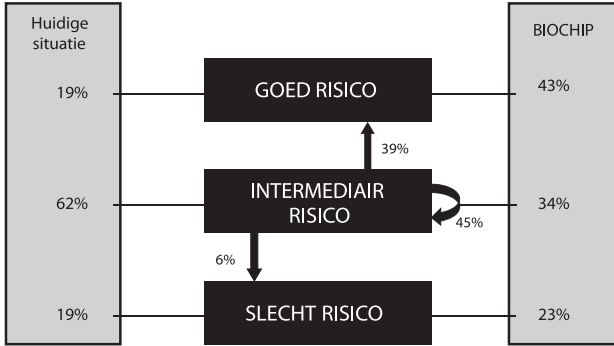
Figuur 6: Mogelijke rollen van testen in het zorgproces [14]

Tot slot is ook na behandeling de inzet van diagnostiek belangrijk. Immers de kanker kan terugkomen, zelfs na een constatering dat de patiënt "genezen" is. Patiënten staan daarom vaak jarenlang onder controle. Indien gedurende de monitoring sprake is van een terugkerende ziekte (recidief) dan zal opnieuw gekeken worden naar de prognose en mogelijkheden van therapie (zie figuur 6). Een test kan ook dienen om de patiënt gerust te stellen. Een dergelijke rol van een test kan op diverse plekken in de figuur plaatsvinden.

Op dit moment wordt veel onderzoek naar de rol van genen en mutaties verricht. Immers centraal in het ontstaan van kanker staan defecten in het DNA door mutaties. Zo'n mutatie treedt dan op in genen die betrokken zijn bij het reguleren van de celdeling. Dit kunnen zowel erfelijke mutaties zijn als verworven mutaties.

Met de collega's Leunis, Gaultney en Redekop onderzoek ik of je met een nieuwe test, de zogenaamde Biochip, het stadium waarin een patiënt met acute leukemie of multiple myeloom zit, nauwkeuriger kunt vaststellen. Dit onderzoek is een project van het Center for Translational Molecular Medicine, afgekort CTMM. Het doel van het project is het ontwikkelen van nieuwe diagnostische testen voor acute leukemie en multiple myeloom – twee levensbedreigende soorten bloedkanker waar nog veel winst is te behalen in de behandeling. De nieuwe testen maken gebruik van 'genetic profiling' om verschillende subgroepen van de ziektes te identificeren op basis van genetische verschillen tussen patiënten. Deze informatie kan gebruikt worden om de optimale behandelstrategie te kiezen voor iedere individuele patiënt. We rekenen in modellen door of een andere risico-indeling ook gevolgen heeft voor de behandeling en prognose van patiënten. Als het inzetten van zo'n kostbare diagnostische test geen gevolgen heeft hiervoor, dan heeft het weinig nut in dit soort diagnostiek te investeren.

Patiënten met acute myeloïde leukemie kunnen ingedeeld worden in patiënten met een goed risico, een intermediair risico of een slecht risico. De kans op genezing is groter wanneer de patiënt een goed risico heeft, dan wanneer de patiënt een slecht risico heeft. De risico-indeling zegt dus iets over de prognose. In figuur 7 ziet u dat de huidige risico-indeling zal worden aangepast door het inzetten van de Biochip: 39% van de patiënten die eerst in de intermediaire groep zaten, worden nu in de groep met een goed risico ingedeeld en 6% van de patiënten van de intermediaire groep komen nu in de groep met een slechter risico. Dit heeft gevolgen voor de behandeling. De patiënten met een slechter risico krijgen namelijk een intensievere behandeling, indien mogelijk een allogene of autologe stamceltransplantatie. Bij een allogene stamceltransplantatie worden de stamcellen getransplanteerd van een gezonde donor naar een zieke ontvanger. Bij een autologe stamceltransplantatie krijgt de patiënt zijn eigen stamcellen teruggetransplanteerd.



Figuur 7: Risico-indeling acute myeloïde leukemie

Om de kosten door te rekenen moeten we weten wat de behandelingen kosten. De kosten van een allogene stamceltransplantatie liggen rond de 100.000 euro [15]. De kosten van een autologe transplantatie bedragen ongeveer 46.000 euro. De patiënten die in een gunstig risicoprofiel terechtkomen, zullen minder intensief worden behandeld. Dit is een behandeling met chemotherapie en kost ongeveer 31.000 euro. Als we dit doorrekenen in een model en uitgaan van de toepassing van de Biochip bij alle patiënten met acute myeloïde leukemie, komen we uit op een kostenbesparing van 1,2 miljoen euro. Een eerste analyse laat zien dat het ook leidt tot een betere overleving van de patiënten.

In samenwerking met collega's Severens, Van Rooijen en Zaim en de HTA onderzoekers Coupé en Bongers uit het VUmc worden twee andere CTMM studies uitgevoerd, te weten DECODE (Decreasing Coloncancer Death) en AIRFORCE. In deze onderzoeken kijken we of je bijvoorbeeld met een PET-scan met contrast eerder kunt bepalen of een patiënt respons vertoont op de behandeling, zodat indien nodig eerder geswitched kan worden naar een effectievere behandeling. Ook worden in deze projecten nieuwe 'dure' geneesmiddelen (onder andere erlotinib en cetuximab) gelabeld met radioactief materiaal, bijvoorbeeld een koolstofatoom. Ook hiermee kunnen we zichtbaar maken of een patiënt goed op de behandeling zal reageren en of eventueel moet switchen naar een andere behandeling.

### Behandeling met nieuwe 'dure' geneesmiddelen

Om kanker te bestrijden zijn diverse behandelingen mogelijk. Op dit moment staat ons een veelheid aan nieuwe geneesmiddelen ter beschikking, waarvan een aantal met een genezende werking. Zo daalt bijvoorbeeld de sterfte

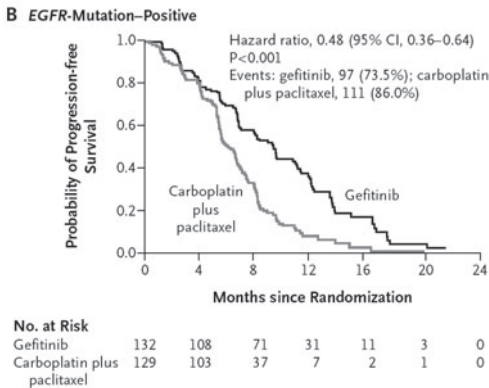
aan borstkanker en darmkanker, ondanks het feit dat er nog steeds een toename is van het aantal nieuwe patiënten. Ook voor long- en prostaat-kanker zien we deze ontwikkeling. Er zijn echter ook veel nieuwe geneesmiddelen die de patiënten niet genezen, maar wel in een goede conditie kunnen houden door de ziekte meer het karakter van een chronische aandoening te doen aannemen [16]. Steeds zal gekeken moeten worden of de behandeling aanslaat. Wanneer dat niet het geval is, wordt overgegaan op een volgend geneesmiddel. Indien het niet meer lukt om een verlenging van het leven te bereiken, wordt meestal een palliatieve behandeling ingezet. Deze behandeling heeft als doel de levenskwaliteit te verbeteren, denk bijvoorbeeld aan het behandelen van pijnklachten.

Ook wat betreft de strijd tegen kanker kan ter illustratie de parallel met een tenniswedstrijd worden getrokken. Elke wedstrijd kan immers gezien worden als het leven in een notendop. Ook de structuur van een tenniswedstrijd lijkt op het inzetten van een medische behandeling. Punten worden games, worden sets, worden een wedstrijd, worden een toernooi. Het is allemaal zo nauw met elkaar verbonden dat elk punt het keerpunt kan worden van een heel toernooi [17]. Elke stap in het behandelplan heeft betekenis en invloed. Het gaat verder om een gradatie van agressie: je wilt agressief genoeg zijn om een punt te maken, maar ook weer niet zo agressief zijn dat je de controle verliest en jezelf aan onnodige risico's blootstelt. Zo is het ook met het inzetten van de therapie van kanker. Intensief als het intensief moet, maar behoudend als het behoudend kan of moet. Soms gericht op de aanval en soms gericht op de verdediging. Soms alleen maar gericht op de ene game om de eer te redden.

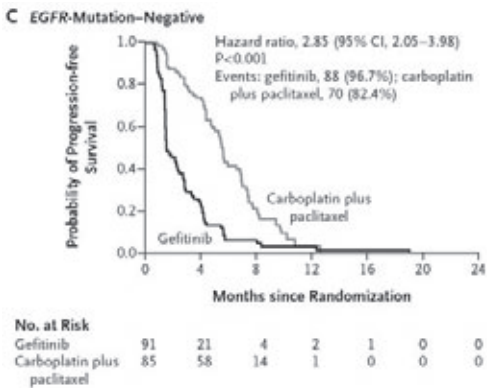
Op dit moment is de combinatie van nieuwe diagnostische methoden en nieuwe geneesmiddelen een belangrijk speerpunt van onderzoek. Zoals gezegd, de gevoeligheid van een individuele tumor voor een geneesmiddel kan hiermee worden voorspeld. Een andere mogelijkheid is dat het effect van een behandeling op een tumor al in een vroeg stadium kan worden gemeten [16].

Therapie op maat wordt als toekomst van de oncologie en hematologie beschouwd. Een voorbeeld is het doen van een EGFR test bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom. Het geneesmiddel Iressa® (gefinitinib) heeft een therapeutische meerwaarde bij patiënten die een positieve mutatie hebben. U ziet hier de verbetering in progressie-vrije overleving,

gemiddeld is de winst in deze overleving ongeveer 3 maanden [18]. Het tegenovergestelde is echter ook het geval: patiënten die een negatieve mutatie hebben, dienen het geneesmiddel niet te krijgen, omdat de progressie-vrije overleving dan slechter is. Het uitvoeren van een EGFR test bij deze patiënten is dus zeer belangrijk en wordt ook aanbevolen in de medische richtlijn van de beroepsgroep [19].



Figuur 8a: Progressie-vrije overleving van patiënten met een positieve EGFR mutatie [18]

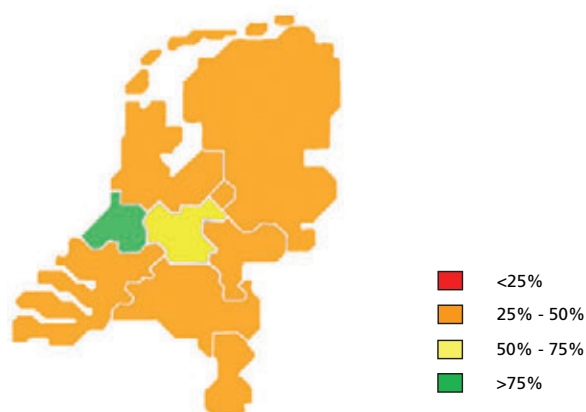


Figuur 8b: Progressie-vrije overleving van patiënten met een negatieve EGFR mutatie [18]

Ter informatie: Het uitvoeren van een EGFR test kost 795 euro. In de richtlijn van de beroepsgroep staat we deze test moeten uitvoeren bij iedere patiënt met niet-kleincellig longkanker die niet in aanmerking komt voor een in opzet curatieve therapie, oftewel bij alle patiënten die niet operabel zijn. Uit onderzoek dat ik samen met collega Blommestein, de longartsen en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) op dit moment



uitvoer blijkt dat dit lang niet altijd gebeurt [20]. Het is afhankelijk van de regio waarin de patiënt woont of hij een test krijgt. De kans dat de juiste patiënt, dus een patiënt met niet-kleincellig longkanker die niet curatief behandeld kan worden, de test krijgt, varieert van 44% in Brabant (gebied Integraal Kankercentrum Zuid) tot meer dan 100% in Limburg (gebied Integraal Kankercentrum Limburg). In dit laatste geval worden er dus teveel testen aangevraagd, oftewel de test wordt waarschijnlijk ook bij andere longkanker patiënten gedaan.



Figuur 9: Percentage behandelde longkankerpatiënten 1e lijn met Iressa of Tarceva

De volgende vraag is of alle patiënten die in aanmerking komen voor de nieuwe behandeling, de patiënten met een positieve mutatie, deze ook daadwerkelijk krijgen. Ook hier is het antwoord niet positief. Gemiddeld wordt 43% van de patiënten behandeld in de eerste lijn met één van deze nieuwe middelen. Dit varieert van 30% in Limburg, tot 81% in de regio Leiden (gebied Integraal Kankercentrum West). Dit is vreemd, in Limburg is de kans op het krijgen van een test heel hoog, terwijl de kans op de juiste behandeling juist laag is. Een verklaring hiervoor is gelegen in het feit dat de uitslag van de test vaak niet snel beschikbaar is. De behandelend arts staat dan voor het dilemma om of de patiënt zo snel mogelijk te behandelen met een andere therapie, of te wachten op de testuitslag. De gemiddelde tijd tot de uitslag is volgens onze enquête 12 dagen. Ook hier is er veel variatie tussen de regio's (laagste gemiddelde wachttijd is 9 dagen, hoogste 14 dagen). De uitslag van de EGFR zou echter binnen 3-5 dagen beschikbaar moeten kunnen zijn. Als aanvaardbare wachttijd wordt tussen de 5 en 7 dagen genoemd. Hier is dus nog veel tijdwinst mogelijk, zeker als we horen

dat in sommige laboratoria de test om de week gedaan wordt. Het gevolg van deze vertraging is dat de behandelaars eerst met chemotherapie starten en, indien mogelijk, in een latere behandellijn deze nieuwe middelen gaan geven.

### **Kosteneffectiviteit en vergoeding van nieuwe ‘dure’ geneesmiddelen**

Het maakt voor het verkrijgen van een vergoeding uit of een geneesmiddel intramuraal of extramuraal toegediend wordt en of het de status weesgeneesmiddel heeft of niet. Voor een extramuraal geneesmiddel, niet zijnde een weesgeneesmiddel, dient een farmaco-economisch dossier te worden ingeleverd en bij goedkeuring wordt het geneesmiddel geplaatst op de bijlage 1B van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De vergoeding is 100%. Extramurale weesgeneesmiddelen hebben vrijstelling voor het indienen van een farmaco-economisch dossier en worden ook 100% vergoed. Een farmaco-economisch dossier is een dossier dat de resultaten van een economische evaluatie van een nieuw geneesmiddel bevat. Dit dossier moet ingeleverd worden bij het College voor Zorgverzekeringen en wordt beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). Aan de intramurale nieuwe dure geneesmiddelen worden meer eisen gesteld. Om geplaatst te worden op de beleidsregel Dure Geneesmiddelen moet er een therapeutische meerwaarde zijn, een jaaromzet van 2,5 miljoen euro, een indicatie van de doelmatigheid en een uitgewerkt plan voor uitkomstenonderzoek. De vergoeding voor het ziekenhuis bedraagt 80% van de kosten. De overige 20% moet het ziekenhuis zelf betalen, zodat er een prikkel voor prudent zorggebruik blijft bestaan. Intramurale weesgeneesmiddelen mogen alleen in de academische centra worden toegediend, farmaceuten hoeven geen economische gegevens te overleggen en worden voor 100% vergoed.

Dat door deze mengelmoes aan regels grote ongelijkheid kan ontstaan leert ons het voorbeeld van de nieuwe geneesmiddelen bij niercelkanker. Het gaat hier om niercelkanker in een gevorderd stadium of met uitzaaiingen. Bij niercelkanker zijn in de afgelopen tijd vijf nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen. De geneesmiddelen zijn goedgekeurd door de Commissie Farmaceutische Hulp. Het betreft de orale middelen Sutent® (sunitinib), Nexavar® (sorafenib) en Votrient® (pazonib) en de intramurale middelen Avastin® (bevacuzimab) en Torisel® (temsirolimus). De orale geneesmiddelen staan geregistreerd als weesgeneesmiddelen en worden extramuraal, dus thuis, ingenomen. De geneesmiddelen zijn vrijgesteld van het inleveren van

een farmaco-economisch dossier. Registratie en vergoeding zijn dus geregeld op basis van therapeutische meerwaarde. Er is wel een kostenraming gemaakt. Voor Sutent<sup>®</sup> is dat 13 miljoen per jaar en voor Nexavar<sup>®</sup> 14 miljoen.

Avastin<sup>®</sup> en Torisel<sup>®</sup> daarentegen zijn intramurale geneesmiddelen. Zij hebben wel een dossier ingeleverd en een indicatie voor doelmatigheid gegeven. De ratio tussen kosten en effecten lag voor beide middelen rond de 100.000 euro per progressie-vrij levensjaar en/of per QALY. De omzet voor deze geneesmiddelen ligt tussen de 2,5 en 4 miljoen. We hebben hier dus de volgende situatie: Bij middelen die extramuraal gegeven worden, als weesgeneesmiddel aangemerkt zijn en een hoge kostenraming hebben, hoeven farmaceuten geen economische informatie beschikbaar te stellen voor besluitvorming. Deze middelen worden 100% vergoed. Voor de intramurale middelen met een relatief lage omzet moet er wel doelmatigheidsbewijs worden geleverd en zijn er aanvullende eisen, terwijl er ook nog eens “maar” een vergoeding van 80% wordt gegeven.

Hier wordt dus suboptimaal beleid gevoerd. Voor de relatief ‘dure’ extramurale weesgeneesmiddelen is er geen drempel om voor vergoeding in aanmerking te komen, terwijl dit voor dezelfde indicatie voor intramurale geneesmiddelen wel het geval is. Intramuraal hoeft alleen een doelmatigheidsindicatie gegeven te worden. Dus bestaat er geen prikkel voor de farmaceutische industrie om de prijs laag te houden: de ratio tussen kosten en effecten heeft geen effect op de vergoeding. Soms zal de fabrikant de prijs juist naar boven moeten bijstellen om zodoende de drempel van 2,5 miljoen per jaar te halen. Een hogere prijs is gunstig voor de fabrikant, voor het ziekenhuis (want daarmee wordt 80% van de kosten van het geneesmiddel vergoed) en voor de patiënt (want de kans dat het medicijn wordt verstrekt neemt toe).

### **Wat zou een behandeling mogen kosten?**

Een belangrijke vraag is wat een acceptabele waarde van een ratio zou kunnen zijn: Hoeveel is een jaar extra leven, liefst gecorrigeerd voor een kwaliteitsfactor gedurende dat leven, waard en is dat voor alle ziekten even hoog? Hier is onder andere door collega's Stolk en Brouwer onderzoek naar gedaan. Het begrip drempelwaarde is geïntroduceerd. Deze drempelwaarde dient ook afhankelijk te zijn van andere criteria zoals de noodzakelijkheid van behandeling. De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ) heeft in het advies ‘Zinnige en duurzame zorg’ een indicatie voor de

maximale kosten per QALY (dus per gewonnen levensjaar in goede gezondheid) van 80.000 euro genoemd [21]. Hierover is in de media veel discussie geweest. De discussie ging met name over de vraag of het ethisch is een geldwaarde aan leven te koppelen.

Er zijn niet veel landen, die een absoluut gehanteerde grenswaarde hanteren, waarboven bepaalde zorg als niet-kosteneffectief en waaronder de zorg als kosteneffectief wordt bestempeld. Het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in het Verenigd Koninkrijk hanteert echter wel zo'n drempelwaarde en heeft als richtlijn een ratio van rond de 30.000 pond, oftewel ongeveer 34.200 euro per QALY [22]. Noot: Ook binnen het Verenigd Koninkrijk is hier discussie over.

Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen kost veel geld. De farmaceutische industrie doet grote investeringen om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Wanneer er steeds meer therapie op maat wordt gegeven, vrees ik voor een nog grotere stijging van de geneesmiddelenprijzen. Immers het aantal patiënten per therapie, dus de omzet per geneesmiddel, zal lager worden. Eigen onderzoek leert dat de prijzen in Engeland vaak lager liggen dan in Nederland. Waar zou dit door kunnen komen?

Zoals al gezegd, hanteert men in Engeland een drempelwaarde van ongeveer 34.000 euro. De kosteneffectiviteitsratio van Sutent® bedroeg in Engeland 29.199 pond per gewonnen QALY. Dit lijkt in te houden dat de fabrikant dus rekening houdt met de drempelwaarde bij de prijsstelling van het geneesmiddel en dat deze prijs soms ook naar beneden wordt bijgesteld. Zo is bijvoorbeeld de prijs van Sutent® in Engeland 3.048 pond (dat is ongeveer 3.475 euro). Deze prijs is in Nederland 5.029 euro, oftewel zo'n 1.500 euro hoger.

Bij de prijs van Votrient® en andere geneesmiddelen valt eenzelfde beeld te constateren. In Engeland kost Votrient® gemiddeld 74,55 euro per dag maar in Nederland 104,14 euro per dag. In Engeland wordt er daarbij ook nog een korting van 12,5% gegeven.

De situatie is dus als volgt. We vinden het dus eigenlijk niet ethisch om expliciet een drempelwaarde te hanteren in Nederland. In het RVZ rapport wordt gerekend met een maximale waarde van 80.000 euro voor ziektebeelden met een hoge ziektelast. Deze grenswaarde is een stuk hoger dan de

waarde in Engeland. Voor de extramurale geneesmiddelen voor niercelkanker hebben we in Nederland geen gegevens over kosteneffectiviteit. De fabrikanten hadden vrijstelling hiervoor. Voor de intramurale geneesmiddelen hoefde alleen een doelmatigheidsindicatie gegeven te worden. De ratio's lagen rond de 100.000 euro. Er is geen prikkel geweest om deze ratio naar beneden bij te stellen, bijvoorbeeld door het verlagen van de prijzen van de nieuwe middelen. Het geneesmiddel werd hier bij een hogere prijs toch ook wel vergoed. In Engeland bestaat die prikkel tot het scherp prijzen van een geneesmiddel dus wel, vanwege de redelijk harde en scherpe drempelwaarde. De prijzen van de geneesmiddelen liggen daardoor lager, er worden kortingen gegeven door de fabrikanten en er worden afspraken gemaakt over mogelijkheden van risicoverdeling en kortingen.

We snijden onszelf dus in de vingers, door het niet ethisch te vinden een drempelwaarde te introduceren over wat een extra gewonnen leven in optimale gezondheid mag kosten. Het maakt het voeren van onderhandelingen namelijk moeilijker. Ik ben van mening dat de komende jaren de eisen aan vergoeding voor extramurale en intramurale geneesmiddelen moeten worden gelijkgetrokken, maar ook het onderscheid wees- en geen wees-geneesmiddel dient te vervallen. Ik bedoel hier niet de mijns inziens echte weesgeneesmiddelen mee, oftewel het vergoeden van geneesmiddelen voor patiënten met een werkelijk zeldzame aandoening. De situatie voor deze geneesmiddelen verdient terecht aandacht.

In Nederland worden dure geneesmiddelen niet vergoed voor "off-label" gebruik, tenzij bewezen is dat dat effectief is. Voor patiënten met een zeldzame aandoening is dat moeilijk. Er is daar immers geen informatie over beschikbaar. Met de collega's Weinreich en Vrinten uit het VUmc verricht ik hier onderzoek naar, het zogenaamde n=1 trial onderzoek. Aan het eind van 2011 hopen we hier meer resultaten van te kunnen presenteren.

### **Patiëntenregistraties: transparantie**

Het belangrijkste doel van een patiëntenregistratie is de huidige variatie in de klinische praktijk in kaart te brengen en openbaar te maken, waarna aan de hand daarvan interventies kunnen leiden tot verbetering in kwaliteit van zorg, winst in termen van overleving en verhoging van de doelmatigheid. Trends in de inzet van nieuwe diagnostiek en behandelingen kunnen hierdoor zichtbaar gemaakt worden. Een patiëntenregistratie kan bijvoorbeeld

inzicht geven in de resultaten van behandeling met nieuwe geneesmiddelen en de kosten daarvan en draagt daardoor bij aan meer doelmatigheid in de Nederlandse gezondheidszorg.

Het voordeel van een patiëntenregistratie is dat inzicht kan worden verkregen in bijvoorbeeld variatie in toegepaste diagnostische strategieën, variatie in behandeling en de resultaten van de behandeling. Daarnaast maken deze registraties het mogelijk meer inzicht te krijgen in de doelmatigheid van de inzet van de diverse beschikbare geneesmiddelen, met name de inzet van nieuwe, veelal kostbare, ‘dure’ geneesmiddelen en in de samenhang van het klinisch beleid en impact van behandeladviezen, die door beroepsgroep zijn geformuleerd, ook voor de (oudere) patiënten en bij patiënten met ernstige comorbiditeit.

We zien op deze manier trends in de uitkomsten van behandeling, de overleving en impact op de sterfte. Kortom, we krijgen meer inzicht in het hele traject: in zowel kosten als opbrengsten. Deze gegevens zijn van groot belang voor beleidsontwikkeling en bijstelling hiervan, zowel op regionaal als landelijk niveau ten dienste van de diverse beroepsgroepen, patiënten, verzekeraars, toezichthouders en maatschappij. Ook kan duidelijk worden of voldoende snel op nieuwe ontwikkelingen wordt ingesprongen, dan wel dat er sprake was van overhaaste ontwikkelingen. Wat verder van groot belang is, is het continue aspect van de dataverzameling: starre deadlines in beoordeling van doelmatigheid worden vervangen door de veel effectievere continue beoordeling.

Ik wilde u twee voorbeelden geven, namelijk PHAROS en PERCEPTION. PHAROS en PERCEPTION zijn beide samenwerkingsverbanden tussen de medici, waaronder de Stichting Hematolo-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON), het institute for Medical Technology Assessment (iMTA), de Integrale Kankercentra en een aantal farmaceutische bedrijven. We ontvangen een subsidie van ZonMw en van de diverse participerende farmaceutische industrieën (publieke-private financiering). Namens het iMTA participeer ik samen met mijn collega’s Blommestein, De Groot en Holtzer in deze onderzoeken. PHAROS en PERCEPTION zijn in essentie uitbreidingen van de Nederlandse Kankerregistratie en verzamelen van patiënten met de meest belangrijke hematologische maligniteiten en van patiënten met niercelkanker extra gegevens vanaf het moment van diagnose tot aan het moment van overlijden. We richten ons nu nog op 40% van de Nederlandse

bevolking, maar willen uitbreiden naar de gehele Nederlandse populatie. Behalve gegevens over de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid worden ook prognostische parameters geïdentificeerd om de behandeling in de toekomst beter af te kunnen stemmen op de individuele patiënt. We verwachten dat het bepalen van patiënt- en tumorspecifieke moleculaire parameters vóór start van de behandeling leidt tot een betere prognostische classificatie en beter behandelresultaat.

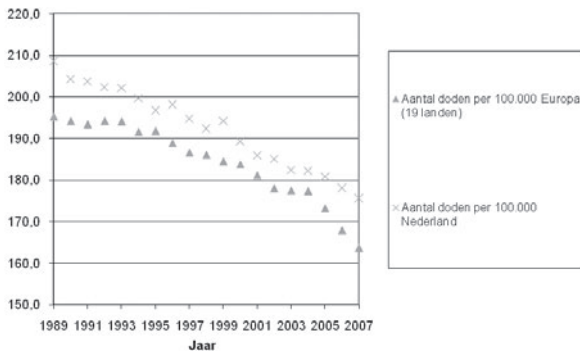
We hebben hier dus een win-win situatie voor de diverse spelers: De patiënt kan een verbeterde kwaliteit van zorg tegemoet zien, als een resultaat van meer inzicht bij de behandelaars in de klinische praktijk. De farmaceutische bedrijven kunnen richting de diverse partijen inzichtelijk maken wat de waarde van de nieuwe geneesmiddelen is in de praktijk en data aanleveren die belangrijk zijn voor bekostiging. Voor de overheid en verzekeraars geldt dat het resultaat van dit alles leidt tot een betere en doelmatigere diagnostiek en behandeling van patiënten.

Meer structurele financiering van projecten zoals PHAROS en PERCEPTION is van groot belang. Ook voor darmkanker met collega Van Rooijen en hoofd-halstumoren met collega Van der Linden loopt er op dit moment onderzoek en zijn er voor borst- en prostaatkanker initiatieven waar ik bij betrokken ben. Middels het houden van werkconferenties, overleg met leden uit de Tweede Kamer, met de Nederlandse Zorgautoriteit, met VWS en met ZonMw hopen we de continuïteit van deze patiëntenregistraties te kunnen waarborgen en uit te breiden naar andere oncologische indicaties. Het op te starten programma bij ZonMw voor Goed Geneesmiddelen-gebruik (GGG) is één van de nieuwe initiatieven hieromtrent.

### **Wat zijn de mogelijke gevolgen van de ongelijke toegang?**

Als we de kaart van Europa erbij pakken en kijken naar ons omringende landen, dan moet u weten dat Nederland qua aandeel in de kosten in de middenmoot zit. Echter, als we naar de overleving voor diverse soorten kankers kijken zien we dat Nederland ten opzichte van 19 andere Europese landen, een slechtere uitkomst in termen van overleving heeft [13]. In 1989 zijn er in Nederland 209 mensen per 100.000 inwoners overleden aan kanker ten opzichte van 195 gemiddeld in Europa. Het aantal overleden mensen in 2007 bedroeg 176 in Nederland ten opzichte van 164 gemiddeld in Europa. Als we een aantal tumorsoorten eruit lichten, dan zien we dat Nederland met name bij long- en borstkanker iets achter loopt qua

overlevingskansen. De overleving bij darmkanker daarentegen loopt gelijk met de bestudeerde Europese landen. Met een betere inzet van de huidige beschikbare middelen moeten we ons toch kunnen meten met andere Europese landen en het liefst het beter doen. Voor patiënt en samenleving is dit van cruciaal belang.



Figuur 10: Aantal overleden kankerpatiënten per 100.000 inwoners in Nederland versus 19 Europese landen

### De individuele patiënt centraal

*'HET IS KANKER! Het is kanker. In zeer agressieve vorm. Met een beetje geluk leeft u nog een jaar. Genezing is uitgesloten, daar ben ik zeker van! Enkel de pijn kunnen we bestrijden om uw resterende maanden draaglijk te maken. Ook bestraling van de al aanwezige tumor kan nog wat uitstel brengen, maar is lang niet zeker.'*

Als patiënt wil je maar één ding: beter worden. Dit kan echter lang niet altijd. De basis voor behandeling is vertrouwen in de arts. De patiënt heeft er belang bij dat nieuwe technologieën snel toegankelijk zijn, gratis verstrekt worden en dat hij of zij er verder niet te veel over hoeft na te denken. Steeds meer patiënten winnen inlichtingen in en willen zo goed mogelijk geïnformeerd worden over hun ziekte. Communicatie tussen zorgverleners en patiënten verdient dan ook veel aandacht in de oncologie. De communicatie wordt vaak bemoeilijkt vanwege het emotionele aspect. Denk aan angst, onmacht, afhankelijkheid. De patiënt moet er op kunnen vertrouwen dat hij optimale zorg krijgt.



Speciale aandacht wil ik vragen voor de oudere patiënt met kanker. Van alle patiënten met kanker is ruim 40% ouder dan 70 jaar. Van de oudere kankerpatiënten heeft 60% naast kanker één of meer chronische aandoeningen, zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Deze zogenaamde comorbiditeit, tezamen met de toename in leeftijd en de afname van het lichamelijke en psychische functioneren, zorgt voor kwetsbaarheid [23]. Deze kwetsbaarheid heeft ook invloed op de diagnostiek en de behandeling van de tumor. Als gevolg hiervan bevinden veel oudere kankerpatiënten zich bovendien in een afhankelijkheidspositie. Dat wil zeggen dat de familie en de arts al snel beslissingen nemen ten aanzien van de behandeling waarbij de patiënt zelf nauwelijks nog wordt gehoord. Specifieke problematiek vraagt om een specifieke aanpak. Die aanpak is er momenteel echter nog niet. Dat heeft in de eerste plaats te maken met een gebrek aan kennis van de problematiek. Eén van de oorzaken hiervan is dat oudere patiënten meestal niet zijn opgenomen in klinisch wetenschappelijke onderzoeken [23].

Het is goed als de belangen van patiënten gesteund worden door een patiëntenvereniging. In dat geval kan deze speler veel aan sterkte winnen. Gelukkig zijn er veel organisaties om de positie van de patiënt sterker te maken, zoals de activiteiten van de Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), Chronische Zieken en Gehandicapten Raad (CG-raad), het Platform Medicijnenbeleid, het Platform Patiënt en Industrie, de Stichting Eerlijke Geneesmiddelenvoorziening, de Stichting SKION en de Stichting Gerionne, enzovoort. De veelheid aan initiatieven moet er echter niet toe leiden dat er langs elkaar heen gewerkt wordt. Het is belangrijk dat kennis ook onderling wordt uitgewisseld. Deze organisaties moeten dus niet alleen samenwerken met andere spelers waar we het vandaag over gehad hebben, maar ook met elkaar.

### **Ongelijkheid en de mogelijkheden van HTA**

Ik heb u vanmiddag laten zien dat er op dit moment nieuwe ‘dure’ diagnostiek en geneesmiddelen niet altijd effectief en doelmatig ingezet worden. Verder is het toepassen ervan afhankelijk van de regio waar men woont en de plaats waar het geneesmiddel gegeven wordt (binnen of buiten het ziekenhuis). Daarnaast is de geleverde zorg niet transparant. De situatie is dus verre van optimaal. De oorzaken zijn bekend. HTA zorgt ervoor dat deze informatie gegenereerd wordt. De volgende stap is hier iets ook daadwerkelijk mee te doen.

Eén van de aspecten die bij HTA eigenlijk nooit wordt meegenomen is het religieuze aspect. Ik moet namelijk denken aan de Toren van Babel. De Toren van Babel was ook een ambitieus project waarbij alleen door samenwerking van alle partijen het werk goed voortgang kon vinden. Door de spraakverwarring werden de mensen echter uit elkaar gedreven (de Babylonische spraakverwarring). We zitten nu in een periode tussen Pasen en Pinksteren. Pinksteren brengt mensen samen, iedereen gaat weer dezelfde taal spreken. Mensen van diverse achtergronden en leefwerelden komen bij elkaar en verstaan elkaar. Dit staat loodrecht op de spraakverwarring bij de Toren van Babel, waar mensen juist uiteen gingen en de individualisering begon. Ik hoop dat we vandaag het ambitieuze van Babel hebben, maar voor het overige Pinksteren teweeg hebben kunnen brengen. Dat alle spelers die vandaag aanwezig zijn, en dat zijn er vele, juist met elkaar in gesprek komen en kijken hoe we de situatie in Nederland kunnen verbeteren. Dat u zich betrokken voelt en solidariteit hoog in het vaandel heeft staan. Ik vraag u dan ook: neem uw verantwoordelijkheid, zodat er geen ‘Andere kant van de ongelijkheid III’ geschreven hoeft te worden.

## Dank

Aan het einde van mijn rede gekomen, wil ik nog enkele woorden van dank uitspreken.

In de eerste plaats bedank ik de decaan van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam en het management van het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg voor het in mij gestelde vertrouwen.

Professor Frans Rutten voor de vele jaren van begeleiding: van een assistent in opleiding die opgeleid moest worden tot opvolger als directeur van het iMTA die af en toe een klankbord nodig had, tot hoogleraar. Frans, het is een voorrecht voor mij om met jou samen te werken. Verder heb jij samen met prof. Peter Huijgens ervoor gezorgd dat ik eerst een aanstelling als hoogleraar in het VU Medisch Centrum kreeg. Deze aanstelling heeft een positieve impuls gegeven aan het HTA onderzoek en heeft de samenwerking met het VUmc geïntensiveerd.

Ik wilde verder professor Peter Huijgens noemen. Peter het is ook een voorrecht om met jou samen te werken. Ik waardeer je enthousiasme en passie voor het vakgebied van de hemato-oncologie in het algemeen en het opkomen voor de belangen van de patiënten in het bijzonder. Dit inspireert mij enorm. Het verschil Rotterdam (010) en Amsterdam (020) is denk ik niet zo groot. Soms doen de Rotterdammers het beter, soms de Amsterdammers.

De vele collega's in het VUmc, waaronder het hoofd van de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek prof. Bernard Uitdehaag, wil ik ook graag noemen. De samenwerking de afgelopen jaren was plezierig. Ik hoop dat deze samenwerking tussen het iMTA en het VUmc ook de komende jaren zo zal blijven, ook al zal ik nu meer in Rotterdam zijn.

Lieve collega's van het iMTA en het iBMG waarmee ik al vele jaren met plezier samenwerk en waarmee ik in de toekomst nog veel mee hoop samen te werken. Ik ben nog nooit met tegenzin naar het werk gegaan. Dit is mede ook aan jullie te danken.

Verder ben ik alle hematologen en oncologen erkentelijk, omdat ze mij hebben ingewijd in de hematologie en de oncologie. In de begin jaren '90,

was het zeer wennen voor hen om te praten over kosten. Wie waren wij wel, het ging toch om patiënten. In de jaren daarna is ook bij jullie het besef gekomen dat er inderdaad keuzes gemaakt moeten worden en dat niet alleen medische effectiviteit de doorslag geeft.

Tot slot dank ik mijn gezin en verdere familie. Lieve Marco, Nathalie, Tom, ouders en schoonouders, dank voor de kansen die jullie me gegeven hebben om te worden wie ik nu ben. Zoals jullie weten, moet ik als werkende moeder diverse rollen spelen. Hierbij is het van belang dat jullie weten dat ik in de eerste plaats wel echtgenote en mama blijf.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- 1 Habbema JDF, Casparie AF, Mulder JH en Rutten FFH (eds). Medische Technology Assessment en Gezondheidsbeleid, Stafleu Samson 1989.
- 2 Kommer GJ, Slobbe LCJ, Polder JJ. Trends en verkenningen van kosten van ziekten. Zorg voor euro's – 2. 2006 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven. RIVM-rapportnummer: 270751013.
- 3 [www.kostenvanziekten.nl](http://www.kostenvanziekten.nl).
- 4 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, USA, 2005.
- 5 Rutten-van Mólken MPMH, Uyl-de Groot CA, Rutten FFH. Van Kosten tot Effecten. Een handleiding voor economische evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Elsevier Gezondheidszorg, Amsterdam, 2010.
- 6 Sharpe N. Clinical trials and the real world: selection bias and generalisability of trial results. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 75-77.
- 7 Gurwitz JH, Col NF Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 1417-1422.
- 8 Franken MG, Gaultney J, Blommestein H, et al. Pilot outcomes research: Effects and costs of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. Report to CVZ, 2010.
- 9 Gils CWM, Redekop WK, Mol L, et al. Pilot outcomes research: Effects and costs of oxaliplatin in stage III colon and metastatic colorectal cancer. Report to CVZ, 2010.
- 10 Franken MG, Gils CWM van, Gaultney J, et al. Policy regulations for expensive medicines: Methodological issues based on pilot outcomes research studies. Report to CVZ, 2010.
- 11 Signaleringscommissie kanker van KWF Kankerbestrijding. Signaleringsrapport kwaliteit van kankerzorg in Nederland. Rapport van de werkgroep 'kwaliteit van kankerzorg', 2010.
- 12 [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl).
- 13 Uyl-de Groot CA, de Groot S, Steenhoek A. The economics of improved cancer survival rates: better outcomes, higher costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10:283-92.
- 14 Redekop WK, Uyl-de Groot CA. Hoofdstuk 8 in: Rutten-van Mólken MPMH, Uyl-de Groot CA, Rutten FFH. Van Kosten tot Effecten. Een handleiding voor economische evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Elsevier Gezondheidszorg, Amsterdam, 2010.

- 15 Blommestein HM, Verelst SGR, Cornelissen JJ, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Kostprijzen van autologe en allogene hematopoietische stamceltransplantaties voor hematologische ziekten. iBMG onderzoeksrapport: 2010.03.
- 16 Vries EGE de, Verweij J, Voest EE, namens de NVMO. De behandeling van kanker met dure medicamenten. 2010 [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org).
- 17 Agassi A. Open. Een autobiografie. A.W. Bruna Uitgevers B.V., Utrecht, 2009.
- 18 Mok TS, Wu Y, Thongprasert S, Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957.
- 19 Vereniging Integrale Kankercentra. Concept Richtlijn Niet-kleincellig longkanker, 2010 [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
- 20 Blommestein H, Uyl-de Groot CA, et al. Uitvoering en gebruik EGFR test en TKI's in de dagelijkse praktijk. iBMG Onderzoeksrapport [verwacht].
- 21 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ). Zinnige en duurzame zorg. Advies uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Zoetermeer, 2006.
- 22 Devlin N and Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. Health Economics 2004; 13: 437-452.
- 23 [www.gerionne.nl](http://www.gerionne.nl).





Fotograaf: Margreet Franken

Prof.dr. Carin Uyl-de Groot (1966) is hoogleraar Health technology assessment bij het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG) van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Zij studeerde Beleid & Management Gezondheidszorg aan diezelfde universiteit van 1985 tot 1990. Vervolgens is zij in dienst gekomen bij het iBMG waar zij in 1995 promoveerde op het proefschrift *Economic evaluation of cancer treatments*. Haar onderzoek richt zich met name op economische evaluaties, uitkomstenonderzoek, kwaliteit van leven studies en beleidsvraagstukken rondom vergoedingen. Hierbij ligt de focus op diagnostische- en therapeutische interventies op het gebied van kanker. Vanaf het jaar 2000 is Uyl-de Groot directeur van het institute for Medical Technology Assessment (iMTA). Van 2005 tot 2011 was zij bijzonder hoogleraar aan de Vrije Universiteit in Amsterdam.

'Dure' diagnostiek en kankergeneesmiddelen: de andere kant van de ongelijkheid II gaat erover dat het beschikbaar komen van nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van kanker niet automatisch inhoudt dat die bij alle patiënten worden toegepast. Integendeel, uit onderzoek blijkt dat zowel diagnostiek als nieuwe geneesmiddelen veelal langzaam hun weg vinden naar mensen met kanker. Deze vertraging treedt zelfs op als de richtlijnen van de medisch specialisten zijn aangepast. Uyl-de Groot houdt een pleidooi dat er meer kennis beschikbaar komt over de diagnostiek, inzet en de uitvoering van behandelingen en van de uiteindelijke resultaten in de vorm van overleving, kwaliteit van leven en kosten. De patiënten, de behandelaars, en niet in het minst de maatschappij vragen om volstrekte transparantie over de kwaliteit en doelmatigheid van de geleverde zorg. Het inzetten van de juiste diagnostiek en behandeling is van cruciaal belang voor patiënt en maatschappij. Dit zal leiden tot verbetering in de kwaliteit van de zorg en meer doelmatigheid.



Erasmus Universiteit Rotterdam  
instituut Beleid & Management Gezondheidszorg  
Burgemeester Oudlaan 50, 3062 PA Rotterdam  
Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam

Tel. 010 - 408 85 55  
Fax 010 - 408 90 94  
E-mail [info@bmg.eur.nl](mailto:info@bmg.eur.nl)  
Internet [www.bmg.eur.nl](http://www.bmg.eur.nl)

ISBN  
978-94-90420-00-0