



# > Kinderoncologie op waarde geschat

Maatschappelijke waarde  
Prinses Máxima Centrum

Utrecht, 6 juli 2021  
Drian van der Woude  
Boris Peltenburg  
Jan-Peter Heida

**SiRM.** Strategies  
in Regulated  
Markets

# Managementsamenvatting

Vrijwel alle kinderoncologische zorg en onderzoek in Nederland vindt plaats door en onder regie van het Prinses Máxima Centrum (het Máxima). De investeringen hierin blijken zich vanuit maatschappelijk oogpunt terug te betalen. Dit volgt uit een zorgeconomische waardering van de ruim 420 kinderlevens die jaarlijks gered worden als gevolg van behandeling en van het onderzoek dat zorgt dat dit aantal ieder jaar toeneemt.

De geredde kinderlevens vertalen zich in circa 26.000 gewonnen levensjaren en 20.000 gewonnen zogenoemde QALY's (Quality Adjusted Life Years) per jaar. Volgens standaard methoden zijn deze baten te waarderen tegen circa €1,0 miljard per jaar. Daarbij is uitgegaan van een gewogen gemiddelde QALY-waarde van €47.000 per jaar na succesvolle behandeling. De jaarlijkse kosten van alle behandelingen bedragen circa €160 miljoen. De baten zijn dus een factor zes groter.

Een andere manier om hiernaar te kijken is dat een behandeling dus ongeveer €6.200 per gewonnen levensjaar kost en/of €8.000 per gewonnen QALY. Dat is een tiende van de norm van het Zorginstituut voor toelating van een behandeling tot het basispakket.

Daarnaast zorgt onderzoek in het Máxima ervoor dat er in de toekomst steeds meer kinderen gered kunnen worden in binnen- en buitenland. Vanuit internationaal perspectief is een groei van ruim vijf extra overlevenden per jaar toe te schrijven aan Nederlands kinderoncologisch onderzoek. Dit internationale perspectief houdt in dat onderzoek in Nederland bijdraagt aan betere behandelingen in het buitenland, en dat onderzoek in het buitenland op zijn beurt bijdraagt aan betere behandelingen in Nederland. In de berekening is meegenomen dat de bijdrage van Nederland aan de kinderoncologische wetenschap per inwoner ruim twee keer zo groot is als van andere Westerse landen. Zorgeconomisch zijn de baten van één jaar kinderoncologisch onderzoek in Nederland te waarderen tegen circa €620 miljoen.

Bij een jaarlijkse afschrijving van uit onderzoek voortgekomen kennis van 11% per jaar wegen de baten van onderzoek op tegen de uitgaven van €35 miljoen per jaar. Hierdoor doet het 'rendement' van kinderoncologisch onderzoek niet onder voor onderzoek in de volwassen-oncologie. Daarbij speelt mee dat de aantallen patiënten in de kinderoncologie weliswaar veel lager zijn, maar dat het aantal gewonnen levensjaren per overlevende voor kinderen veel hoger ligt.

Het Máxima draagt bovendien actief bij aan de verbetering van de kwaliteit van leven van kinderen en ouders tijdens en na de ziekte. Specifiek voor de kwaliteit van leven richtte het Máxima een organisatorische pijler op. De functie van deze pijler is breed: van minder pijn en infectierisico's en hogere therapietrouw tijdens de behandeling tot een intensieve psycho-oncologische begeleiding van kind en ouder tijdens, en na de behandeling. Op dit moment zijn er nog onvoldoende gegevens om deze baten in euro's te waarderen, maar het is aannemelijk dat de maatschappelijke baten van deze pijler opwegen tegen de kosten door effectievere behandelingen, verminderde zorgkosten na de behandeling en verminderde sociaalpsychologische schade.

# Inhoud

<b>Managementsamenvatting</b>	<b>1</b>
<b>1 Het Máxima redt jaarlijks circa 26.000 levensjaren; door onderzoek stijgt dat verder</b>	<b>4</b>
1.1 Jaarlijks worden circa 26.000 levensjaren (20.000 QALY's) gered door behandeling in het Máxima	4
1.1.1 Het Máxima behandelt jaarlijks circa 550 nieuwe patiënten; daarvan is driekwart hemato-oncologie of solide tumoren en een kwart neuro-oncologie	6
1.1.2 Behandeling verhoogt de vijfjaarsoverleving van kinderkanker met 77%-punt	7
1.1.3 Het gemiddelde aantal gewonnen levensjaren is 62, wat leidt tot 26.000 gewonnen levensjaren	8
1.1.4 Door een lagere kwaliteit van leven na overleving van kinderkanker is het aantal gewonnen QALY's ruim driekwart van het aantal gewonnen levensjaren	9
1.1.5 Gevoeligheidsanalyse: de resultaten over aantallen gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven zijn conservatief geschat	10
1.2 Internationaal gezien leidt onderzoek in het Máxima tot een toename van ruim 300 levensjaren (250 QALY) per jaar	11
1.2.1 De vijfjaarsoverleving van kinderkanker neemt met circa vijf procentpunt per tien jaar toe	11
1.2.2 Verbetering van late effecten is in toenemende mate belangrijk voor de waarde van onderzoek	12
1.2.3 Onderzoek in het Máxima leidt jaarlijks tot een toename van 300 gewonnen levensjaren in de EU, het VK, de VS en Canada	13
1.2.4 We nemen aan dat de bijdrage van kinderoncologisch onderzoek aan andere vakgebieden even groot is als de omgekeerde bijdrage.	18
1.2.5 Gevoeligheidsanalyse: de waardering van onderzoek in het Máxima wordt hier beschouwd vanuit de keuze voor een internationaal perspectief op vooruitgang	19
<b>2 De maatschappelijke baten zijn een veelvoud van de kosten, maar exacte waardering hangt af van perspectief</b>	<b>21</b>
2.1 De baten van de behandeling zijn circa zes keer groter dan de kosten, maar dit hangt af van de disconteringsvoet	23
2.1.1 Tegen 1,5% discontering is de waardering van de gewonnen QALY's in het Máxima circa €1,0 miljard per jaar	24
2.1.2 De kosten van de behandeling bedragen circa €160 miljoen per jaar	24

2.1.3	De late zorgkosten zijn gemiddeld slechts een fractie van de kosten van de behandeling	25
2.1.4	Gevoeligheidsanalyse: de waardering van de baten van de behandeling hangt af van de gekozen waarde van een QALY en de discoteringsvoet	26
2.2	De baten van onderzoek zijn circa achttien keer groter dan de kosten, maar dit hangt af van de disconteringsvoet	26
2.2.1	De baten van onderzoek zijn tegen 1,5% discontering circa €620 miljoen per jaar.	27
2.2.2	De uitgaven aan onderzoek bedragen in 2020 circa €35 miljoen per jaar en nemen naar verwachting toe tot €50 miljoen in 2024	29
2.2.3	Zelfs bij een discontering van 11% wegen de baten op tegen de kosten van onderzoek.	29
2.2.4	Gevoeligheidsanalyse: de waardering van onderzoek is met name gevoelig voor de gekozen disconteringsvoet en de termijn tussen onderzoek en implementatie in richtlijnen	31
<b>3</b>	<b>Inzet op Quality of Life is van waarde voor hele gezin, tijdens en na behandeling</b>	<b>32</b>
3.1	Goede begeleiding van het kind draagt bij aan kwaliteit van leven en aan effectiviteit van de behandeling	34
3.1.1	Inzet op goede ondersteunende zorg tijdens de behandeling redt levens	34
3.1.2	Continuïteit van scholing van de kinderen tijdens de behandeling heeft veel impact	34
3.1.3	Inzet op psychosociale begeleiding door het Máxima helpt, ook later in het leven	34
3.1.4	Goede begeleiding kan behandelingen effectiever maken	35
3.2	Ondersteuning van ouders tijdens de behandeling draagt bij aan geestelijke en financiële gezondheid van het gezin	35
	<b>Bijlage A Gebruikte waarden per ICCC-3 hoofdgroep</b>	<b>37</b>
	<b>Bijlage B Toelichting gebruik discontering in berekeningen</b>	<b>39</b>
	<b>Bijlage C Verantwoording</b>	<b>41</b>
	<b>Bibliografie</b>	<b>42</b>

# I Het Máxima redt jaarlijks circa 26.000 levensjaren; door onderzoek stijgt dat verder

De bijdrage van kinderoncologische zorg en onderzoek in het Prinses Máxima Centrum (het Máxima) aan de Nederlandse maatschappij is met jaarlijks circa 26.000 gewonnen levensjaren groot. Uitgedrukt in Quality Adjusted Life Years (QALY's), leveren de behandelingen in het Máxima jaarlijks circa 20.000 QALY's op (§1.1). Het Máxima draagt daarnaast substantieel bij aan de wetenschappelijke vooruitgang van de kinderoncologie. Door de bijdrage van onderzoek in het Máxima aan de behandeling in de EU, het VK, de VS en Canada mee te nemen, zijn ruim 300 gewonnen levensjaren (250 QALY's) per jaar toe te schrijven aan onderzoek in het Máxima (§1.2).

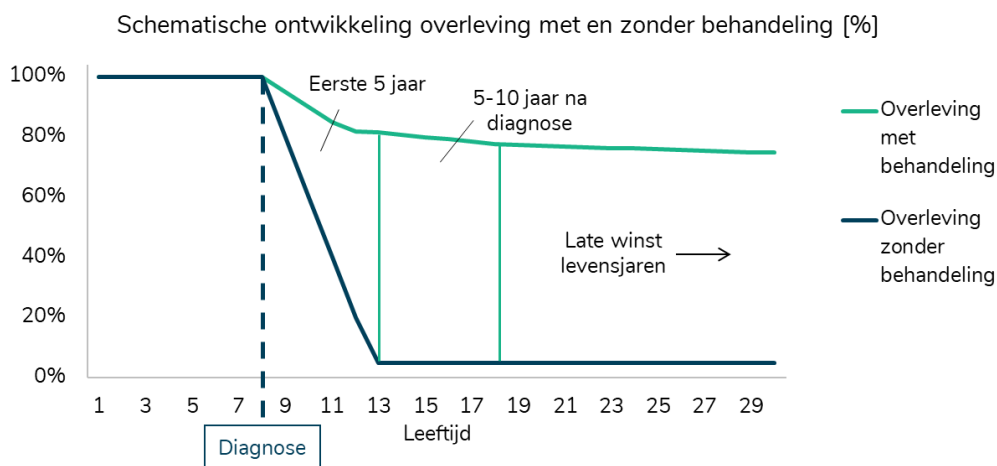
In dit hoofdstuk gaan we eerst in op de bijdrage van kinderoncologische zorg aan gewonnen levensjaren en QALY's in Nederland en lichten we vervolgens toe hoe het onderzoek in het Máxima internationaal gezien bijdraagt aan toekomstige gewonnen levensjaren.<sup>1</sup>

## 1.1 Jaarlijks worden circa 26.000 levensjaren (20.000 QALY's) gered door behandeling in het Máxima

De grote waarde van de behandeling in het Máxima wordt met name gerealiseerd doordat een kind na overleving van kanker nog veel goede levensjaren in het vooruitzicht heeft, die zonder behandeling verloren zouden gaan. In Figuur 1 is schematisch weergegeven hoe de winst in levensjaren wordt berekend door alle toekomstige gewonnen levensjaren van overlevenden op te tellen.

---

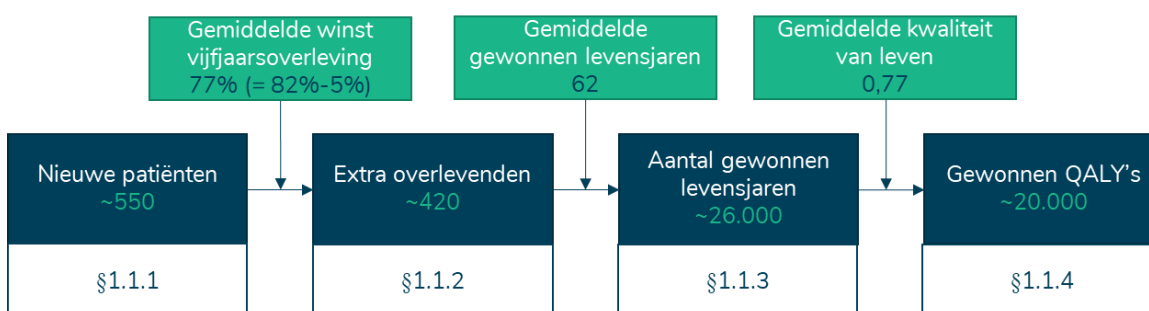
<sup>1</sup> We berekenen in dit rapport de waarde van kinderoncologische zorg ten opzichte van de nul-situatie waarin geen behandeling plaatsvindt. Het betreft dus geen vergelijking tussen verschillende organisatievormen voor kinderoncologische zorg.



Figuur 1 De winst in levensjaren van de behandeling bestaat uit alle toekomstige gewonnen levensjaren van overlevenden, het verschil tussen de groene en de blauwe lijn.

In deze paragraaf laten we zien hoe de behandeling van circa 550 nieuwe patiënten per jaar uiteindelijk circa 26.000 levensjaren (20.000 QALY's) oplevert in Nederland. Dit doen we in vier stappen, die hieronder per stap uitgewerkt worden in een aparte paragraaf (Figuur 2):

- 1 Jaarlijks worden gemiddeld circa 550 nieuwe patiënten met een ICC3-3 diagnose in het Máxima behandeld, waarvan het merendeel lijdt aan leukemie, een lymfoom of een tumor van het centrale zenuwstelsel (§1.1.1).
- 2 Door de behandeling is gemiddelde vijfjaarsoverleving van kinderoncologie circa 77%-punt hoger dan zonder behandeling (§1.1.2).
- 3 Het (gewogen naar aantallen per diagnose) gemiddeld aantal gewonnen levensjaren per overlevende is 62, wat het totaal aantal gewonnen levensjaren op 26.000 per jaar brengt (§1.1.3).
- 4 Door een lagere kwaliteit van leven na overleving van kinderkanker is het aantal gewonnen QALY's ruim driekwart van het aantal gewonnen levensjaren (§1.1.4).



Figuur 2 Jaarlijks worden in het Máxima circa 20.000 QALY's gewonnen. In de aangegeven paragrafen worden de stappen van de berekening uitgelegd.

Voor een goede interpretatie van bovenstaande getallen zijn enkele nuancerende opmerkingen op hun plaats:

- Het is de vraag in hoeverre de maatschappelijke waarde van kinderoncologische behandelingen afhangt van de gewonnen QALY's. Naast het feit dat de kwaliteit van leven moeilijk te meten is, is het immers de vraag of de waarde van een gered leven er

daadwerkelijk van afhangt of de kwaliteit van leven nu 0,8 of 0,9 is. Een duidelijkere maat is daarom het aantal gewonnen levensjaren. Daarmee is ook het onderscheid tussen levensreddende en levensverbeterende behandelingen in de zorg duidelijker te maken.

- Tegelijkertijd is het met oog op toekomstige ontwikkelingen wel relevant om te kijken naar de kwaliteit van leven na de behandeling. De vijfjaarsoverleving is inmiddels dusdanig hoog dat de gevolgen van de behandeling voor het verdere leven steeds meer aandacht verdienen. Uit bovenstaande cijfers en het verdere rapport blijkt dat hier inderdaad nog winst te behalen is.

### **1.1.1 Het Máxima behandelt jaarlijks circa 550 nieuwe patiënten; daarvan is driekwart hemato-oncologie of solide tumoren en een kwart neuro-oncologie**

Over de afgelopen tien jaar kregen jaarlijks gemiddeld 550 kinderen tot en met 18 jaar de diagnose kanker binnen de twaalf ICC-3 hoofddiagnoses (zie Bijlage A voor een uitsplitsing naar hoofddiagnoses).<sup>2</sup> Dit is op basis van de cijfers van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), gemiddeld over de jaren 2009-2018. Kinderen met kanker worden in Nederland onder regie van het Máxima behandeld.

Voor de waardering van de zorg in het Máxima is bovenstaand aantal een lichte onderschatting. Het Máxima levert namelijk ook zorg voor een aantal niet-ICC-3 diagnoses. Het gaat daarbij om ongeveer 30-40 patiënten per jaar die door het Máxima gezien en behandeld worden. Omdat de waardering van deze behandelingen vanwege de andere aard van deze diagnoses en behandelingen moeilijker te bepalen is, nemen we ze niet mee in dit rapport. In de kosten wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen deze groepen, wat maakt dat de verhouding van baten ten opzichte van de kosten een lichte onderschatting is. Verder behandelt het Máxima jaarlijks circa 150 patiënten met een recidief. Deze behandeling van recidieven bepaalt mede de vijfjaars- en latere overleving en wordt hieronder dus al meegenomen in de baten en de kosten.

Circa 40% van de nieuwe patiënten valt onder de hemato-oncologie, een derde onder solide tumoren en een kwart valt onder de neuro-oncologie (Figuur 3).

Per diagnosegroep verschilt de behandeling:

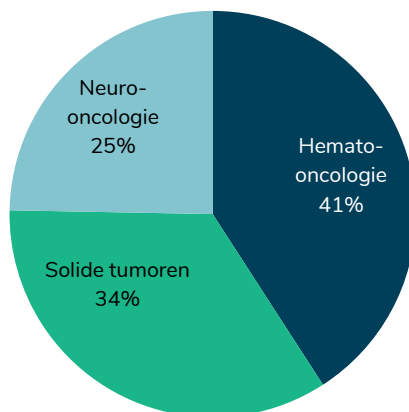
- Voor kinderen met leukemie (het merendeel van de hemato-oncologie) bestaat de behandeling uitsluitend uit chemotherapie, al dan niet in combinatie met een stamceltransplantatie en immunotherapie.
- Bij solide tumoren zoals sarcomen, neuroblastomen en kiemceltumoren, zijn chemotherapie en chirurgie meestal onderdeel van de behandeling en regelmatig ook radiotherapie.
- Bij tumoren van het centrale zenuwstelsel (het merendeel van de neuro-oncologie) bestaat de behandeling veelal uit chirurgie, vaak in combinatie met radiotherapie en chemotherapie.

Door de komst van het Máxima is er één ziekenhuis ontstaan met een relatief hoog volume van kinderoncologische behandelingen. Hogere volumes kunnen bij complexe ingrepen tot betere

<sup>2</sup> International Classification of Childhood Cancer, derde editie, zie Bijlage B voor een overzicht. Het betreft in deze registratie alleen kinderen die in een kinderoncologisch centrum gediagnosticeerd zijn. Het werkelijke aantal ligt iets hoger.

uitkomsten leiden (SiRM, 2020). Voor de kinderoncologie is dit waarschijnlijk ook het geval (Knops & al, 2013).

Aandeel nieuwe patiënten Máxima naar diagnose [totaal ~550]



Figuur 3 Circa 40% van de nieuwe patiënten valt onder de hemato-oncologie, een derde onder solide tumoren en een kwart valt onder de neuro-oncologie. Bron: SKION, gemiddeld over de jaren 2009-2018.

### 1.1.2 Behandeling verhoogt de vijfjaarsoverleving van kinderkanker met 77%-punt

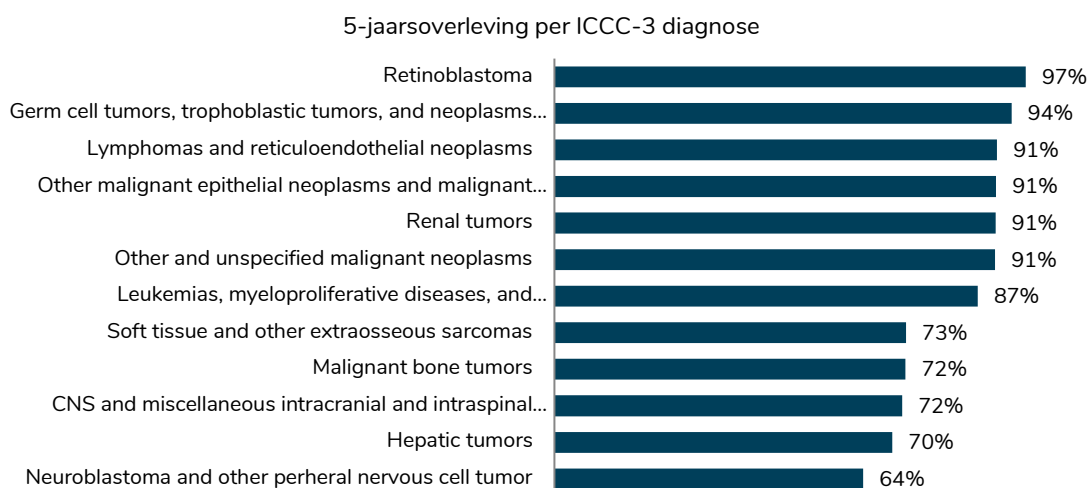
Dankzij de tijdige en hoogwaardige behandeling van kinderen met kanker in Nederland is er een goede kans dat kinderen hun ziekte overleven. Vijf jaar na het vaststellen van een diagnose kinderkanker leeft gemiddeld circa 82% van de kinderen nog.<sup>3</sup> Van de 550 nieuwe patiënten per jaar overleven dus circa 450 patiënten de eerste vijf jaar. Dit is vergelijkbaar met andere landen met goede kinderoncologische zorg (ACS, 2020).

Zonder goede behandeling is kinderkanker een zeer dodelijke ziekte. Volgens deskundigen zou de overleving zonder behandeling in Nederland minder dan 5% zijn. In dit rapport nemen we enigszins conservatief aan dat de vijfjaarsoverleving zonder kinderoncologische zorg 5% is.

Per ICCC-3 groep verschilt de overleving (Figuur 4). Voor de meest voorkomende vormen van kinderkanker, leukemie en lymfomen, ligt de gemiddelde vijfjaarsoverleving rond de 90%. Van de groep kinderen die gediagnosticeerd wordt met solide tumoren zoals sarcomen, neuroblastoom en hersentumoren leeft na vijf jaar gemiddeld echter nog maar 70%. Binnen de ICCC-3 diagnosegroepen kan de overleving ook sterk verschillen tussen subgroepen, afhankelijk van onder meer de agressiviteit van de tumor en het aanslaan van de behandeling (Van Arendonk & Chung, 2019).

<sup>3</sup> Bron: analyse SiRM op basis van (nog te publiceren) cijfers Máxima en IKNL sinds 1990. Het verdient nuance dat de cijfers van IKNL niet één op één aansluiten bij de cijfers van het SKION, mede omdat het SKION alleen uitgaat van jongeren die in kinderoncologische centra behandeld zijn, wat in het verleden met name voor adolescenten niet altijd het geval was. In dit rapport passen we wel de overlevingscijfers op basis van de IKNL cijfers toe op de SKION-aantallen. Voor de overall gemiddelde overleving (82%) geeft dit geen grote verschillen.





Figuur 4 De overlevingscijfers verschillen sterk per ICCC-3 groep, maar liggen voor de meerderheid van de diagnoses boven de 90%. Bron: Analyse SiRM op basis van (nog te publiceren) Maxima en IKNL over periode 2010-2015.

### 1.1.3 Het gemiddelde aantal gewonnen levensjaren is 62, wat leidt tot 26.000 gewonnen levensjaren

De levensverwachting is voor overlevenden van kinderkanker korter dan voor gezonde leeftijdsgenoten. Dit heeft grofweg twee oorzaken:

- Circa 5% van de vijfjaarsoverlevenden overlijdt alsnog binnen 5-10 jaar na de diagnose.
- Late fysieke effecten zorgen vanaf tien jaar na diagnose voor circa 3%-punt oversterfte per tien jaar (ten opzichte van de gemiddelde bevolking van Nederland) voor overlevenden.

Tussen vijf en tien jaar na de diagnose overlijdt nog circa 5% aan progressie of een recidief van de kanker. Dit percentage is de afgelopen decennia wel teruggelopen (met circa 5%-punt tussen de jaren 70 en 90), waardoor steeds meer kinderen ook tien jaar na de diagnose nog in leven zijn (Kilsdonk & al., 2021, to be published).

In de periode daarna neemt de kans op een recidief sterk af, maar er blijft een significant verschil in overleving tussen overlevenden van kinderkanker en leeftijdsgenoten. Dit verschil is grotendeels toe te schrijven aan neveneffecten van de behandeling van de primaire ziekte. Chemo- en/of radiotherapie zijn essentieel bij de behandeling van de primaire maligniteit maar brengen ook schade toe aan gezonde weefsels. Deze schade vertaalt zich op lange termijn mogelijk in het ontstaan van secundaire maligniteiten (al laten nieuwe inzichten zien dat dit ook het gevolg kan zijn van een predispositie voor kanker en dus niet altijd met de behandeling te maken heeft) en hart- en longziekten, zie (Armenian & Robison, 2014), (Henderson & al., 2013) en (Feijen & al., 2019). Onderzoek van de LATER-studie van het Maxima laat zien dat deze late fysieke effecten (meer dan tien jaar na diagnose) zorgen voor een oversterfte van circa 3%-punt per tien jaar in de groep van vijfjaarsoverlevenden van kinderkanker, zie (Kilsdonk & al., 2021, to be published).

Een kanttekening bij de late oversterfte van vijfjaarsoverlevenden is dat de meest recente cijfers altijd gaan over mensen die al enige tijd terug zijn behandeld. Bovenstaande cijfers kunnen daarom afwijken van de toekomstige oversterfte onder kinderen die op dit moment behandeld

worden. Veel behandelingen zijn tegenwoordig minder schadelijk. Desondanks is niet direct te concluderen dat de late oversterfte onder vijfjaarsoverlevenden in de toekomst afneemt. De populatie overlevenden verschuift immers: veel kinderen die dertig jaar geleden zouden zijn overleden aan de ziekte, overleven nu mogelijk wel door intensievere behandelingen, met meer late effecten. Op basis van Nederlandse cijfers lijkt de conclusie dat de betere behandeling en de verschuivende populatie grotendeels tegen elkaar op lijken te wegen, waardoor de late oversterfte ongeveer gelijk blijft (Kilsdonk & al., 2021, to be published). De Childhood Cancer Survivor Study concludeert echter wel dat de late oversterfte afneemt (Suh & al., 2020). Meer onderzoek is dus nodig om uitsluitsel te bieden. In dit rapport gebruiken we de Nederlandse cijfers.

De late effecten vertalen zich gemiddeld in een 11 jaar kortere levensduur voor overlevers van kinderkanker. Dit is een gewogen gemiddelde van de overleving per diagnosegroep (zie Bijlage B), waarbij steeds onderscheid is gemaakt tussen het effect in jaar 5-10 na de diagnose en de resterende jaren (Kilsdonk & al., 2021, to be published). De trend vanaf 10 jaar na de diagnose is vervolgens geëxtrapoleerd voor de rest van het leven.

De gewonnen levensjaren komen in twee stappen tot stand (Figuur 1):

- Voor de eerste vijf jaar na de diagnose gaan we uit van 2,5 gewonnen levensjaren per vijfjaarsoverlevende. Met andere woorden, we nemen aan dat kinderen zonder behandeling gemiddeld 2,5 jaar in leven blijven. Dit is een erg conservatieve schatting. In werkelijkheid is kinderkanker zonder behandeling in de meeste gevallen binnen een termijn van weken tot maanden dodelijk.
- Vervolgens tellen we de gewonnen levensjaren in jaar 5-10 en de jaren >10 jaar na diagnose op door steeds per diagnosegroep de oversterfte in die perioden door te rekenen. Gemiddeld over alle groepen samen is het aantal gewonnen levensjaren meer dan tien jaar na de diagnose 54,5 jaar, wat het totaal aantal gewonnen levensjaren van de drie stappen op 62 jaar brengt. Hierbij rekenen we met een gemiddelde leeftijd bij diagnose van 8 jaar (op basis van SKION 2009-2018) en een levensverwachting van 83 jaar voor gezonde leeftijdsgenoten (op basis van cijfers CBS).

#### **1.1.4 Door een lagere kwaliteit van leven na overleving van kinderkanker is het aantal gewonnen QALY's ruim driekwart van het aantal gewonnen levensjaren**

De behandeling van kinderkanker leidt tot meer overlevenden, maar ook tot schade op de lange termijn. De kwaliteit van leven is voor overlevenden gemiddeld dan ook lager dan voor leeftijdsgenoten. In dit rapport gaan we voor een kwantificering van de gewonnen QALY's per gewonnen levensjaar uit van de Health Utility Index (HUI), die een waarde tussen 0 (overleden) en 1 (perfecte gezondheid) geeft.

Op basis van internationale onderzoeken naar de kwaliteit van leven onder kinderen (Tarride & al., 2010), (Glaser & al., 1999) is de gemiddelde HUI voor overlevers te waarderen op 0,77. In Bijlage A is aangegeven wat de waarden per diagnosegroep zijn. De score varieert sterk van patiënt tot patiënt, en is in het algemeen moeilijk te kwantificeren, maar de kwaliteit van leven is om meerdere redenen lager dan die van de gezonde populatie.

De lagere kwaliteit van leven heeft fysieke en psychosociale oorzaken. De psychosociale problemen zijn divers en kunnen variëren van posttraumatische stress tot verminderde cognitieve of sociale vaardigheden (Hoofdstuk 3). De fysieke late effecten zijn daarnaast significant. Resultaten van de LATER studie in het Máxima laten zien dat 46% van de overlevers 18,5 jaar na overleving tenminste één klinisch relevante, gevalideerde gezondheidsaandoening heeft (Streefkerk & al., 2021, to be published). Dit is twee keer zo hoog als bij broers of zussen. Dertig jaar na overleving ondervonden overlevers zelfs 2,8 keer zoveel gezondheidsaandoeningen als broers of zussen. De effecten bestaan vooral uit endocriene, vasculaire en maag-darm aandoeningen.

Onder de veel voorkomende hoofddiagnosen is de prognose voor de kwaliteit van leven van overlevers van hersentumoren het laagst. Een groot deel van deze kinderen ondervindt neurocognitieve klachten en heeft moeite om mee te komen op school. Bij een deel van deze groep komen ook ernstige intellectuele handicaps en spraakproblemen, afwijkingen aan de zintuigen en problemen met de motoriek voor (Roddy & Mueller, 2015). Verder treden er bij 43% van de kinderen met een hersentumor verstoringen in het endocriene systeem op (Gurney & al., 2003). Al met al vertaalt dit zich in een lagere gemiddelde kwaliteit van leven, die we op basis van de literatuur op 0,7 stellen (Glaser & al., 1999).

Het Máxima zet actief in op het tijdig signaleren en beter in kaart brengen van deze effecten met haar LATER-poli. Hier worden alle overlevenden structureel gescreend op mogelijke effecten. Nederland loopt hiermee voorop in de wereld. Dit biedt naar verwachting in toenemende mate aanknopingspunten om de kwaliteit van leven van overlevenden te verbeteren. Zie §1.2.2 voor concrete verbeteringen die op dit punt gaande zijn. In Hoofdstuk 3 gaan we verder in op de inzet van het Máxima op het verbeteren van de kwaliteit van leven tijdens en na de behandeling.

### **1.1.5 Gevoeligheidsanalyse: de resultaten over aantallen gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven zijn conservatief geschat**

Zoals in bovenstaande paragrafen is aangegeven, zijn bij elke stap in de berekening van de gewonnen levensjaren en QALY's kanttekeningen te plaatsen. Voor de uitkomst van de berekening hierboven leidt dit echter niet tot grote verschuivingen. Voor de meeste onzekerheden is uitgegaan van een conservatieve schatting.

Voor de volledigheid vatten we hier de belangrijkste onzekerheden in de berekening samen:

- Voor de patiëntenaantallen moet een grens gedefinieerd worden in diagnoses en leeftijd. We zijn in dit rapport uitgegaan van de SKION-cijfers voor alleen ICC3-3 diagnoses. In het Máxima worden echter ook niet-ICC3-3 diagnoses behandeld, die in deze analyse niet zijn meegenomen. Dit leidt tot een lichte onderschatting van de waarde (minder dan 10%).
- Voor de overlevingscijfers is gebruik gemaakt van analyses op de IKNL-cijfers, die niet één op één aansluiten bij de SKION-cijfers. Dit komt doordat SKION alleen patiënten registreert die in kinderoncologische centra zijn behandeld en niet altijd de follow-up terug te vinden is. Ook is een iets andere leeftijdsgrens gehanteerd voor de analyse van de IKNL cijfers (17 jaar). Hierdoor wijken de daadwerkelijke overlevingscijfers in bepaalde diagnosegroepen mogelijk iets af. Overall wijkt de vijfjaarsoverleving echter niet veel af van de gehanteerde 82%.

- De aanname voor overleving zonder behandeling (5%) is waarschijnlijk een overschatting. Dit leidt tot een onderschatting van de waarde van kinderoncologische zorg.
- De gewonnen levensjaren op de lange termijn zijn enigszins onzeker doordat effecten van behandelingen in het verleden gebruikt moeten worden en deze deels geëxtrapoleerd moeten worden naar overleving ver na behandeling. We gaan er in dit rapport vanuit dat overlevers gemiddeld 11 jaar minder oud worden dan gezonde leeftijdsgenoten. Een variatie hierin van plus of min 5 jaar leidt tot een aanpassing van het resultaat van een kleine 10%.
- De HUI van overlevers is het meest onzeker, omdat de beschikbare literatuur enigszins verouderd is en de HUI moeilijk eenduidig te bepalen is. Tegelijkertijd is het onwaarschijnlijk dat de daadwerkelijke waarde heel erg afwijkt van de hier gehanteerde 0,77: door de late fysieke en mentale gevolgen is het waarschijnlijk dat de waarde lager ligt dan onder de gemiddelde populatie, maar de meeste overlevers leiden wel een gelukkig leven. Variaties tussen 0,7 en 0,9 zijn hierin denkbaar, wat het resultaat in QALY's met circa 10% beïnvloedt, maar de verwachting van betrokken deskundigen is dat dit tegenwoordig eerder hoger dan lager dan 0,77 is.

## 1.2 Internationaal gezien leidt onderzoek in het Máxima tot een toename van ruim 300 levensjaren (250 QALY) per jaar

Wetenschappelijke vooruitgang kent veel (internationale en multidisciplinaire) interactie voordat het tot concrete, implementeerbare inzichten leidt. Het is daarom niet eenvoudig een direct oorzakelijk verband aan te wijzen tussen individuele (internationale) onderzoeksactiviteiten en verbeterde (nationale) behandeluitkomsten.

In dit rapport gebruiken we de verbeterde vijfjaarsoverleving als proxy voor de totale toegevoegde waarde van onderzoek (§1.2.1). Dit vergt een enigszins ruime definitie van onderzoek, waaronder bijvoorbeeld ook het uniformeren van richtlijnen valt - iets waar het Máxima actief bij betrokken is (§1.2.3.3). Ook is een subtiel punt hierbij de bijdrage van onderzoek aan verminderde late effecten, wat – door aan te nemen dat deze effecten gemiddeld niet veel veranderen – impliciet in de berekening (deels) wordt meegenomen (§1.2.2).

We concluderen dat onderzoek in het Máxima jaarlijks verantwoordelijk is voor een toename van 300 gewonnen levensjaren in de EU, het VK, de VS en Canada (§1.2.3). Dit vergt een internationaal perspectief op vooruitgang. Verder nemen we in dit rapport geen extra factor in de berekening op voor de uitwisseling van kennis tussen disciplines. Dit is uiteraard wel het geval, in het bijzonder met de volwassenen-oncologie. De impact hiervan is echter moeilijk te kwantificeren en het is daarom niet gebruikelijk dit mee te nemen in zorg-economische evaluaties (§1.2.4).

### 1.2.1 De vijfjaarsoverleving van kinderkanker neemt met circa vijf procentpunt per tien jaar toe

Het percentage kinderen dat vijf jaar na de diagnose van kanker nog in leven is, neemt gestaag toe. De vijfjaarsoverleving van kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) was in de periode 1990-1994 bijvoorbeeld 80%, terwijl dit in de periode 2010-2015 al 91% was (Reedijk & al., 2020).

Ook in Nederland is bij de vijf meest voorkomende vormen van kinderkanker een sterke groei in vijfjaarsoverleving te zien (Reedijk, 2020). Gemiddeld nam de vijfjaarsoverleving met circa 5 procentpunt per tien jaar toe (Figuur 5). Dit komt met name door verbeteringen in de chemotherapie bij de initiële behandeling, maar ook de verbetering van de behandeling van recidieven en ondersteunende zorg speelt hierbij een rol.



Figuur 5 De vijfjaarsoverleving van kinderkanker neemt in Nederland met circa 5%-punt per tien jaar toe. Bron: Analyse SiRM op basis van (nog te publiceren) data Máxima en IKNL sinds 1990.

Deze cijfers komen overeen met de cijfers uit andere Westerse landen. Zo steeg de vijfjaarsoverleving in de VS van alle kinderen met kanker van 58% in 1970 tot aan 84% nu (ACS, 2020). Deze verbetering van de vijfjaarsoverleving is overigens vergelijkbaar met de ontwikkeling in de volwassenenoncologie, al blijft het overlevingscijfer daar lager (ACS, 2020).

### 1.2.2 Verbetering van late effecten is in toenemende mate belangrijk voor de waarde van onderzoek

Rond 75% van alle vijfjaarsoverlevenden van kinderkanker heeft een of meerdere late effecten (Geenen & al., 2007). Voorbeelden van late effecten zijn orgaanproblemen (bijvoorbeeld cardiale problemen of onvruchtbaarheid), het krijgen van tweede tumoren door eerdere behandeling (bijvoorbeeld borstkanker na bestraling op de borst), problemen met het bewegingsapparaat, vermoeidheid en (neuro)psychosociale problemen. Het opdoen van kennis over hoe je late effecten kunt voorkomen is daarom een belangrijk aspect van het verbeteren van de behandeling.

Onderzoek naar late effecten na de behandeling van kinderkanker is daarom een toenemend aandachtspunt. In dit rapport nemen we aan dat de verbeterde 5-jaarsoverleving een goede proxy is voor de uiteindelijke gezondheidsbaten van onderzoek, maar de verwachting is dat in de toekomst steeds meer onderzoek zal plaatsvinden naar hoe het leven tijdens en na de eerste 5 jaar verbeterd kan worden. Een voorbeeld van onderzoek op dit gebied is onderzoek naar de cardiotoxische neveneffecten van de behandeling. Ongeveer 10% van de overlevenden die een behandeling met cardiotoxische therapie (bepaalde chemotherapeutica of radiotherapie op het hart) ondergaat, krijgt binnen 40 jaar na behandeling te maken met hartfalen (Feijen & al., 2018). In het Máxima hebben de onderzoekers veel bijgedragen aan de kennis over wie het meeste risico heeft op late hartproblemen en hoe deze voorkomen kunnen worden (Kremer & Caron, 2004), (Dalen & al., 2011), (Feijen & al., 2019).

Om extra informatie te verzamelen over alle late effecten hebben onderzoekers van de LATER-studie de afgelopen jaren data verzameld over gezondheidsproblemen van overlevenden van kinderkanker die langer geleden zijn behandeld voor kinderkanker: de Dutch Childhood Cancer Survivor LATER study (DCCSS LATER study) (Feijen & al., 2021, submitted), (Teepen & al., 2021, submitted). Deze gegevens worden momenteel geanalyseerd door meerdere onderzoekers. De resultaten zullen veel kennis opleveren over het risico op late effecten, risicofactoren en daardoor kennis opleveren over hoe late effecten voorkomen kunnen worden.

De verbeterde late effecten worden gedeeltelijk impliciet meegenomen in deze berekening doordat we aannemen dat de gemiddelde late effecten constant zijn. Het is op dit moment niet goed te bepalen of deze aanname volledig is. De gemaakte aanname luidt concreet dat de verbeterde vijfjaarsoverleving niet tot een lagere gemiddelde kwaliteit van leven van overlevenden leidt. Dat betekent dat een kind dat vroeger zou overlijden aan de ziekte, tegenwoordig niet alleen overleeft, maar ook nog eens met gemiddeld even weinig late effecten als de oorspronkelijke populatie overlevenden. Dat kan alleen als ook innovatie plaatsvindt in het verminderen van de late effecten van behandelingen (zie ook de discussie over de ontwikkeling van de oversterfte in §1.1.3). Deze innovatie wordt dus impliciet meegenomen in de berekening

### **1.2.3 Onderzoek in het Máxima leidt jaarlijks tot een toename van 300 gewonnen levensjaren in de EU, het VK, de VS en Canada**

Voor de waardering van onderzoek in het Máxima gaan we in dit rapport uit van een internationaal perspectief. We kijken dus niet alleen naar verbeterde behandeluitkomsten in Nederland, maar ook in de rest van de wereld. De reden hiervoor is dat wetenschap een internationale community is, waarbij de verworven kennis van een specifiek onderzoek wereldwijd geïmplementeerd wordt.

Dit standpunt bekijkt dus expliciet meer dan alleen de bijdrage van Nederlands onderzoek aan de verbetering van behandelingen in Nederland. Verbeterde behandeluitkomsten in Nederland zijn namelijk het gevolg van internationaal gegenereerde kennis, waarvan het merendeel in het buitenland tot stand komt. In dat licht is het in principe mogelijk een ‘free-rider’ houding te kiezen: zonder onderzoek in Nederland zouden we optimaal profiteren van in het buitenland gegenereerde kennis, zonder daar zelf iets tegenover te stellen. Het tegendeel is waar – Nederland is juist geen ‘free-rider’. Dat concluderen we als we kijken naar onderzoek en verbeterde behandelingen in de context van de EU, het VK, de VS en Canada. Als we het aandeel van Nederland in verbeterde uitkomsten in al deze landen meenemen, kan de waarde van Nederlands onderzoek als volgt worden geschat:

- Door onderzoek neemt het aantal vijfjaarsoverlevenden in de EU, het VK, de VS en Canada jaarlijks met circa 128 toe (§1.2.3.1).
- Nederlands onderzoek is verantwoordelijk voor minimaal 4,1% van de wetenschappelijke kennis (§1.2.3.1) in deze Westerse landen, bleek uit een studie van ruim tien jaar geleden. Dit is hoogstwaarschijnlijk een onderschatting, omdat de bijdrage aan onderzoek door Nederland sindsdien, mede door de opkomst van het Máxima, fors is toegenomen (§1.2.3.2 en §1.2.3.3).
- We schrijven daarom 5,3 extra overlevenden per jaar toe aan Nederlands onderzoek ( $=4,1\% \times 128$ ) (§1.2.3.1).

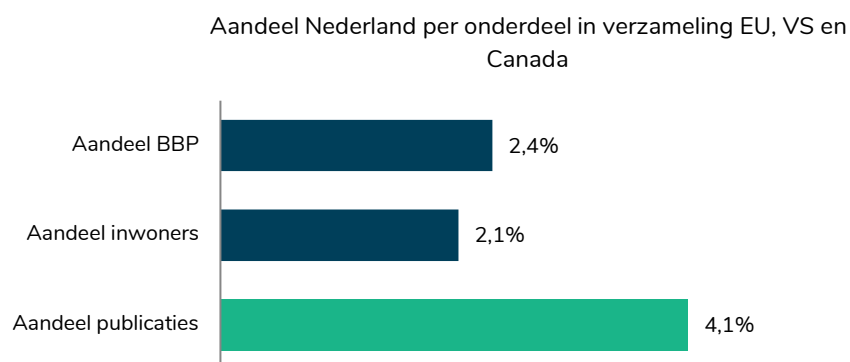
- Dit vertaalt zich in een toename van ruim 300 gewonnen levensjaren per jaar door onderzoek in het Máxima (=5,3 x 62 gewonnen levensjaren per overlevende).

Tot slot merken we op dat we in bovenstaande berekening nog voorbij gaan aan alle extra gewonnen levensjaren in de rest van de wereld. Ondanks dat de vijfjaarsoverleving daar vaak lager is, worden de behandelingen ook daar steeds beter, mede door onderzoek en kennis uit Westerse landen. De werkelijke bijdrage van onderzoek in het Máxima is wereldwijd dus nog vele malen groter dan de schatting in dit rapport.

### 1.2.3.1 Door de grote bijdrage van het Máxima aan kinderoncologisch onderzoek, neemt het aantal overlevenden in de EU, het VK, de VS en Canada met ruim 5,3 per jaar toe

Op basis van de Nederlandse prevalentie van de ICC3-3 diagnoses, vertaalt een verbeterde vijfjaarsoverleving van bijna 0,5%-punt zich in een toename van 128 overlevenden van kinderkanker in de EU, het VK, de VS en Canada samen. Doordat Nederland per inwoner fors meer bijdraagt aan de wetenschappelijke productie, zijn ruim 5,3 van deze 128 extra overlevenden per jaar toe te schrijven aan Nederlands onderzoek.

Ter onderbouwing van de bovengemiddelde bijdrage van Nederlands onderzoek in de wereld, grijpen we terug op een onderzoek uit 2011 naar de status van het kinderoncologische onderzoek in de wereld (Pritchard-Jones & al., 2011). Uit dit onderzoek blijkt dat Nederland in de periode 2005-2008 verantwoordelijk was voor circa 4,1% van alle kinderoncologische publicaties door van de EU, het VK, de VS en Canada. Hierbij is voor internationale co-publicaties steeds een fractie toegewezen aan de deelnemende landen, op basis van het aandeel van de auteurs uit dat land. De berekende 4,1% is bijna twee keer zoveel als het aandeel van Nederland in het aantal inwoners en het BBP van deze landen (Figuur 6).



Figuur 6 De bijdrage van Nederland aan internationale publicaties is vergeleken met andere landen in de EU, het VK, de VS en Canada erg hoog ten opzichte van de omvang.

De kwaliteit van deze publicaties is op basis van het aantal citaties bovendien erg groot. Gemiddeld werden de Nederlandse artikelen in de periode 1997-2004 met 15 citaties per artikel het meest geciteerd van alle landen ter wereld. In de EU was het gemiddelde ruim 9 citaties per artikel en in de VS ruim 12 (Pritchard-Jones & al., 2011).

Het hierboven geschatte aandeel is waarschijnlijk een onderschatting. Sinds 2008 is het kinderoncologisch onderzoek in Nederland immers met een factor twee tot drie toegenomen. In de

periode 2005-2008 was het jaarlijks aantal Nederlandse publicaties op basis van fractionele telling (waarbij internationale co-publicaties maar gedeeltelijk worden meegerekend voor de respectievelijke landen) gemiddeld 82. Een grove schatting voor het aantal publicaties waaraan Nederland heeft bijgedragen is ruim 150 (op basis van gemiddeld 50% internationale bijdrage). Dit is een factor 2 tot 3 lager dan het huidige niveau van 476 in het Máxima (§1.2.3.2), waar nagenoeg alle Nederlandse kinderoncologische onderzoeksgroepen tegenwoordig deel van uitmaken. Bovendien zijn de afgelopen jaren meerdere grote ERC-grants (European Research Council) aan het Máxima toegewezen; iets wat niet eerder gebeurde voor Nederlands kinderoncologisch onderzoek. Omdat deze grants zware peer-review ondergaan is dit een teken van de internationale waardering van de onderzoekslijnen in het Máxima.

Eén van de redenen voor de grote bijdrage van Nederland aan de wetenschap is vermoedelijk de belangrijke rol die Kika speelt in de financiering. Op dit moment is Kika goed voor circa €17 miljoen (€10 miljoen structurele core funding en €5-10 miljoen projectfinanciering) van de €35 miljoen aan onderzoeksgelden (§2.2.2).

### 1.2.3.2 Het Máxima kent een groeiende staf en kent vele internationaal vooraanstaande onderzoekslijnen, van basaal tot klinisch

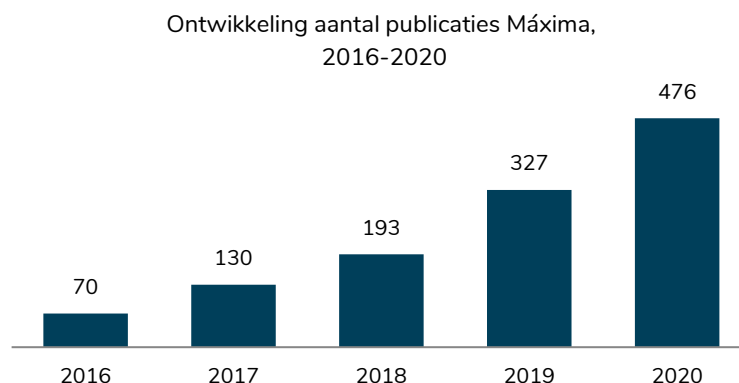
De onderzoeksafdeling van het Máxima is snel groeiende. Het aantal onderzoeksgroepen groeide van 14 in 2016 tot 35 in 2020 (Figuur 7). Daarbij wil het Máxima doorgroeien naar circa 45 groepen in de komende jaren.



Figuur 7 Het aantal onderzoeksgroepen van het Máxima is tussen 2016 en 2020 toegenomen van 14 tot 35.

Het aantal publicaties is hier niet bij achtergebleven. Tussen 2016 en 2020 nam het aantal publicaties van het Máxima toe van 70 tot 476 (Figuur 8). Ook zijn de afgelopen jaren meerdere prestigieuze onderscheidingen, prijzen en (Europese) grants aan het Máxima toegekend. Bovendien zorgt de schaalvergroting van het Máxima voor de mogelijkheid ook onderzoek te doen naar jaarlijks zeer weinig voorkomende diagnoses, door alle gevallen te bundelen in studies.





Figuur 8 Het aantal wetenschappelijke publicaties van het Maxima is tussen 2016 en 2020 toegenomen van 70 tot 476 per jaar.

Het onderzoeksveld bestrijkt de volledige breedte, van basaal tot klinisch, en heeft als einddoel om zowel de overleving als de kwaliteit van leven te verbeteren. Het is moeilijk alle huidige onderzoekslijnen kernachtig samen te vatten. Hieronder geven we daarom een impressie van het onderzoek dat wordt uitgevoerd per soort (basaal, translationeel en klinisch) met een aantal voorbeelden van de implicaties voor de zorg.

Twee aansprekende basale onderzoeken van het Maxima zijn:

- *Organoid models voor pediatrische tumoren* (Calandrini & al., 2020). Een probleem voor goed onderzoek naar tumoren bij kinderen is dat ze weinig voorkomen en niet allemaal hetzelfde zijn. Dit onderzoek bestaat uit het bijhouden van zogenaamde organoid models van niertumoren die alle essentiële eigenschappen van de tumor op een levende manier opslaan (biobanken). Op deze manier is in de toekomst actief onderzoek te doen naar bijvoorbeeld de werking van nieuwe medicijnen op de verschillende vormen van niertumoren. Dit principe is mogelijk breder uit te rollen naar andere tumorsoorten.
- *Identificatie van het NTHL1 predispositie gen* (Drost & al., 2017), (Grolleman & al., 2019). Onderzoek vanuit onder andere het Maxima heeft geresulteerd in identificatie van een gen (NTHL1) dat een rol speelt bij de vorming van kanker. Variaties in dit gen kunnen verklaren waarom sommige patiënten meer kans lopen op het ontwikkelen van kanker. Bovendien biedt het een aanknopingspunt om in te zetten op preventie.

Van de translationele onderzoeken lichten we hier uit:

- *Moleculaire diagnostiek*. Bij patiënten van het Maxima vindt op dit moment uitgebreide genoom-analyse plaats. Dit omvat whole genome sequencing (WGS) en RNA-sequencing. Uit een pilot in 2019 blijkt dat dit de diagnostiek van kinderkanker significant verbetert. De rijkere genoomanalyse kan bovendien gebruikt worden om specifieke medicijnen voor specifieke doelgroepen te onderzoeken en implementeren. Tot slot draagt dit bij aan het vinden van 'genetic drivers' voor de ontwikkeling van kankers.
- *BCR-ABL1-like subgroep in ALL en genetica in AML* (Den Boer & al., 2009), (De Rooij & al., 2017), (Hollink & al., 2011). Al deze studies hebben te maken met het identificeren van specifieke genen die verklaren waarom bepaalde subgroepen patiënten een verhoogd risico hebben op terugkeer van de ziekte. Door het bepalende gen te kennen, zijn gerichte

medicijnen en behandelmethodes voor specifieke doelgroepen ontwikkeld die nu internationaal toegepast worden. Hiermee daalt het recidief-risico voor deze tumoren en stijgt de kwaliteit van leven voor overlevers.

Op het gebied van klinisch onderzoek zijn diverse concrete studies en resultaten uit te lichten:

- *Asparaginase-spiegel bepalingen* (Kloos & al., 2020), (Pieters & al., 2008), (Pieters & al., 2016). Asparaginase is onderdeel van de chemotherapie bij acute lymfatische leukemie (ALL), maar wordt bij sommige patiënten door het lichaam afgebroken. Bij een deel van de patiënten leidt dit tot een klinisch zichtbare allergische reactie, maar bij een ander deel leidt dit tot afbraak zonder zichtbare reactie, zogenaamde silent inactivation. Door de asparaginase-spiegel tijdens de behandeling steeds op te nemen, is sneller in te grijpen door de dosis aan te passen of een ander soort asparaginase aan te bieden. Hierdoor verminderen de bijwerkingen en nemen de overlevingskansen toe.
- *Adolescenten met ALL* (de Bont & al., 2004), (Reedijk & al., 2020). Uit deze studies blijkt dat adolescenten een grotere kans op overleving van ALL hebben als zij behandeld worden in een kinderoncologisch centrum met een kinderoncologisch protocol. Dit heeft geleid tot het aanpassen van de behandeling van adolescenten en jongvolwassenen met ALL tot 40-jarige leeftijd op basis van een kinder-ALL-protocol met een sterke stijging van de genezingskans als gevolg.
- *Infant ALL protocol* (Pieters & al., 2007). ALL bij pasgeborenen komt weinig voor en heeft hogere sterftecijfers dan bij oudere kinderen. Het Interfant 99 protocol is ontwikkeld op grond van onderzoek van medewerkers van het Máxima, waarin duidelijk werd dat leukemiecellen bij baby's resistent waren voor verschillend belangrijke chemotherapeutica, maar wel gevoelig zijn voor een middel dat nog niet gebruikt werd. Dit heeft geleid tot een nieuwe standaardbehandeling die nu wereldwijd gebruikt wordt. Inmiddels leidt het Máxima verschillende onderzoeken naar de volgende aanpassingen in deze therapieën voor zuigelingen, hetgeen weer heeft geleid tot de volgende standaard van behandeling die wereldwijd wordt ingevoerd.
- *Inotuzumab ozogamicine* (Brivio & al., 2020). Dit gaat om de implementatie van een nieuw medicijn dat een chemotherapeutikum koppelt aan een antistof, zodat het gericht bindt aan lymfatische-leukemie cellen. Dit bleek zeer succesvol en is inmiddels verwerkt in de protocollen voor de behandeling van kinderen met ALL.
- *Chirurgische technieken*. Sinds de centralisatie van neuroblastoomchirurgie, eerst vanaf 2014 binnen het zogenaamde StartMáxima binnen de muren van het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) en vanaf 2018 in de nieuwbouw van het Máxima, zijn de complicaties van de chirurgische ingreep significant afgenomen. Bij een vergelijking van een retrospectief cohort (1998-2014) en een prospectief cohort (2015-2018) bleek het aantal intra-operatieve complicaties te zijn afgenomen van 46% naar 18%, het aantal postoperatieve complicaties van 41% naar 28% en het aantal ernstige bloedingen van 28% naar 3%. Deze resultaten worden naar verwachting op korte termijn gepubliceerd. De verwachting is dat vergelijkbare reducties te zien zijn bij nier- en levertumoren, maar doordat de aantallen daarvan lager zijn, duurt het langer voor deze resultaten gepubliceerd kunnen worden.

Voor de komende jaren heeft het Máxima daarnaast twee onderzoeksrichtingen als belangrijke groeigebieden geïdentificeerd: neuro-oncologie en immuno-oncologie:

- De neuro-oncologie is een belangrijk aandachtspunt omdat er nog steeds typen hersentumoren zijn waarvoor het vooruitzicht heel slecht is en waarbij de integratie tussen zorg en research achter is gebleven in vergelijking tot andere kindertumoren.
- Immunotherapieën hebben als vierde behandelmogelijkheid (naast operatie, chemo en bestraling) in de volwassenen-oncologie aangetoond zeer kansrijk te zijn. Het Máxima ziet daarom kansen dit ook naar de kinderoncologie te vertalen. Cellulaire immunotherapie in de vorm van zogenaamde CAR-T cel therapie is juist bij kinderen met leukemie kansrijk gebleken en daarop zal verder onderzoek en ontwikkeling van behandeling plaatsvinden.

### **1.2.3.3 Het Máxima zet actief in op effectieve verbinding van kennis met de praktijk**

Het Máxima zet ook in op meer infrastructurele aspecten die bijdragen aan een effectieve verbinding van kennis en de praktijk. Het investeren in optimale dataverzameling van uitkomsten van zorg (zowel overleving als late effecten) en het bijdragen aan (methoden voor) richtlijnen is essentieel om de zorg te evalueren en nieuwe kennis weer in de praktijk te brengen.

Het Máxima bouwt voort op de rijke bron aan gegevens over diagnoses, behandelingen en late effecten die binnen SKION zijn verzameld (Reedijk, 2020), (Feijen & al., 2021, submitted), (Teepen & al., 2021, submitted). Vanaf 1 januari 2021 is deze bron overgenomen door het Máxima. Dit kan nog flink uitgebreid worden door structureel alle data over patiënt, behandeling en uitkomst te verzamelen, beginnend bij de bron (inclusief HiX) voor alle nieuwe en reeds behandelde kinderen met kanker. Op deze manier hebben zowel behandelaars als onderzoekers in de toekomst toegang tot historische en nieuwe data en kunnen mogelijk AI- en machine learning technieken ingezet worden om verbanden bloot te leggen.

Het structureel inbouwen van kennis in richtlijnen is belangrijk om kennis snel te implementeren. Kinderen met kanker worden behandeld met internationale behandelrichtlijnen. Het Maxima heeft een leidende rol in het maken van richtlijnen voor late effecten van kinderkanker (IGHG, 2020). Door internationale samenwerking wordt dubbelwerk voorkomen en wordt de uitwisseling van kennis verder verbeterd.

Een mooi voorbeeld zijn de richtlijnen op het gebied van vruchtbaarheid voor overlevenden van kinderkanker. Mannen en vrouwen die als kind behandeld zijn met bepaalde soorten chemotherapie of radiotherapie hebben minder kans om kinderen te krijgen dan de normale populatie (Green & al., 2009), (Green & al., 2019) (Dorp & al., 2016) (Skinner 2017). In 2021 worden drie internationale richtlijnen, geleid vanuit het Maxima, over fertiliteitspreservatie en ethische vraagstukken gepubliceerd in de Lancet Oncology (Mulder & al., 2021), (Mulder & al., 2021), (Mulder, 2021).

### **1.2.4 We nemen aan dat de bijdrage van kinderoncologisch onderzoek aan andere vakgebieden even groot is als de omgekeerde bijdrage.**

Kinderoncologie heeft baat bij onderzoek in andere vakgebieden, net als andere vakgebieden baat hebben bij kinderoncologisch onderzoek. Deze uitwisseling is in het bijzonder groot met de

volwassenen-oncologie. Dit betreft met name algemene technieken en inzichten. Op dit moment is bijvoorbeeld immuuntherapie, in navolging van de volwassenen-oncologie, een pijler van kinderoncologisch onderzoek waar ook het Máxima op inzet. Bij de ontwikkeling van chemotherapieën voor ALL liep de kinderoncologie juist vaak voor de volwassenen-oncologie uit. Ook op dit moment geldt dat adolescenten en jongvolwassenen met ALL een hogere genezingskans en/of minder kans op late schade hebben wanneer ze behandeld worden met een kinderoncologisch protocol en/of in een kinderoncologisch centrum (§1.2.3.2, tweede voorbeeld van klinisch onderzoek).

Specifiek kinderoncologisch onderzoek is echter altijd noodzakelijk om kennis in andere disciplines – in het bijzonder de volwassen-oncologie – te vertalen naar kinderoncologische behandelingen. Tumoren zijn bij kinderen fundamenteel anders en ook de rest van het lichaam reageert anders op een behandeling. Kinderoncologisch onderzoek vormt dus altijd een essentiële stap in het onderzoek.

Het Máxima zet tegelijkertijd in toenemende mate in op basaal onderzoek, dat op zijn beurt spin-offs naar de volwassen-oncologie en andere vakgebieden kan hebben. Voorbeelden hiervan zijn naast de klinische studies ook de genomonderzoeken bij leukemie, die reeds geleid hebben tot veranderingen in therapie voor volwassenen.

Al met al is het lastig deze uitwisseling van kennis te kwantificeren. Het is dan ook niet gebruikelijk hier in zorg-economische analyses rekening mee te houden. Ook in dit rapport nemen we daarom aan dat deze uitwisseling tussen disciplines tegen elkaar is weg te strepen. Dit betekent dus dat we alle verbeteringen in kinderoncologische behandelingen toeschrijven aan kinderoncologisch onderzoek. Op dezelfde manier is de verbetering in de volwassenen-oncologie volgens deze aanname volledig toe te schrijven aan de ontwikkelingen in dat vakgebied, en zo verder voor andere onderzoeksgebieden.

### **1.2.5 Gevoeligheidsanalyse: de waardering van onderzoek in het Máxima wordt hier beschouwd vanuit de keuze voor een internationaal perspectief op vooruitgang**

Een belangrijk uitgangspunt in de berekening van de bijdrage van onderzoek in het Máxima aan gewonnen levensjaren en QALY's is de bereidheid een internationaal perspectief op vooruitgang te kiezen.

Uitgaande van dat perspectief, is de berekening van de bijdrage van het Máxima aan de verbeterde vijfjaarsoverleving in de EU, het VK, de VS en Canada relatief robuust. De verbetering in de vijfjaarsoverleving is immers relatief goed te meten en ook de bijdrage van het Máxima aan de wetenschap is duidelijk groter dan je op basis van de omvang van Nederland zou verwachten. Het aantal onderzoeksgroepen en publicaties is sindsdien bovendien meer dan verdubbeld, waardoor de cijfers in het rapport waarschijnlijk een onderschatting zijn, en groeit de komende jaren volgens planning nog fors door.

Verder zijn we vrij conservatief door de verbetering van de vijfjaarsoverleving in andere delen van de wereld niet mee te nemen. Ondanks dat in bijvoorbeeld China en Zuid-Amerika minder aan onderzoek wordt uitgegeven, worden de inzichten van onderzoek daar wel geïmplementeerd in de

behandeling en neemt ook daar dus de vijfjaarsoverleving toe als gevolg van onderzoek in het Maxima. Er is in die gebieden ook nog veel verbetering mogelijk ten opzichte van Westerse landen (Ward & al., 2019).

De nuance bij dit perspectief is dat de verbeteringen in Nederland voor het overgrote deel te danken zijn aan onderzoek in het buitenland. Het is daarom noodzakelijk om een internationaal perspectief op vooruitgang te kiezen.

Tot slot is een onzekerheid de kwantificering van interdisciplinaire uitwisseling (met bijvoorbeeld de volwassenen-oncologie). Dit is echter geen gebruikelijke factor in zorg-economisch onderzoek. Een verder discussie hiervan past dan ook niet binnen dit onderzoek.

## 2 De maatschappelijke baten zijn een veelvoud van de kosten, maar exacte waardering hangt af van perspectief

De baten van de behandeling zijn te waarderen tegen circa €1,0 miljard per jaar, een factor 6 groter dan de kosten van circa €160 miljoen per jaar (§2.1). De baten van één jaar onderzoek zijn te waarderen tegen circa €620 miljoen, bijna een factor achttien groter dan de kosten van €35 miljoen per jaar (§2.2). Zelfs bij een devaluatie van uit onderzoek voortgekomen kennis van 11% per jaar wegen de baten van onderzoek nog op tegen deze kosten (§2.2).

Hoofdstuk 1 laat zien wat behandeling en onderzoek in het Máxima jaarlijks opbrengen aan levensjaren en de kwaliteit daarvan. Vervolgens is vanuit maatschappelijk perspectief de vraag te stellen hoe deze gewonnen levensjaren gewaardeerd kunnen worden en zich verhouden tot de gemaakte kosten. Daar gaan we in dit hoofdstuk op in.

Belangrijke aannames voor de conclusies uit dit hoofdstuk zijn steeds de waardering van een QALY (€80.000) en de discontering van toekomstige baten van behandeling en onderzoek (1,5% per jaar). In dit rapport gaan we uit van gangbare richtlijnen voor zorg-economische evaluaties (Zorginstituut-Nederland, 2015), (Zorginstituut-Nederland, 2016), maar we benadrukken wel steeds de gevoeligheid van de uitkomsten voor deze aannames en berekenen de waarde van behandeling en onderzoek ook bij andere disconteringsvoeten.

### Kader toelichting discontering

In de economie is het gebruikelijk toekomstige baten van een investering lager te waarderen dan baten die op korte termijn gerealiseerd worden. Als iemand de keuze heeft tussen het nu ontvangen van €100 of het over een jaar ontvangen van €100, zal hij of zij doorgaans voor de eerste optie kiezen. Dat is omdat die €100 direct geïnvesteerd kan worden en daarmee gedurende een jaar kan renderen, waardoor de verwachte waarde na een jaar groter is. Of je kunt nu iets met het geld doen, in plaats van over een jaar waarvan niet zeker is of hoe je situatie dan is.

In de gezondheidseconomie spelen vergelijkbare overwegingen. Het Zorginstituut heeft daartoe een kader afgesproken: in Nederland worden toekomstige baten van de gezondheidszorg verdisconteerd met 1,5% per jaar. Dat betekent in het bijzonder dat als QALY A een jaar later gerealiseerd wordt dan QALY B, dat dan de waarde van QALY A 98,5% ( $= 100\% / (1 + 0,015)$ ) van de waarde van QALY B is.

Toch is het gebruikelijk om voor de helderheid verschillende scenario's door te rekenen voor kosten- en batenanalyses van interventies die tot ver in de toekomst hun vruchten afwerpen. De bepaling van de disconteringsvoet is immers geen exacte wetenschap.

Voor het effect van een kinderoncologische behandeling, waarmee een geheel toekomstig leven wordt gered, is het bijvoorbeeld de vraag of het 20<sup>e</sup> levensjaar daadwerkelijk meer waard is dan het 21<sup>e</sup>. We rekenen de waarde van de behandeling daarom ook tegen 0% discontering uit.

Voor de waardering van onderzoek is het aan de andere kant de vraag hoe lang de bijdrage van een gegeven onderzoek in jaar x aan de vijfjaarsoverleving meegenomen kan worden. Als dat specifieke onderzoek in jaar x immers niet wordt uitgevoerd, is het waarschijnlijk dat tien of twintig jaar ná dat onderzoek een ander onderzoek tot eenzelfde verbeterde vijfjaarsoverleving leidt. Kennis is in die zin ook beperkt houdbaar. Ook kan geld dat nu in het ene onderzoek wordt gestoken, mogelijk ook in ander onderzoek (of een andere publieke zaak) gestoken worden met snellere effecten, waardoor dat andere onderzoek vanuit maatschappelijk oogpunt meer waard is. Tegelijkertijd kan beargumenteerd worden dat nieuwe kennis altijd voortborduurt op bestaande kennis en dat kennis in die zin nooit vergaat. In dit rapport gaan we niet verder in op dit vraagstuk, maar presenteren we de berekende waarde voor de volledigheid bij een aantal verschillende disconteringsvoeten.

## 2.1 De baten van de behandeling zijn circa zes keer groter dan de kosten, maar dit hangt af van de disconteringsvoet

Om de gewonnen levensjaren te vertalen naar euro's moeten twee ingrediënten aan de QALY's worden toegevoegd:

- Een waardering. We gaan daarbij uit van directe waardering van een QALY (hoeveel hebben we er als maatschappij voor over om een gezond levensjaar te redden). We nemen aan dat de economische productie in de gewonnen levensjaren opweegt tegen de consumptie en gaan daar in dit rapport niet verder op in.<sup>4</sup>
- Een discontering. De meeste waarde wordt in de toekomst gerealiseerd. Dit moet verdisconteerd worden, omdat toekomstige baten maatschappelijk gezien over het algemeen lager gewaardeerd worden dan baten die op korte termijn gerealiseerd worden (zie kader toelichting hierboven).

In dit rapport gebruiken we voor deze punten de volgende aannames:

- De directe waarde van een QALY is €80.000. Dit is conform de richtlijn van het Zorginstituut Nederland (Zorginstituut-Nederland, 2015) voor aandoeningen met de zwaarste ziektelast. Omdat in het geval van kinderkanker het verschil tussen wel of niet behandelen het verschil tussen leven en dood is, waarbij de kwaliteit van leven over het algemeen relatief hoog is na de behandeling, rekenen we met de waardering voor de zwaarste ziektelast.
- We beargumenteren dat de gemiddelde economische productie in gewonnen levensjaren moet worden afgezet tegen de consumptie. Er worden daarom geen additionele economische baten aan de waardering toegevoegd (§2.1.1.1).
- Voor de discontering van de baten van de behandeling gebruiken we 1,5% per jaar. Dit is conform de richtlijn van het Zorginstituut voor baten van de gezondheidszorg (Zorginstituut-Nederland, 2016). Om gevoel te krijgen voor orde van grootte van de impact van deze aanname, rekenen we ook een scenario met 0% discontering van de baten door.

De maatschappelijke baten van behandelingen in het Máxima zijn dan circa zes keer groter dan de kosten. Dit is wel afhankelijk van de gekozen disconteringsvoet, omdat het merendeel van de baten ver ná de behandeling gerealiseerd worden. Hieronder lichten we achtereenvolgens toe:

- 1 Tegen 1,5% discontering is de waardering van de gewonnen QALY's in het Máxima circa €1,0 miljard per jaar.
- 2 De kosten van de behandeling bedragen circa €160 miljoen per jaar.
- 3 Ondanks dat overlevenden aanzienlijk hogere zorgkosten maken dan de gemiddelde bevolking, zijn de late zorgkosten gemiddeld slechts een fractie van de kosten van de behandeling (§2.1.3).

---

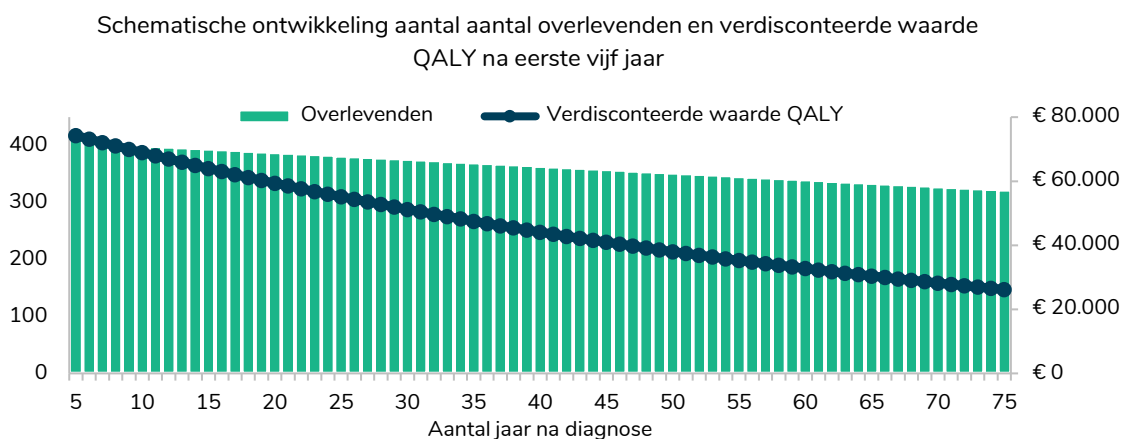
<sup>4</sup> Voor levensreddende zorg is het in zorg-economische evaluaties gebruikelijk alleen uit te gaan van de waarde van een QALY en geen additionele effecten van economische productie en/of consumptie mee te nemen. Dit is anders dan voor levensverbeterende zorg, waarvoor extra economische productie als gevolg van de behandeling wel als additioneel effect meegenomen kan worden.



### 2.1.1 Tegen 1,5% discontering is de waardering van de gewonnen QALY's in het Máxima circa €1,0 miljard per jaar

Het merendeel van de 26.000 gewonnen levensjaren en 20.000 gewonnen QALY's (Hoofdstuk 1) wordt ver na de behandeling gerealiseerd. Daarom is discontering van de gewonnen QALY's nodig, waarbij meegewogen wordt op welk moment de QALY's gerealiseerd worden.

Voor de berekening van de totale waarde spelen daarbij steeds de late oversterfte en de discontering van de QALY-waarde. In Figuur 9 is op totaalniveau schematisch weergegeven hoe het aantal overlevenden en de waarde van een QALY zich na de vijfjaarsoverleving ontwikkelen. Deze moeten voor de berekening van de totale waarde per (toekomstig) jaar met elkaar vermenigvuldigd worden. Dit wordt in de doorrekening per ICC-3 hoofddiagnosegroep gedaan en vervolgens vermenigvuldigd met de gemiddelde HUI (Bijlage A).



Figuur 9 Zowel het aantal overlevenden als de waarde van een QALY nemen af. De afname van de waarde van de QALY is standaard in de zorgeconomie: baten gerealiseerd in de toekomst hebben effectief een lagere waarde dan baten op korte termijn. Voor de berekening van de totale QALY-waarde dient steeds per jaar in de figuur het aantal overlevenden vermenigvuldigd te worden met de waarde van de QALY. Dit wordt uiteindelijk gesommeerd over alle jaren (t/m 83<sup>e</sup> levensjaar).

Gezamenlijk kan de QALY-winst gewaardeerd worden tegen €1,0 miljard per jaar op het moment van uitvoeren van de behandeling. Hierbij is uitgegaan van de gemiddelde leeftijd van de diagnose van 8 jaar (op basis van SKION 2009-2018), de levensverwachting van een kind met kanker per diagnosegroep en van de actuele levensverwachting van gezonde leeftijdsgenoten van (83 jaar, bron: CBS).

De waardering is gevoelig voor de gekozen disconteringsvoet. Als we de discontering op 0% zetten, komt de waarde bijvoorbeeld op €1,6 miljard per jaar uit. De keuze bepaalt in deze berekening dus al gauw de helft van het antwoord, omdat de waarde over zo'n lange periode gecreëerd wordt.

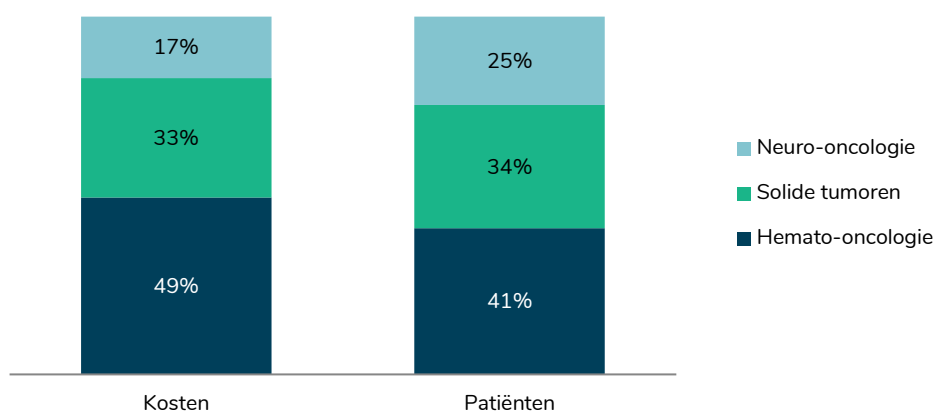
### 2.1.2 De kosten van de behandeling bedragen circa €160 miljoen per jaar

Een precieze opbouw van de gemiddelde kosten per behandeling in het Máxima is onderwerp van onderzoek op dit moment. De afspraken met financiers worden op dit moment op totaalniveau gemaakt. De aanneemsom voor de zorg bedraagt voor 2020 €160 miljoen.

Een eerste inzicht in de opbouw van die kosten is te verkrijgen uit het onderzoek van Triple A (Triple-A, 2019). Daaruit blijkt dat ongeveer de helft van de kosten gemaakt worden voor hemato-oncologie. Deze zijn ten opzichte van het aantal patiënten relatief hoog (onder andere vanwege de gebruikte geneesmiddelen), terwijl de kosten van de neuro-oncologie relatief laag zijn.

Door het beperkte volume en enkele patiënten die relatief hoge kosten maken, is de variabiliteit van de kosten bovendien groot. De daadwerkelijke kosten in een gegeven jaar kunnen hierdoor bij ongewijzigd beleid regelmatig met meer dan 10% afwijken van de gemiddelde waarde (Triple-A, 2019).

Verdeling kosten en patiënten Máxima [totaal kosten= €160 miljoen]



Figuur 10 Ongeveer de helft van de zorgkosten gaat naar hemato-oncologie, een derde naar solide tumoren en een zesde naar neuro-oncologie.

Deze kosten zijn all-inclusive. Kosten voor dure geneesmiddelen en de apotheek bedragen bijvoorbeeld al 15% van de totale kosten. Ook dienstverleningsovereenkomsten (DVO) en shared care zijn hierin meegenomen, ter waarde van circa 20% van de totale kosten. Onder DVO's vallen bijvoorbeeld gehuurde operatiekamers bij het UMCU. Onder shared care valt het deel van de behandeling dat door andere ziekenhuizen onder regie van het Máxima wordt uitgevoerd.

De kosten sluiten niet volledig aan op de behandelingen die in dit rapport worden meegenomen, maar dit heeft geen grote impact. De uitgaven aan protonentherapie zitten er bijvoorbeeld niet in, terwijl die kunnen oplopen tot enkele miljoenen euro's. Tegelijkertijd zitten in deze kosten ook behandelingen aan patiënten die niet onder de twaalf ICC-3 hoofddiagnoses vallen. Binnen de gevoeligheid van de berekeningen in dit rapport zijn deze effecten verwaarloosbaar.

### 2.1.3 De late zorgkosten zijn gemiddeld slechts een fractie van de kosten van de behandeling

Behandeling in het Máxima gaat vaak gepaard met extra zorgkosten op de lange termijn, die in principe meegenomen moeten worden in de kosten-baten analyse.

Hier beargumenteren we echter dat deze kosten vergeleken met de zorgkosten voor de initiële en recidief behandeling van de maligniteit verwaarloosbaar zijn, zeker omdat ze later optreden en dus verdisconteerd moeten worden.

De late kosten zijn nog niet goed in kaart te brengen, maar op basis van Amerikaans onderzoek (Nathan & al., 2018) schatten we dat overlevenden van kinderkanker gemiddeld maximaal €500 (vergelijkbaar met \$1.000 zorgkosten in de VS) per jaar méér zorgkosten maken dan de gemiddelde bevolking. Uitgaande van gemiddeld 54 levensjaren meer dan tien jaar na diagnose komt dat dus neer op ruim €27.000 meerkosten per overlevende gedurende het hele leven. Dit is ongeveer 7% van de kosten voor de behandeling van de maligniteit zelf.

Volgens het Zorginstituut moeten deze kosten tegen 4% per jaar verdisconteerd worden (dus tegen een hoger percentage dan de baten) (Zorginstituut-Nederland, 2016). De waarde van de kosten vertaald naar vandaag is daardoor maar circa 1/3 van bovenstaand bedrag en komt uit op minder dan 2% van de totale kosten.

Omdat deze kosten ruim binnen de gevoeligheidsmarge van onze berekeningen liggen en het exacte bedrag op dit moment niet goed bekend is, nemen we deze kosten in dit rapport verder niet mee.

#### **2.1.4 Gevoeligheidsanalyse: de waardering van de baten van de behandeling hangt af van de gekozen waarde van een QALY en de disconteringsvoet**

De grootste onzekerheid in de waardering van de behandeling zit in de waarde en discontering van een QALY voor levensjaren ver na de behandeling. De overige aspecten van de berekening volgen uit §1.1 en zijn vrij robuust.

In het rapport is conform de richtlijnen van het Zorginstituut uitgegaan van een discontering van 1,5% per jaar. Bij een hogere discontering neemt de berekende waarde van de behandeling snel af. Echter, de toekomstige baten van een gered leven zijn conceptueel anders dan bijvoorbeeld de toekomstige baten van een behandeling die in de toekomst plaatsvindt, omdat een toekomstige behandeling door nieuwe inzichten in de nabijere toekomst vervangen kan worden, maar een gered leven niet. Er is daarom geen reden om een hoger dan gebruikelijke discontering voor gewonnen levensjaren te gebruiken.

Verder is de waardering van de QALY's volgens de richtlijnen van het Zorginstituut gebruikelijk. Toch zijn ook hierin andere keuzes te maken. Een discussie hiervan ligt echter buiten het bereik van dit rapport.

## **2.2 De baten van onderzoek zijn circa achttien keer groter dan de kosten, maar dit hangt af van de disconteringsvoet**

In dit rapport berekenen we de waarde van het effect van het huidige onderzoek op een betere behandeling in de toekomst.

We concluderen dat de baten van onderzoek na discontering circa €620 miljoen per jaar bedragen (§2.2.1). Dat is achttien keer groter dan de huidige uitgaven aan onderzoek (§2.2.2). Zelfs bij een discontering van 11% wegen de baten op tegen de huidige uitgaven aan onderzoek (§2.2.3).

### 2.2.1 De baten van onderzoek zijn tegen 1,5% discontering circa €620 miljoen per jaar.

In principe kan een 'betere behandeling' bestaan uit verbeterde uitkomsten, of lagere kosten voor dezelfde uitkomsten:

- Onder verbeterde uitkomsten vallen zowel een hogere overlevingskans als een betere kwaliteit van leven van overlevenden.
- Onder lagere kosten vallen bijvoorbeeld het schrappen van niet-effectieve behandelingen en het efficiënter maken van bestaande behandelingen.

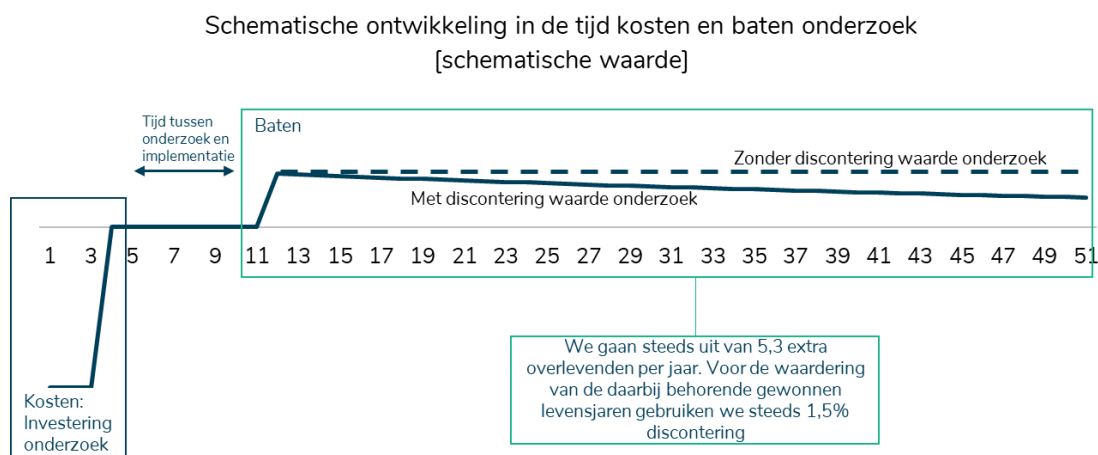
In dit rapport gebruiken we als proxy voor de waarde van onderzoek alleen de verbeterde vijfjaaroverleving (zie §1.2 voor een onderbouwing). De verbeterde late effecten zijn op dit moment slechts gedeeltelijk bekend en moeilijk op totaalniveau te waarderen in termen van HUI en euro's (§1.2.2).<sup>5</sup> We gaan in dit rapport niet verder in op de ontwikkeling van de kosten van behandelingen door onderzoek. Dit is immers een tweede orde effect (het gaat om correcties van de kosten, terwijl de totale kosten zelf al relatief klein zijn ten opzichte van de baten), dat moeilijk te kwantificeren is. Bovendien kan onderzoek leiden tot zowel goedkopere als duurdere behandelingen. Effectief gaan we er daarom vanuit dat zowel met als zonder onderzoek alle kinderen behandeld worden tegen dezelfde gemiddelde kosten. De waarde van onderzoek is dan een hogere overleving, zonder daar nog additionele extra kosten voor de behandeling tegenover te zetten.

Voor de berekening van de kosten en baten zijn dan vervolgens drie elementen van belang (Figuur 11):

- De uitgaven aan onderzoek in een gegeven jaar.
- De tijd tussen het uitvoeren van het onderzoek en de implementatie ervan.
- De hoogte en discontering van de verwachte toekomstige baten.

---

<sup>5</sup> Een voorbeeld van late effecten die eventueel wel doorgerekend kunnen worden zijn de late kosten van hartfalen. Hartfalen komt voor bij ongeveer 10% van de overlevers die een behandeling met cardiotoxische effecten zijn ondergaan. Door onderzoek is beter bekend bij welke kinderen de doses van cardiotoxische middelen omlaag kunnen zonder dat de overlevingskansen hier onder leiden, wat zich vertaalt in minder late kosten door hartfalen. Zie de discussie in §1.2.2.



Figuur 11 De kosten en baten van onderzoek worden niet op hetzelfde moment gerealiseerd en worden daarom verdisconteerd. We gebruiken steeds dat één jaar onderzoek leidt tot 5,3 extra overlevenden per jaar in de toekomst, maar de waardering daarvan verschilt dus afhankelijk van de discontering.

De baten zijn als volgt te waarderen:

- Door één jaar onderzoek in het Máxima overleven in de toekomst in de EU, het VK, de VS en Canada naar schatting jaarlijks 5,3 méér kinderen kinderkanker.
- De waarde van een extra overlevende is circa €2,3 miljoen per jaar (is ongeveer €1,0 miljard gedeeld door 420 overlevenden per jaar, zie (§1.2.4)).
- Omdat het grotendeels om QALY's buiten Nederland gaat, verlagen we deze waarde iets (met een factor 0,875); afgeleid van de verhouding van het gemiddelde BBP in de andere landen vergeleken met Nederland.
- De baten van één jaar onderzoek in een gegeven jaar zijn vanaf de implementatie ieder jaar dus bijna €11 miljoen waard (= €2,3 miljoen  $\times$  5,3  $\times$  0,875).
- Zonder discontering zou één jaar onderzoek in de toekomst dus voor altijd een jaarlijkse toegevoegde waarde van €11 miljoen hebben. Bij een discontering van 1,5% wordt deze bijdrage echter ieder jaar verminderd met een factor 1/1,015 (zie Bijlage B).

Vervolgens moet de termijn tussen onderzoek en implementatie meegenomen worden. Het Máxima neemt als vuistregel voor de termijn van start onderzoek tot eventuele implementatie in behandelingen:

- 0 tot 3 jaar voor klinisch onderzoek.
- 4 tot 5 jaar voor translationeel onderzoek.
- 10 tot 12 jaar voor basaal onderzoek.

In dit rapport gaan we uit van gemiddeld 10 jaar tussen het uitvoeren van het onderzoek en de implementatie. We richten ons daarbij dus meer op de termijn van basaal onderzoek. De reden hiervoor is dat translationeel en klinisch onderzoek per definitie voortbouwen op eerder onderzoek en we er in dit rapport van uitgaan dat de verbeterde uitkomsten van de behandeling van kinderoncologie volledig zijn toe te schrijven aan kinderoncologisch onderzoek (§1.2). Dat geldt alleen als het onderzoek ook van begin tot eind wordt uitgevoerd. De keuze voor 10 jaar sluit tevens aan bij de gevonden termijn tussen onderzoek en implementatie bij andere vormen van kanker bij volwassenen (Grant & Buxton, 2018). Het vergt nader onderzoek om deze keuze in de

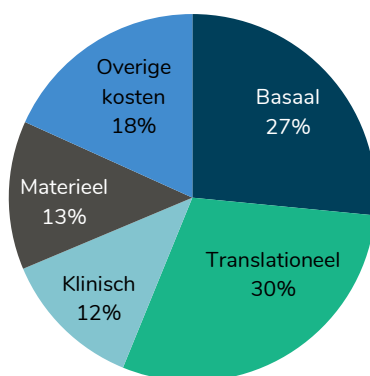
context van de kinderoncologie te preciseren. In §2.2.4 gaan we nader in op de gevoeligheid van de resultaten voor deze keuze.

De conclusie is dat de baten kinderoncologisch onderzoek in Nederland te waarderen zijn tegen €620 miljoen per jaar (zie Bijlage B voor de berekening).

### 2.2.2 De uitgaven aan onderzoek bedragen in 2020 circa €35 miljoen per jaar en nemen naar verwachting toe tot €50 miljoen in 2024

De uitgaven aan onderzoek bedragen in 2020 circa €35 miljoen. Meer dan de helft van dit budget gaat naar basaal en translationeel onderzoek. Verder gaat ongeveer 13% van het budget naar ondersteunend materieel dat niet voor specifieke onderzoeksgroepen, maar voor algemene onderzoeksfaciliteiten bestemd is (Figuur 4).

Kosten research Prinses Máxima Centrum naar kostenpost  
[totaal = €35 mln.]



Figuur 12 Meer dan de helft van het onderzoeksbudget is rechtstreeks toe te schrijven aan basaal en translationeel onderzoek. Klinisch onderzoek en gedeelde materiële kosten maken nog een 25% van de kosten uit. De rest zijn overige kosten toe te schrijven aan research. Bron Analyse SiRM op basis van cijfers van het Máxima.

Het onderzoek groeit snel. Het onderzoeksbudget komt in de raming voor 2024 uit op €50 miljoen. Dit is in lijn met de verwachte toenemende opbrengsten voor onderzoek. Het Máxima wil een internationaal vooraanstaand instituut zijn met de beste wetenschappers uit binnen- en buitenland.

### 2.2.3 Zelfs bij een discontering van 11% wegen de baten op tegen de kosten van onderzoek.

Omdat de waardering van onderzoek gevoelig is voor de discontering, is het ook interessant de vraag om te draaien: Bij welke disconteringsvoet zijn de baten van onderzoek vergelijkbaar met de uitgaven?

Zoals in (§2.2.1) toegelicht, gebruiken we:

- Uitgaven aan onderzoek zijn €35 miljoen per jaar.

- Tijd tussen implementatie en onderzoek is 10 jaar.
- Niet-verdisconteerde waarde van één jaar onderzoek is €11 miljoen per jaar vanaf implementatie.

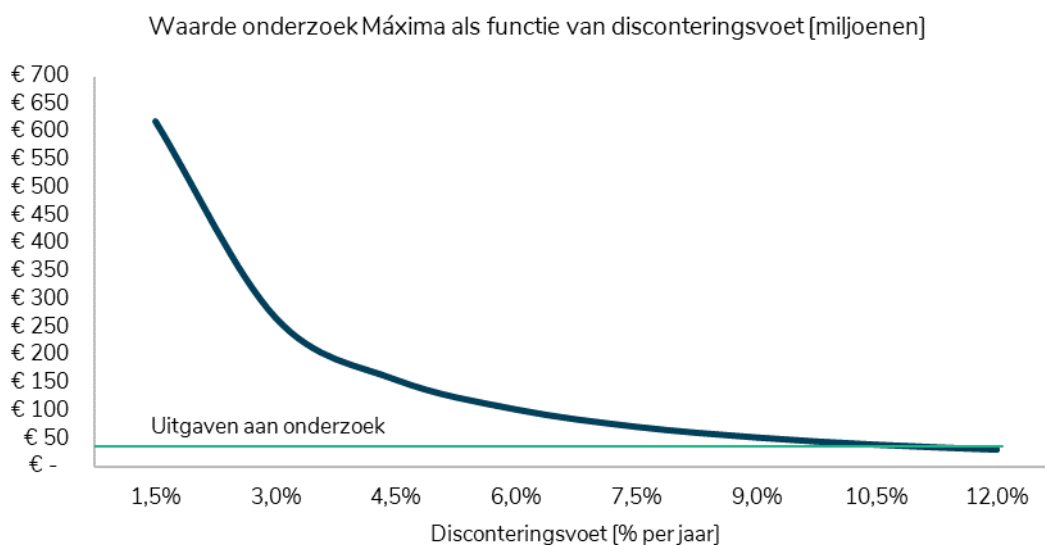
De waardering van onderzoek hangt vervolgens met name af van de gekozen disconteringsvoet. Wij gaan ervan uit dat nieuwe inzichten uit onderzoek niet kunnen ontstaan zonder het oorspronkelijke inzicht. Kennis bouwt voort op eerdere kennis, en in die zin vergaat de waarde van kennis dus nooit. De baten betreffen echter wel gezondheidsbaten die zich steeds verder in de toekomst voordoen. We gebruiken daarom ook voor de baten van onderzoek de standaard disconteringsvoet van 1,5% voor economische evaluaties van gezondheidsbaten (Zorginstituut-Nederland, 2016). Overigens kan ook beargumenteerd worden dat een uitvinding die vandaag wordt gedaan, over een aantal decennia altijd ingehaald zal worden door een betere uitvinding met een groter effect. Tegen die tijd is de oorspronkelijke uitvinding dan dus niets meer waard.

Bij 1,5% discontering is de waarde van onderzoek circa €620 miljoen per jaar. We onderzoeken echter ook variaties hierop (Figuur 13). Zonder discontering zou de waarde oneindig groot zijn, omdat de baten dan oneindig lang meegeteld kunnen worden. Bij een discontering van 5% per jaar is de berekende waarde €130 miljoen.

Een noemenswaardige disconteringsvoet is het percentage waarbij de berekende baten even groot zijn als de oorspronkelijke uitgaven aan onderzoek. In dit geval komt dit uit op 11% (Figuur 13, zie Bijlage B voor een toelichting op de berekening). Dit getal staat ook bekend als de Internal Rate of Return (IRR). Deze IRR is vergelijkbaar met een elders gevonden waarde voor volwassen-oncologie van 10% (Grant & Buxton, 2018).<sup>6</sup> Dit betekent dat een investering in kinderoncologisch onderzoek relatief grote baten kent en dat het 'rendement' vergelijkbaar is met onderzoek in de volwassenoncologie.

---

<sup>6</sup> Een mogelijke verklaring voor de vergelijkbare waarde is dat onderzoek in de volwassenoncologie weliswaar op een grotere populatie is toe te passen, maar de waarde van een gered volwassen leven minder waard is dan de waarde van een gered kinderleven. Deze factoren zouden tegen elkaar op kunnen wegen.



Figuur 13 De waardering van onderzoek hangt sterk af van de disconteringsvoet. Bij een disconteringsvoet van 11% per jaar zijn de gewaardeerde baten even groot als de jaarlijks uitgaven aan onderzoek.

#### 2.2.4 Gevoeligheidsanalyse: de waardering van onderzoek is met name gevoelig voor de gekozen disconteringsvoet en de termijn tussen onderzoek en implementatie in richtlijnen

De waardering van onderzoek is gevoelig voor de gekozen disconteringsvoet. Het gaat daarbij niet om de discontering van een toekomstig gewonnen levensjaar (wat we steeds tegen 1,5% per jaar disconteren), maar om de discontering van de bijdrage van huidig onderzoek aan toekomstige gewonnen levensjaren. Een discontering van de waarde van kennis dus. Bij 11% discontering is de berekende waarde bijna twintig keer kleiner dan bij 1,5% discontering.

Een belangrijke reden dat de waarde van onderzoek gevoelig is voor de discontering, is dat er een lange termijn tussen het doen van onderzoek en een eventuele implementatie in behandelingen zit. In dit rapport gaan we uit van 10 jaar, waardoor de waardering in het eerste jaar van implementatie bij 11% discontering slechts 35% (=  $100\% / 1,11^{10}$ ) van de oorspronkelijke QALY-waarde is. Bij een termijn van 5 jaar in plaats van 10 jaar zou de berekende waarde bijna het dubbele zijn, terwijl dat bij een termijn van 15 jaar 21% is. Bij een lagere discontering is de uitkomst van de berekening uiteraard minder gevoelig voor deze termijn. De resultaten bij 1,5% discontering zijn weinig gevoelig voor deze keuze (minder dan 10%).

Tot slot gelden hier ook de niet-financiële gevoeligheden, zoals benoemd in (§1.2.5).



### 3 Inzet op Quality of Life is van waarde voor hele gezin, tijdens en na behandeling

Het Máxima draagt in toenemende mate actief bij aan de verbetering van de kwaliteit van leven van kinderen (§3.1) en ouders (§3.2) tijdens en na de ziekte met de 'Quality of Life' pijler. De baten van deze pijler zijn breed, van verminderde pijn en infectierisico voor het kind tijdens de behandeling, tot een betere psychosociale toestand van kind en ouder ver na de ziekte. Op dit moment zijn er nog niet voldoende gegevens om deze baten te waarderen, maar het vermoeden is dat ook de maatschappelijke baten van deze pijler ruim opwegen tegen de jaarlijkse kosten.

In dit hoofdstuk gaan we specifieker in op de Quality of Life (QoL) aspecten van kinderoncologie. Deze aspecten zijn voor een groot deel impliciet meegenomen in zowel de kosten als de baten in bovenstaande hoofdstukken, maar de toenemende inzet op dit gebied verdient nadere analyse.

Sinds 2019 is Quality of Life (QoL) één van de vier pijlers van het Máxima, naast hematologie, neuro-oncologie en vaste tumoren. De pijler bestaat uit zeven behandelgroepen, die bijdragen aan de kwaliteit van leven op verschillende aspecten tijdens en na de behandeling (Tabel 1). De hierdoor gecreëerde waarde bestaat op hoofdlijnen uit een optimale (psychosociale) ontwikkeling van kind en ouders tijdens de behandeling (psycho-oncologie, ontwikkelingsgerichte zorg, sport en bewegen), het beperken van fysieke neveneffecten van de behandeling (anesthesie, sedatie en pijn, ondersteunende zorg) en het creëren van een lerend klimaat op het gebied van kwaliteit van leven op de lange termijn (kwaliteit, late effecten poli).

Al deze aspecten dragen bij aan de berekende baten in eerdere hoofdstukken (een hogere vijfjaaroverleving, een lagere oversterfte en een hogere HUI voor overlevers), maar er is op dit moment onvoldoende kwantitatieve informatie beschikbaar om de toegevoegde waarde van de QoL-pijler te isoleren van andere aspecten van de behandeling.

Groep	Richt zich op
<b>Psycho-oncologie</b>	Optimale ontwikkeling kind en ouders door directe psychosociale zorg voor ouders en kinderen.
<b>Anesthesie, sedatie en pijn</b>	Het beperken van fysieke neveneffecten van de behandeling door te voorzien in een zo stress- en pijnvrij mogelijke behandeling
<b>Ondersteunende zorg</b>	Het beperken van fysieke neveneffecten van de behandeling door het voorkomen en behandelen van bijwerkingen van de behandeling.
<b>Sport en bewegen</b>	Optimale ontwikkeling kind en ouders door maximale fysieke activiteit van kinderen om gezondheid en kwaliteit van leven te bevorderen.
<b>Ontwikkelingsgerichte zorg (OGZ)</b>	Optimale ontwikkeling kind en ouders door maximale ontwikkeling van kind en ouder naast de behandeling, zoals het optimaal voortzetten van onderwijs
<b>Kwaliteit</b>	Het creëren van een lerend klimaat op het gebied van kwaliteit van leven op de lange termijn door in te zetten op veiligheid en kwaliteit in de organisatie en bij samenwerkingspartners. Het ontwikkelen van kwaliteitsindicatoren is hier een voorbeeld van.
<b>Late effecten poli</b>	Het creëren van een lerend klimaat op het gebied van kwaliteit van leven op de lange termijn door de ontwikkeling van late effecten te monitoren en tijdig te signaleren. De informatie die hiermee verzameld wordt, geeft tevens belangrijke input voor onderzoek naar de late effecten van behandelingen en het aanpassen van de behandelrichtlijnen.

Tabel 1 Groepen gericht op Quality of Life (QoL) van het Máxima en hun activiteiten.

Toch is duidelijk dat de waarde groot kan zijn: een verbetering van de gemiddelde HUI van overlevers met 5% leidt tot een winst van circa 1.000 QALY per jaar. Het valt te beargumenteren dat door inzet op goede begeleiding en psychosociale ondersteuning een dergelijke verbetering te realiseren is (zie §3.1.2 en §3.1.3 voor enkele voorbeelden). Bij een dergelijk effect zijn de baten al snel groter dan de kosten van circa €11 miljoen per jaar (die reeds in de kosten in Hoofdstuk 2 zijn meegenomen). Ook kan de inzet op goede begeleiding tot een hogere vijfjaarsoverleving leiden (§3.1.1 en §3.1.4). Tot slot is door goede begeleiding van het gezin als geheel ook veel waarde voor met name de ouders te creëren, voor zowel tijdens als na de behandeling (§3.2).

Hieronder gaan we verder in op enkele concrete manieren waarop QoL-groepen waarde creëren voor kind en ouders. Verder merken we op dat het als uitdaging voor de toekomst gezien kan worden om de wensen van kinderen en ouders ook meer te betrekken bij de ontwikkeling van richtlijnen en bij medische besluitvorming (Dreesens, 2020).

## 3.1 Goede begeleiding van het kind draagt bij aan kwaliteit van leven en aan effectiviteit van de behandeling

We beschouwen de impact van ondersteuning van kinderen op vier punten:

- 1 Ondersteunende zorg
- 2 Scholing
- 3 Psychologische zorg
- 4 Behandeltrouwheid

### 3.1.1 Inzet op goede ondersteunende zorg tijdens de behandeling redt levens

Circa 20% van de sterfte in de eerste vijf jaar na diagnose is bij kinderkanker het gevolg van de behandeling. Ongeveer de helft daarvan is te wijten aan infecties (Loeffen & al., 2019).

Het team ondersteunende zorg heeft erde afgelopen jaren onder andere op ingezet, middels een partnerschap met het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ), dat hoogwaardige kinderinfectiologie, kinder nefrologie en kinderendocrinologie beschikbaar is voor kinderen die in het Máxima behandeld worden. Op dit gebied wordt ook onderzoek uitgevoerd.

### 3.1.2 Continuïteit van scholing van de kinderen tijdens de behandeling heeft veel impact

Een kinderoncologische behandeling duurt gemiddeld een tot twee jaar en is erg intensief. Dit heeft dan ook grote gevolgen voor onderwijs van het kind tijdens de behandeling. Het Máxima en de Nederlandse overheid zetten erop in dat de kinderen toch goed onderwijs kunnen volgen. Dit gebeurt onder andere door het Educatieve Voorziening (EV) team, dat er op meerdere manieren voor zorgt dat de lessen zo goed mogelijk door kunnen gaan. Zowel op de kamer, in de dagbehandeling als in volwaardige klaslokalen zijn faciliteiten om de lessen door te laten gaan.

Eventuele leerachterstanden van kinderen hebben gevolgen voor zowel de individuele geestelijke gezondheid als de toekomstige professionele ontplooiing. Inzet op maximale scholing heeft daarom vanuit maatschappelijk oogpunt impact op zowel de kwaliteit van leven van het kind, als de mogelijkheid bij te dragen aan de samenleving als geheel.

### 3.1.3 Inzet op psychosociale begeleiding door het Máxima helpt, ook later in het leven

Overlevenden van kinderkanker dragen deze ervaring ontegenzeggelijk de rest van hun leven met zich mee. Grofweg ondervindt 10 tot 20% significante psychosociale lange-termijn-effecten van de behandeling en ervaring (Michel & al., 2020). Dit varieert van PTSS klachten tot depressieve gevoelens en verminderd cognitief functioneren. Dit geldt vooral voor kinderen die een neuro-oncologische behandeling hebben ondergaan. Toch heeft de ziekte en behandeling niet altijd een negatieve invloed op het overall psychologische welbevinden. Een deel van de overlevenden geeft bijvoorbeeld aan geestelijke groei te hebben ervaren als gevolg van de (traumatische) ervaring.

Twee concrete voorbeelden van interventies waar het Máxima op dit moment op inzet zijn: Op Koers en KLIK (Kwaliteit van Leven in Kaart).

- **Op Koers** is een programma gericht op het samenbrengen van ervaringen en lessen van kinderen tijdens de behandeling.
- **KLIK** voorziet in een continue screening van de toestand van het kind tijdens en na de behandeling. Hierdoor kan vóór, tijdens en na de behandeling ingezet worden op maximale ondersteuning. Bovendien vormt het een belangrijke bron voor onderzoek.

Ondanks dat het effect van psychosociale zorg op de HUI en daarmee QALY's moeilijk in te schatten is, valt wel aan te nemen dat een gebrek aan psychosociale ondersteuning tijdens de behandeling leidt tot meer kosten voor psychosociale zorg later in het leven. Met andere woorden: door de psychosociale zorg direct tijdens de behandeling te leveren, kunnen latere zorgkosten voorkomen worden.

### 3.1.4 Goede begeleiding kan behandelingen effectiever maken

Een belangrijk effect van goede ondersteuning is dat dit de behandeling qua uitkomsten waarschijnlijk effectiever maakt. Door goede ondersteuning geven kind en familie waarschijnlijk beter aan wat de klachten zijn, kan het kind mogelijk zwaardere behandelingen aan, en is de therapietrouw voor orale chemotherapeutica hoger met als gevolg een hogere overleving (Bhatia & al., 2012), (Bhatia & al., 2015).

We doen hier geen uitspraak over hoeveel effectiever de behandeling op deze manier exact wordt, maar merken wel op dat de waarde hiervan snel oploopt. Uit het vorige hoofdstuk concluderen we dat de waarde van een succesvolle behandeling ongeveer €2,3 miljoen per overlevende is. Elke bijdrage aan een succesvolle behandeling heeft dus direct waarde.

## 3.2 Ondersteuning van ouders tijdens de behandeling draagt bij aan geestelijke en financiële gezondheid van het gezin

Ouders ervaren vaker stressklachten als gevolg van de behandeling van hun kind dan kinderen zelf (Michel & al., 2020). Deze klachten kunnen posttraumatisch van aard zijn, maar hebben ook dikwijls met zorgen over het functioneren van het gezin en de financiële en maatschappelijke context te maken. Ze lijken vaker voor te komen bij moeders dan bij vaders. Tegelijkertijd worden ook door ouders positieve psychologische-groei-effecten van de ervaring benoemd.

Het Máxima zet hier onder andere op in door bij nieuwe patiënten direct een screening van de gezinssituatie in het KLIK-systeem op te nemen en te analyseren, waarvande kosten onderdeel zijn van de totale aanneemsom. Op basis van enkele voorspellers blijken gezinnen vooraf in drie risicogroepen in te delen:

- 65% van de gezinnen kan er relatief goed mee omgaan. Voor deze groep volstaat een basisniveau aan psychosociale zorg.
- 25% van de gezinnen kent gedurende de behandeling een dusdanig stressniveau dat aanvullende gerichte psychologische of psychosociale zorg nodig is.
- 10% heeft intensieve zorg nodig. Vaak bestonden in deze gezinnen al sociaaleconomische problemen voor de ziekte, die door de ziekte nog eens extra benadrukt worden.

We kwantificeren de impact van interventies op de kwaliteit van leven van de ouders hier verder niet, ondanks dat de impact naar verwachting mogelijk nog groter is dan die voor het kind.

Wel benoemen we twee aspecten waarop deze interventies naar winst in kwaliteit van leven tot concrete waarde leiden (analoog aan de berekeningen van de waarde voor het kind):

- Inzet op psychosociale ondersteuning van de ouders draagt bij aan hun welzijn en leidt waarschijnlijk tot minder uitval in hun werkzame leven. De gemiddelde duur van twee jaar van een behandeltraject vraag heel veel van de ouders. Het Máxima helpt hen hiermee om te gaan.
- Door extra inzet op ondersteuning zijn bovendien waarschijnlijk (latere) ggz-kosten te voorkomen.

# Bijlage A Gebruikte waarden per ICCC-3 hoofdgroep

In deze bijlage geven we per ICCC-3 hoofdgroep aan met welke getallen we hebben gerekend voor het aantal patiënten, overlevers, de HUI en levensverwachting van overlevenden (Tabel 2).

Voor de kolom met de extra vijfjaarsoverleving is steeds 5%-punt van de daadwerkelijke vijfjaarsoverleving afgetrokken voor de enkele gevallen die ook zonder behandeling overleven.

Voor de gewonnen levensjaren is steeds per overlevende 2,5 jaar voor de eerste vijf jaar na de diagnose genomen en voor 5-10 jaar en >10 jaar zijn schattingen gemaakt op basis van (Kilsdonk & al., 2021, to be published).

Voor de gewogen gemiddelde waarde van een QALY is de som genomen van het aantal overlevenden in ieder toekomstig jaar, vermenigvuldigd met de verdisconteerde waarde van een QALY in dat jaar en dit is vervolgens gedeeld door de som van het aantal overlevenden. Zie bijlage B voor dergelijke berekeningen. Het blijkt dat de gemiddelde waarde van een QALY steeds rond de 60% van een volwaardige QALY ligt.

ICCC-3	Gemiddeld aantal patiënten per jaar	Extra vijfjaars-overleving door behandeling	Health Utility Index	Gewonnen levensjaren per overlevende	Gewogen gemiddelde waarde QALY (€)	Waarde gewonnen levensjaren (€)
I	156	128	0,80	64	47.911	313.954.113
II	70	60	0,80	64	48.382	149.270.333
III	130	87	0,70	53	49.994	161.738.843
IV	31	18	0,70	67	47.720	40.872.005
V	11	10	0,70	67	47.720	21.814.273
VI	24	21	0,80	68	47.696	52.981.931
VII	6	4	0,80	67	47.720	10.113.984
VIII	32	22	0,80	59	48.625	55.364.064
IX	40	27	0,80	64	48.105	61.704.559
X	33	29	0,70	67	47.720	66.189.872
XI	18	15	0,80	67	47.720	39.782.654
XII	2	2	0,80	67	47.720	4.410.027
<b>Totaal/ gemiddeld</b>	553	424	0,77	62	48.407	978.196.658

Tabel 2 Overzicht gebruikte waarden voor berekening per ICCC-3 hoofdgroep.

De hoofdgroepen zijn:

- I. Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases
- II. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms
- III. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms
- IV. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumor
- V. Retinoblastoma
- VI. Renal tumors
- VII. Hepatic tumors
- VIII. Malignant bone tumors
- IX. Soft tissue and other extraosseous sarcomas
- X. Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads
- XI. Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas
- XII. Other and unspecified malignant neoplasms.

# Bijlage B Toelichting gebruik discontering in berekeningen

Voor de waardering van de kwaliteit van leven en baten van onderzoek is steeds rekening gehouden met discontering in de tijd. In deze bijlage lichten we toe hoe we deze berekeningen hebben doorgevoerd.

## Waardering QALY's en levensverwachting

De berekening waarde van de QALY's ziet er per ICC3-3 hoofdgroep als volgt uit:

$$Waarde\ QALY's = \sum_{j=0}^{j=83} O * HUI * (1 - s * j) * \frac{1}{(1 + d)^j}$$

Hierbij is gedefinieerd:

- O is het aantal extra overlevenden per jaar per groep (ten opzichte van de situatie zonder behandeling)
- HUI is de Health Utility Index voor overlevenden gedurende de rest van hun leven
- s is het sterftecijfer per jaar; dit is een functie van j.
- d is de disconteringsvoet
- j is het aantal jaar na de ziekte, waarover gesommeerd wordt.

In het rapport is deze berekening in verschillende vormen steeds per diagnosegroep uitgevoerd, omdat O, de HUI en s verschillen tussen de diagnosegroepen.

Door de laatste factor (de discontering) weg te laten uit bovenstaande som is overigens ook de levensverwachting van overlevenden van kinderkanker te berekenen.

## Waardering onderzoek

We nemen aan dat één jaar onderzoek leidt tot gemiddeld 5,3 extra overlevenden per jaar in de EU, het VK, de VS en Canada. Vermenigvuldigd met de berekende baten per overlevende resulteert dit in een waarde van circa €11 miljoen per jaar als gevolg van één jaar onderzoek.

Deze waarde wordt echter pas vanaf tien jaar na het onderzoek gerealiseerd en is aan discontering onderhevig. De verdisconteerde waarde van onderzoek is tegen 1,5% daarmee:

$$Waarde\ onderzoek = €11mln.* \sum_{j=10}^{\infty} \frac{1}{(1 + 0,015)^j} = €11mln.* 58 = €620mln.$$

Effectief worden de baten van onderzoek dus 58 jaren (volledig, zonder discontering) meegenomen.



Een andere manier om dit te bekijken is door te vragen tegen welke discontering de baten van onderzoek precies op zouden wegen tegen de investering. Voor de investering nemen we de €35 miljoen van de begroting 2020. De discontering  $d_*$  volgt vervolgens uit de vergelijking:

$$\sum_{j=10}^{\infty} \frac{1}{(1 + d_*)^j} = \frac{35}{11} = 3,3$$

Hieruit volgt een disconteringsvoet van 11% per jaar. Dit is sterk afhankelijk van de termijn tussen onderzoek en implementatie (de veronderstelde 10 jaar). Effectief worden op deze manier dus 3,3 volledige jaren meegenomen om de waarde van onderzoek te berekenen.

## Bijlage C Verantwoording

Het onderzoek is uitgevoerd door SiRM in opdracht van het Prinses Máxima Centrum (het Máxima).

Voor informatie over de geleverde zorg en het kinderoncologisch onderzoek is gebruik gemaakt van diverse wetenschappelijke bronnen (zie Bibliografie), openbare data en input van medewerkers van het Máxima (Tabel 3).

Naam	Expertise
Henrike Karim-Kos	Ontwikkeling van overlevingscijfers
Jan Lieverst	Cijfers SKION
Laurens van der Flier	Onderzoek in het Máxima
Leontien Kremer	Late effecten
Martha Grootenhuis	Begeleiding en psychosociale zorg (behandeling en onderzoek)
Rob Pieters	Behandeling en onderzoek kinderoncologie
Wout-Jan Willemsen en Bas den Heijer	Uitgaven kinderoncologie

Tabel 3 Overzicht medewerkers Máxima die input hebben geleverd voor dit rapport.

De zorg-economische methoden zijn gedurende het onderzoek getoetst met een klankbordgroep van gezondheidseconomen (Tabel 4). Zij fungeerden enkel als klankbord, alle verantwoordelijkheid voor de gebruikte methoden en getrokken conclusies in dit rapport ligt bij SiRM.

Naam	Organisatie
Carin Uyl – de Groot	Erasmus Universiteit Rotterdam
Marc Pomp	Zelfstandig adviseur gezondheidseconomie
Xander Koolman	Talma Instituut / VU Amsterdam

Tabel 4 Gezondheidseconomen zijn als klankbord gebruikt voor de in het rapport gehanteerde zorg-economische methoden.

# Bibliografie

ACS, A. C. S., 2020. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/key-statistics.html>. [Online].

Armenian, S. & Robison, L., 2014. Childhood Cancer Survivorship: An Update on Evolving Paradigms for Understanding Pathogenesis and Screening for Therapy-Related Late Effects.

Bhatia, S. & al., 2012. Nonadherence to Oral Mercaptopurine and Risk of Relapse in Hispanic and Non-Hispanic White Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group.

Bhatia, S. & al., 2015. Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia A Children's Oncology Group Study.

Brivio, E. & al., 2020. A Phase I study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study).

Calandrini, C. & al., 2020. An organoid biobank for childhood kidney cancers that captures disease and tissue heterogeneity.

Dalen, E. C. v. & al., 2011. Should anthracyclines and dexrazoxane be used for children with cancer?.

de Bont, J. & al., 2004. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands.

De Rooij, J. & al., 2017. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes.

Den Boer, M. & al., 2009. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study.

Dorp, W. v. & al., 2016. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With th.

Dreesens, D., 2020. Rules for tools - knowledge translation tools in health care: a case of consilience.

Drost, J. & al., 2017. Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer.

Feijen, E. & al., 2018. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study.

Feijen, E. & al., 2019. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity.

- Feijen, E. & al., 2021, submitted. Clinical evaluation of late outcomes in Dutch childhood cancer survivors: methodology of the DCCSS LATER study part 2.
- Geenen, M. M. & al., 2007. Medical Assessment of Adverse Health Outcomes in Long-term Survivors of Childhood Cancer.
- Glaser, A. & al., 1999. Applicability of the Health Utilities Index to a Population of Childhood Survivors of Central Nervous System Tumours in the U.K..
- Grant, J. & Buxton, M., 2018. Economic returns to medical research funding.
- Green, D. & al., 2009. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study.
- Green, D. & al., 2019. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.
- Grolleman, J. & al., 2019. Mutational Signature Analysis Reveals NTHL1 Deficiency to Cause a Multi-tumor Phenotype.
- Gurney, J. & al., 2003. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study.
- Henderson, T. & al., 2013. Secondary Gastrointestinal Malignancies in Childhood Cancer Survivors: a Cohort Study.
- Hollink, I. & al., 2011. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern.
- IGHG, I. G. H. G., 2020. [www.ighg.org](http://www.ighg.org). [Online].
- Kilsdonk, E. & al., 2021, to be published. Late mortality in childhood cancer survivors according to pediatric cancer diagnosis and treatment era in the Dutch LATER cohort.
- Kloos, R. & al., 2020. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.
- Knops, R. & al, 2013. The volume effect in pediatric oncology.
- Kremer, L. C. & Caron, H. N., 2004. Anthracycline cardiotoxicity in children.
- Loeffen, E. A. H. & al., 2019. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors.
- Michel, G. & al., 2020. Psychological Outcomes, Health-Related Quality of Life, and Neurocognitive Functioning in Survivors of Childhood Cancer and Their Parents.
- Mulder, R. L., 2021. Fertility preservation for female childhood, adolescent, and young adult patients with cancer.
- Mulder, R. L. & al., 2021. Communication and ethical considerations for fertility preservation for childhood, adolescent, and young adult patients with cancer.

- Mulder, R. L. & al., 2021. Fertility preservation for male childhood, adolescent and young adult patients with cancer.
- Nathan, P. & al., 2018. Financial Hardship and the Economic Effect of Childhood.
- Pieters, R. & al., 2007. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial.
- Pieters, R. & al., 2008. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase 2 clinical trial.
- Pieters, R. & al., 2016. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group.
- Pritchard-Jones, K. & al., 2011. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade.
- Reedijk, A., 2020. Progress against childhood and young adolescent cancer in the Netherlands since 1990.
- Reedijk, A. & al., 2020. Progress against childhood and adolescent acute lymphoblastic leukaemia in the Netherlands, 1990–2015.
- Roddy, E. & Mueller, S., 2015. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors.
- SiRM, 2020. Concentratie van complexe ingrepen kan meer dan 200 sterftegevallen per jaar vermijden.
- Streefkerk, N. & al., 2021, to be published. The cumulative burden of symptomatic outcomes in long-term childhood cancer survivors and implications for survivorship care: a Dutch LATER study.
- Suh, E. & al., 2020. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from Childhood Cancer Survivor Study.
- Tarride, J. & al., 2010. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations.
- Teepen, J. C. & al., 2021, submitted. Methodology and characteristics of the Dutch Childhood Cancer Survivor Study LATER cohort part 1: questionnaire & linkage studies.
- Triple-A, D. A., 2019. Onderzoek voor Prinses Máxima Centrum.
- Van Arendonk, K. & Chung, D., 2019. Neuroblastoma: Tumor Biology and Its Implications for Staging and Treatment.
- Ward, Z. & al., 2019. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis.

Zorginstituut-Nederland, 2015. Kosteneffectiviteit in de praktijk.

Zorginstituut-Nederland, 2016. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg.