

> TNO rapport voor
RIVM

Kosteneffectiviteits- en kostenbatenanalyse (KEA/KBA) voor het screenen op SCID binnen de Nederlandse hielprikscreening

TNO innovation
for life

20 april 2017 >

Kosteneffectiviteits- en kostenbatenanalyse (KEA/KBA) voor het screenen op SCID binnen de Nederlandse hielprikscreening

Rapport voor: RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek

Datum 20 april 2017

Auteurs Kitty van der Ploeg (TNO)
Elske van den Akker-van Marle (LUMC)

met medewerking van:
Robbert Bredius (LUMC)
Frank Staal (LUMC)
Mirjam van den Burg (ErasmusMC)
Paul Verkerk (TNO)

Projectnummer 060.25472

Rapportnummer R10422

Contact TNO Kitty van der Ploeg
Telefoon 088-8666269
E-mail Kitty.vanderPloeg@tno.nl

Gezond Leven
Schipholweg 77-89
2316 ZL LEIDEN
Postbus 3005
2301 DA LEIDEN
www.tno.nl

T 088 866 61 00
infodesk@tno.nl

Inhoudsopgave

1	Inleiding	1
2	Methode	2
2.1	Algemeen	2
2.2	Modeldefinitie	2
2.3	Kwantificering van de modelparameters.....	3
2.4	Modelberekeningen inclusief sensitiviteitsanalyses.....	4
3	Resultaten	5
3.1	Kosten(effectiviteits/baten)-analyses uit de literatuur	5
3.2	Modeldefinitie	6
3.3	Modelparameters	7
3.3.1	Epidemiologische parameters.....	7
3.3.2	Screeningsparameters.....	7
3.3.3	Kostenparameters.....	8
3.4	Modeluitkomsten	12
3.4.1	Basisanalyse	12
3.4.2	Univariate sensitiviteitsanalyses	14
3.4.3	Multivariate sensitiviteitsanalyse.....	16
4	Discussie	17
4.1	Modeluitkomsten	17
4.2	Vergelijking met andere kosten(effectiviteits/baten)-analyses van neonatale screening op SCID	17
4.3	Voor- en nadelen van screening op SCID	18
4.4	Implementatiekosten	19
4.5	Conclusie.....	19
5	Referenties	21
Bijlage 1	Samenstelling van het expert panel.....	24

1 Inleiding

De minister van VWS is voornemens om de neonatale hielprikscreening met veertien aandoeningen uit te breiden, waaronder severe combined immunodeficiency (SCID). Deze aandoening leidt vaak al kort na geboorte tot ernstige infecties en overlijden op jonge leeftijd. Vroegtijdige ontdekking via screening, gevolgd door behandeling (meestal stamceltransplantatie) voordat infecties optreden vergroot de overlevingskansen sterk. Dit is de reden dat screening op SCID in diverse landen is opgenomen in het hielprikprogramma. De minister van VWS heeft het RIVM opdracht gegeven om zorg te dragen voor een uitvoeringstoets naar de haalbaarheid van implementatie van de veertien aandoeningen in de neonatale hielprikscreening (NHS) en de randvoorwaarden waarbinnen uitbreiding kan plaatsvinden. Omdat de screeningstest voor SCID gecompliceerder en duurder is dan de testmethoden voor de andere aandoeningen, en SCID bovendien een zeldzame aandoening is, heeft zij het RIVM ook gevraagd een kostenbatenanalyse (KBA) en een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) op te leveren voor de implementatie van deze aandoening in de hielprikscreening. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM heeft na aanbesteding deze opdracht aan TNO en LUMC gegeven.

2 Methode

2.1 Algemeen

De economische evaluatie van screening op severe combined immunodeficiency (SCID) is vanuit het gezondheidszorgperspectief verricht. De tijdshorizon van de economische evaluatie is levenslang, en kosten en effecten na het eerste jaar zijn verdisconteerd met een disconteringsvoet van 4% voor de kosten en 1,5% voor de effecten, in overeenstemming met de Nederlandse richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (Zorginstituut Nederland, 2015). Het prijsniveau van 2016 is gebruikt.

De economische evaluatie betreft zowel een kostenbatenanalyse (KBA) als een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA). In de economische evaluatie zijn de extra kosten van screening op SCID ten opzichte van een situatie zonder screening op SCID vergeleken met de effecten/baten van screening op SCID (marginale analyse). De primaire uitkomstmaten zijn de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER of KER) in de KEA en de baten-kosten ratio in de KBA. De kosten in de KEA betreffen de extra kosten van screening op SCID en het verschil in diagnostiek en behandelkosten in een situatie met en zonder deze screening. De effecten van de KEA betreffen kwaliteits-gecorrigeerde levensjaren (QALYs). De baten van de KBA betreffen de monetaire waarde van voorkomen sterfgevallen door screening, ook wel de waarde van een 'statistisch' mensenleven (value of statistical life (VOSL)) genoemd, en de reductie in behandelkosten ten gevolge van screening. De kosten van de KBA betreffen de kosten van screening op SCID en extra diagnostiek.

Nevenbevindingen

Met de bestaande screeningstest worden niet alleen verschillende vormen van SCID opgespoord, maar ook andere vormen van T-cel lymfopenieën (non-SCID). Sommige van deze nevenbevindingen zijn onbehandelbaar, terwijl anderen, zoals het "complete DiGeorge syndrome" wel deels behandelbaar zijn. Daarnaast worden kinderen gevonden die weinig T-cellen hebben als gevolg van andere aandoeningen, zoals bijvoorbeeld bij diverse syndromen met T-cel-lymfopenieën (CHARGE syndroom, Dock8, Down syndroom, ataxia-telangiectasia, etc), gastro-intestinale malformaties, zeer vroeggeborenen en bij "small for gestational age". Het opsporen van deze nevenbevindingen heeft gevolgen voor de kosten van het screeningsprogramma, bijvoorbeeld omdat aanvullende diagnostiek noodzakelijk is, en voor de effectiviteit en baten ervan, bijvoorbeeld vanwege betere kwaliteit van leven door vroegtijdiger behandeling. Daarom dienen in een economische evaluatie alle gevolgen van een interventie te worden meegenomen, en niet alleen de gevolgen voor de doelgroep van de screening, in dit geval kinderen met SCID. Alleen op deze manier kan er immers een weloverwogen beslissing genomen worden. Alle nevenbevindingen zullen dus in de KBA/KEA worden opgenomen.

2.2 Modeldefinitie

Als eerste stap is het rekenmodel ontwikkeld. Hiertoe is gestart met een literatuurreview naar kosten(effectiviteit/baten)-analyses om na te gaan of hiervoor modellen gebruikt waren, en zo ja, wat voor modellen. Er is gezocht in Pubmed en via Google Scholar.

Zoekstrategie Pubmed (23 hits, november 2016):

("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost"[All fields] OR "Costs"[All fields]) AND ("Severe Combined Immunodeficiency/prevention and control"[MAJR] OR "severe combined immunodeficiency"[All fields] OR "Lymphopenia/economics"[MeSH Terms] OR "T-cell lymphopenia"[All fields]) AND ("Infant, Newborn"[MeSH Terms] OR "Neonatal Screening/economics"[MeSH Terms] OR "newborn" [All fields] OR "neonatal" [All fields])

Zoekstrategie Google Scholar (3 extra documenten, november 2016)

"Cost" AND ("Severe Combined Immunodeficiency" OR "T-cell lymphopenia") AND ("newborn" OR "neonatal")

Op basis van de abstracts zijn zes artikelen compleet gelezen. De modellen van Ding et al (2016) en McGhee et al (2005) zijn, samen met het model dat wij eerder hebben gebruikt voor de evaluatie van de kosteneffectiviteit van screening op cystische fibrose (Van der Ploeg et al 2015, Van den Akker et al 2006), geschikt als basis voor het SCID-model. Het model van Ding et al was opvraagbaar als excel-rekenmodel. Dit model is opgevraagd, gecontroleerd en verder uitgebreid en aangepast voor de Nederlandse situatie. In het model zijn parameters met betrekking tot de epidemiologie, screening en kosten opgenomen.

De experts op het gebied van SCID en neonatale screening uit ons projectteam (Robbert Bredius, Frank Staal, Paul Verkerk) en Mirjam van der Burg (ErasmusMC) hebben input geleverd voor de verdere modeldefinitie. Er is een pilotonderzoek voor screening op SCID in Nederland in voorbereiding: we hebben het concept-processchema ontvangen. Hierop is het screeningsgedeelte van het model gebaseerd.

2.3 Kwantificering van de modelparameters

Om met het model te kunnen rekenen zijn de parameters gekwantificeerd. Hiervoor is een literatuurstudie gedaan om de kansen op de verschillende screeningsuitslagen, epidemiologische parameters zoals incidentie van SCID en kans op overleving na transplantatie, de duur en waarderingen van de gezondheidstoestanden en kosten van screening en behandeling in het rekenmodel te kwantificeren. Waar de literatuur geen uitsluitel gaf over de kwantificering van modelparameters voor de Nederlandse situatie, is deze informatie aangevuld met expert opinions. Voor deze expert opinions zijn experts van ons team en vanuit de adviesgroep (RIVM-CvB, RIVM-GZB, RIVM-IDS, Werkgroep Immun Deficiënties (WID), onderzoekers pilotstudie SCID) en anderen gevraagd hun inschatting te geven over de waarde van de modelparameters voor de Nederlandse situatie. In bijlage 1 is de samenstelling van het expert panel beschreven.

Wanneer er onzekerheid bestond over de waarde van een modelparameter, zijn ook een minimum- en maximum-waarde gedefinieerd. Deze worden gebruikt in een sensitiviteitsanalyse, waaruit blijkt hoe sterk de invloed is van de onzekerheid op de uitkomsten.

Op basis van de verzamelde informatie is een voorstel gedaan voor de basisschattingen van de parameterwaarden, en de range voor de sensitiviteitsanalyse. Deze zijn voorgelegd aan de opdrachtgever en de adviesgroep ("face validity"), en hun commentaar is verwerkt.

Kwaliteit van leven

Om de kosteneffectiviteit van interventies in de gezondheidszorg voor verschillende aandoeningen te kunnen vergelijken is het wenselijk om de opbrengst van een (screenings)-

programma uit te drukken in quality adjusted life years (QALYs). Eén QALY wordt gedefinieerd als een jaar in perfecte gezondheid, maar bijvoorbeeld ook twee jaar in een verminderde gezondheidstoestand met een utiliteit van 0,5 telt als één QALY. In de literatuur hebben we geen onderzoek gevonden naar de kwaliteit van leven ofwel de utiliteiten bij SCID-patiënten. In een modelstudie (Chan et al, 2011a) zijn de utiliteiten van andere aandoeningen zoals cystische fibrose en sikkelcelanemie met elkaar gemiddeld om tot een utiliteit voor SCID na beenmergtransplantatie te komen. We hebben de mogelijkheid onderzocht om een kwaliteit van leven onderzoek uit te voeren bij SCID-patiënten die nu nog leven. Hoewel het onderzoek niet-WMO-plichtig bleek, werd de Nederlandse patiëntengroep te klein geacht om betrouwbare conclusies te kunnen trekken uit een kwaliteit van leven-vragenlijst (EQ5D-5L). Internationale samenwerking was niet haalbaar binnen het tijdsbestek van deze opdracht. Daarom is de inschatting van de kwaliteit van leven gebaseerd op expert opinion.

2.4 Modelberekeningen inclusief sensitiviteitsanalyses

Op basis van het geformuleerde model en de basisschattingen voor de modelparameters zijn de kosten en effecten/baten van SCID-screening in Nederland bepaald. De situatie met screening is vergeleken met de situatie zonder screening voor een jaarcohort van 170.000 kinderen (statline.cbs.nl). De bevindingen zijn in de programmacommissie neonatale hielprikscreening van 23 maart 2017 gepresenteerd.

Er zijn ook sensitiviteitsanalyses uitgevoerd waarin parameters waarover onzekerheid bestaat, worden gevarieerd. De sensitiviteitsanalyses betreffen zowel univariate analyses waarin parameters afzonderlijk worden gevarieerd tussen de laagste en hoogste verkregen waarde, als multivariate analyses waarin meerdere parameters tegelijkertijd worden gevarieerd. De resultaten van de univariate sensitiviteitsanalyse zijn gepresenteerd in een Tornado-diagram. Op deze manier kan worden nagegaan wat de invloed van de onzekerheid rond deze parameters is op de uitkomsten van de KBA/KEA. In de multivariate sensitiviteitsanalyse is een zogenaamde best en worst case analyse verricht, waarin respectievelijk de meest gunstige en ongunstige parameterwaarden zijn gebruikt om een inschatting te krijgen in de meest gunstige en meest ongunstige KBA- en KEA-uitkomsten voor screening met SCID in vergelijking met een situatie zonder screening voor SCID.

Zoals in het bovenstaande beschreven zijn dus alle modelparameters waarover onzekerheid bestaat in de sensitiviteitsanalyse meegenomen. Ook zijn in een additionele sensitiviteitsanalyse de kosten van ziekteverzuim van SCID-patiënten als proxy voor de kosten buiten de gezondheidszorg meegenomen, zodat een inschatting van de maatschappelijke kosten wordt verkregen. Hiermee is de KBA/KEA ook vanuit het maatschappelijk perspectief verricht, zoals vereist in de richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (Zorginstituut Nederland, 2015).

3 Resultaten

3.1 Kosten(effectiviteits/baten)-analyses uit de literatuur

De kosten(effectiviteits/baten)-analyses gevonden in de literatuur zijn gepresenteerd in tabel 1. De uitkomsten zijn omgerekend naar euro's (waarde in 2016). Drie van de artikelen (Modell et al, 2014; Clément et al, 2015; Kubiak et al, 2014) hebben alleen een kosten- of tarieven-analyse uitgevoerd, en hebben niet of nauwelijks gebruik gemaakt van een beslismodel. Chan et al (2011a) hebben een Markov-model geconstrueerd om de kosteneffectiviteit van SCID-screening te bepalen. Ding et al (2016) en McGhee et al (2005) hebben beiden een deterministisch model in de vorm van een beslisboom gebruikt. McGhee et al (2005) onderbouwen dit als volgt: "Markov models were not believed to be necessary because these are used to model processes in which outcomes occur stochastically over time, whereas the outcome for children with SCID can be adequately represented in a more deterministic model". Wij sluiten ons daarbij aan.

Tabel 1. Overzicht kosten(effectiviteits/baten) analyses van neonatale screening op SCID

Studie	KA/KEA/ KUA/KBA*	Perspectief	Tijdshorizon	Disconterings- percentage	Screenings- methode	Uitkomsten (€2016) [#]
McGhee et al, 2005	KUA	gezondheidszorg	levenslang	kosten en effecten 3%	not specified	\$53.560 (= €67.290)/QALY (US\$ 2000)
Chan et al, 2011a	KUA	maatschappelijk	70 jaar	kosten en effecten 3%	TREC	\$27.907 (= €31.930)/QALY (US\$ 2003)
Modell et al, 2014	KA	gezondheidszorg	5 jaar (?)	-	TREC	Kosten per 100.000 pasgeborenen (US\$, 2014 [¶]) - screening \$1.385.000 (= €1.302.000) - zonder screening \$6.000.000 (= €5.692.000)
Kubiak et al, 2014	KA	gezondheidszorg (tarieven)	180 dagen na transplantatie	-	TREC	Tarieven (US\$ 2014 [¶]) - \$1,43 (= €1,36) miljoen late behandeling per kind - \$365.785 (= €347.020) vroege behandeling per kind
Clement et al, 2015	KA	gezondheidszorg	1 jaar na transplantatie	-	TREC	Kosten screening € 4,69-6,79 (=€4,90-7,09) Kosten behandeling - Vroeg €86.179 (=€90.020) - Laat €195.776 (=€204.501) (€ 2012)
Ding et al, 2016	KEA/KBA	gezondheidszorg	levenslang	kosten en effecten 3%	TREC	\$35.311 (=€34.672) per gewonnen levensjaar (US\$ 2012) Baten-kosten ratio 5.31

* KA= Kostenanalyse; KEA= kosteneffectiviteitsanalyse; KUA= kosten-utiliteitsanalyse (KEA met als uitkomstmaat QALY); KBA= kosten-batenanalyse (kosten én baten in geld uitgedrukt)

[#] In de oorspronkelijke studies zijn diverse munteenheden gebruikt en zijn de prijzen in verschillende jaren berekend. Deze originele resultaten zijn als eerste genoemd, met tussen haakjes de gebruikte munteenheid en jaartal. De bedragen zijn omgerekend naar euro's van het prijspeil 2016 (in schuinschrift) om vergelijking mogelijk te maken.

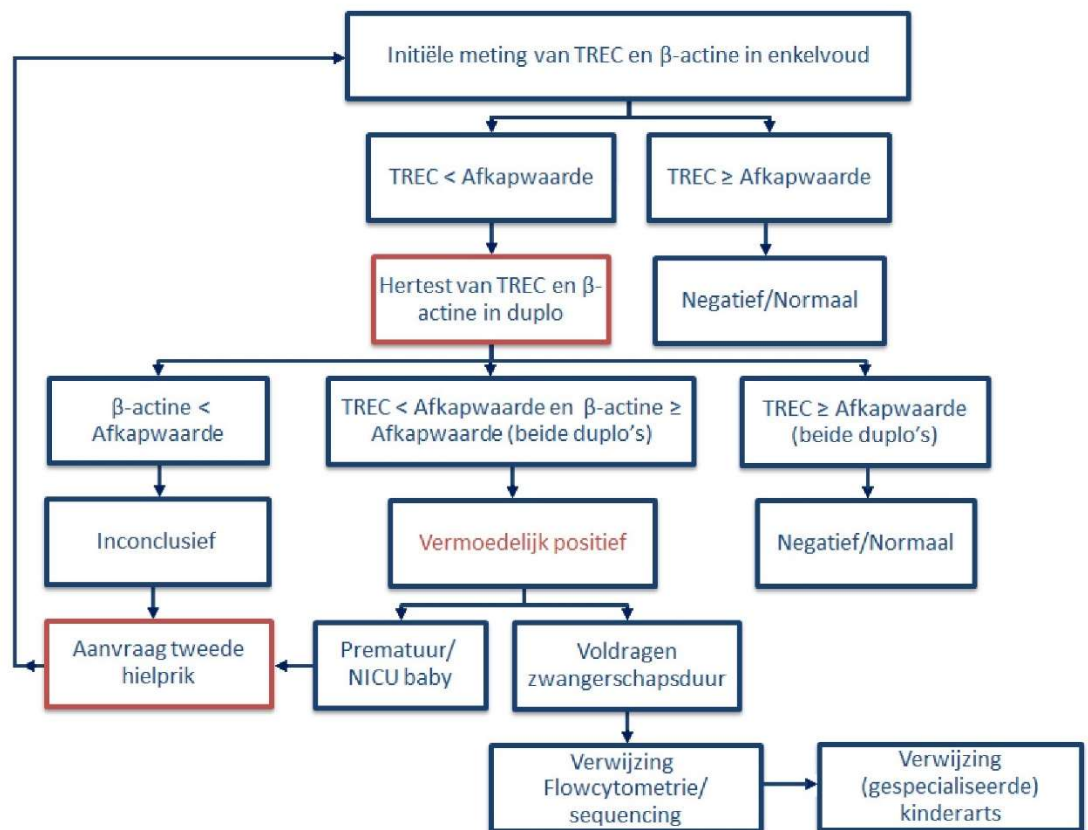
[¶] jaartal niet bekend, dus jaar van publicatie gebruikt

3.2 Modeldefinitie

De hierboven gepresenteerde modellen van Ding et al (2016) en McGhee et al (2005) vormen, samen met het model dat wij eerder hebben gebruikt voor de evaluatie van de kosten-effectiviteit van screening op cystische fibrose (Van der Ploeg et al 2015, Van den Akker et al 2006), de basis voor het SCID-model.

Het aangeleverde rekenmodel van Ding et al (2016) kreeg een uitbreiding zodat de effectiviteit van de screening niet alleen in gewonnen levensjaren, maar ook in QALY's kon worden uitgedrukt. Verder is de tijdshorizon voor de berekeningen naar levenslang verlengd, en is het model aangepast aan de plannen voor een pilotstudie in Nederland (figuur 1, Blom et al, 2017a, submitted).

In de pilotstudie wordt de TREC-test gebruikt. Deze test meet het aantal T-cel receptor excisie cirkels (TRECs), dit is een DNA-bijproduct na normale T-celvorming. Bij kinderen met SCID worden geen of nauwelijks T-cellen en dus ook nauwelijks TRECs gevormd. Bij een eerste meting op het hielprikbloed vindt een hertest in tweevoud (duplo) plaats als de TREC-waarde kleiner is dan de afkapwaarde. Als ook bij de hertest de TREC-waarde onder de afkapwaarde liggen, terwijl een controlestukje DNA (β -actine) wel aanwezig is, is uitslag vermoedelijk positief. Kinderen worden dan verder gediagnosticeerd bij een specialist en er worden diagnostische testen (flowcytometrie en sequencing) verricht. Als de kinderen echter prematuur zijn wordt eerst nog een tweede hielprik verricht. Ook als de hoeveelheid β -actine in het bloed laag is wordt een tweede hielprik aangevraagd. Deze twee redenen voor een tweede hielprik zijn in het model samengenomen. Als het aantal TRECs per microliter bloed boven de afkapwaarde is, is de uitslag negatief/ normaal en zijn er geen vervolgstappen.



Figuur 1. Flowschema met het screenings- en diagnostisch proces van SCID-screening (Blom et al, 2017a, submitted).

In het model zijn parameters met betrekking tot de epidemiologie, screening en kosten opgenomen. Deze worden hieronder beschreven.

3.3 Modelparameters

De waarde van de modelparameters zijn gebaseerd op literatuuronderzoek en expert opinion. In tabel 2 staan de basiswaarden, de meest waarschijnlijke waarden, met de bronvermelding. Omdat er meestal geen zekerheid is over de precieze waarde zijn er ook een minimum- en maximumwaarde aangegeven. Deze worden gebruikt in een sensitiviteitsanalyse (zie 2.4).

3.3.1 *Epidemiologische parameters*

In het model is naast de incidentie van SCID en non-SCID ook opgenomen dat ook zonder screening al een deel van de SCID-patiënten vroeg ontdekt wordt, omdat al bekend is dat SCID in de familie voor komt. Verder kunnen kinderen al komen te overlijden voor de behandeling, maar ook kort na behandeling overlijdt een deel van de kinderen. De kansen op overleving van SCID-patiënten voor of na behandeling zijn apart geschat voor vroege ontdekking (hogere kansen) of late ontdekking (lagere kansen). De in de literatuur gevonden waarden voor de overlevingskansen geven bij doorvermenigvuldiging een basiskans tot overleven van 86% bij vroege ontdekking (94%*92%) en 54% bij late ontdekking (78%*69%). Als behandeling is alleen stamceltransplantatie meegenomen, want gentherapie wordt in Nederland nog niet verricht en het komt zelden voor dat een kind hiervoor naar het buitenland wordt verwezen. De uitkomst qua gezondheid na transplantatie kan verschillen. In samenspraak met een expert zijn er drie groepen gedefinieerd: een goede uitkomst waarbij gemiddeld een leeftijd van 65 jaar bereikt wordt in goede kwaliteit van leven (utiliteit 0,95), een matige uitkomst waarbij gemiddeld een leeftijd van 40 jaar bereikt wordt in matige kwaliteit van leven (utiliteit 0,75) en een slechte uitkomst waarbij gemiddeld een leeftijd van 25 jaar bereikt wordt in nog mindere kwaliteit van leven (utiliteit 0,5). De inschatting is dat bij vroege ontdekking een relatief groter deel van de SCID-patiënten een betere uitkomst van de behandeling heeft (80% goed, 15% matig en 5% slecht) dan laat ontdekte patiënten (50% goed, 30% matig en 20% slecht).

3.3.2 *Screeningsparameters*

Het percentage kinderen dat een hertest op hetzelfde hielprikkaartje nodig heeft is uiteraard afhankelijk van de keuze van de afkapwaarde voor de TREC-test. In een retrospectief onderzoek in Nederland is de relatie tussen afkapwaarde en percentage met hertest onderzocht op basis van 1295 hielprikkaartjes (Blom et al, 2017b, submitted). Bij een afkapwaarde van <25 TREC/ μ l had 0,39% een hertest nodig (5 kaartjes). Een zeer vergelijkbaar percentage werd gevonden in de UK: Adams et al (2014) vonden 0,35% in een studie van meer dan 5.000 kaartjes. In de literatuur hebben we geen enkele studie gevonden waarbij kinderen met SCID 25 of meer TREC/ μ l hadden, dus dit lijkt een veilige afkapwaarde te zijn. Mogelijk kan de afkapwaarde nog verlaagd worden: bij een afkapwaarde van <20 was het percentage 0,07% (Blom, één kaartje, dus onzeker) en 0,20% (Adams et al, 2014). De keuze voor de basiswaarde (0,39%) is daarmee een conservatieve keuze.

In sommige andere landen wordt al op SCID gescreend. Het percentage kinderen dat een tweede hielprik nodig heeft varieert van 0,08%-0,41% (referenties in de tabel).

Van der Spek et al (2015) hebben voor 16 studies waarin de TREC-test is gebruikt het percentage kinderen uit de totale populatie dat verwezen wordt voor diagnostiek samengevat. Dit varieert tussen 0,01-0,14%. De gebruikte afkapwaarden in de meegenomen studies

varieert ook, maar een duidelijk verband tussen afkapwaarde voor de TREC-test en het percentage verwijzingen is niet zichtbaar.

Van der Spek et al (2015) en Kwan et al (2014) rapporteren o.b.v. andere studies dat de sensitiviteit bij een afkapwaarde van <25 TREC/ μ l 100% is: er zijn geen SCID-patiënten in eerste instantie gemist maar later toch ontdekt. Wel worden er afhankelijk van de gekozen afkapwaarde kinderen met non-SCID gemist, maar omdat nog niet duidelijk is in hoeverre vroegtijdige opsporing bij hen meer voordeel dan nadeel geeft vormen zij niet de doelgroep van de screening (alleen bijvangst). De kinderen met non-SCID die wel worden gediagnosticeerd zijn vanwege de onzekerheid over de voordelen niet opgenomen in de effectiviteits/baten-uitkomsten, maar hun kosten zijn wel meegeteld. Omdat deze kosten afhangen van de vorm van non-SCID, is een onderverdeling naar drie varianten van non-SCID opgenomen in het model (transient, idiopathisch en anders).

3.3.3 Kostenparameters

Als kosten voor de eerste screeningstest op SCID zijn alleen de extra kosten van het testen op SCID opgenomen in het model, maar niet de kosten van bloedafname en logistiek van de hieprikkartjes. De hieprikkartjes worden immers al uitgevoerd. Een inschatting van de kosten van de TREC-test is globaal €4 per test, plus €0,36 analytische ondersteuning, plus €0,35 aan kosten voor onderhoud en afschrijving van de apparatuur, dus in totaal €4,71 (expert opinion). De kosten zijn lastig in te schatten, dus in de sensitiviteitsanalyse wordt een range van €3,50 tot €5,50 gebruikt. De kosten van een hertest in duplo op hetzelfde hieprikkartje zijn het dubbele hiervan, maar bij de kosten voor een tweede hieprikkartje (€29,01) zijn ook de afname- en logistieke kosten meegenomen.

De diagnostiek voor de kinderen die na de screening worden doorverwezen zal naar verwachting bestaan uit een bezoek aan de kinderarts (€102) en de kosten van flowcytometrie inclusief een poliklinisch consult (€396+€102). Daarnaast is aangenomen dat voor 2/3 van de kinderen een tweede flowcytometrie nodig is en tot slot voor 1/3 van de kinderen genetische screening (€2000, expert opinion). In de situatie zonder screening zijn de kosten voor diagnostiek, bestaande uit een bezoek aan de kinderarts, 2 keer flowcytometrie en een genetische test, ook meegenomen voor kinderen met SCID, omdat de verwachting is dat deze kinderen vroeg of laat in het ziekenhuis komen en deze diagnostiek zullen krijgen. Ook voor de kinderen met non-SCID is aangenomen dat zij deze diagnostische kosten zullen hebben. Daarnaast zal in een situatie zonder screening ook af en toe de verdenking bestaan van SCID bij kinderen die dit na verdere diagnostiek niet blijken te hebben. We hebben aangenomen dat voor elk kind met SCID het tienvoudige aantal kinderen zonder SCID met behulp van flowcytometrie zal worden getest. In een situatie met screening, wordt verwacht dat dit ook zal gebeuren, maar wel met de helft gereduceerd (dus 5 kinderen zonder SCID zullen worden getest met flowcytometrie per kind ontdekt met SCID).

De kosten van transplantatie zijn onderzocht in Frankrijk (Clement et al, 2015). Transplantatie na de leeftijd van 3 maanden gaf veel hogere kosten (€205.000) dan transplantatie voor de leeftijd van 3 maanden (€90.000), omdat de laat getransplanteerde patiënten vaak actieve infecties hadden die bijdroegen aan de hoge kosten. Omdat in Nederland deze kosten niet zijn onderzocht zijn we uitgegaan van de Franse resultaten, maar hebben we een ruime onzekerheid in de sensitiviteitsanalyse meegenomen.

Voor de kosten van non-SCID is onderscheid gemaakt naar de vorm van non-SCID. Voor tijdelijke ofwel transient non-SCID zijn de kosten van 4 keer flowcytometrie, 2 keer CBC (bloedonderzoek), 5 poliklinische bezoeken aan de immunoloog en 1 keer antibiotica-profylaxe meegeteld (in totaal €2.200), terwijl voor de idiopathische en andere vormen van non-SCID de kosten van 12 keer flowcytometrie, 2 keer CBC, 13 poliklinische bezoeken en 1 keer antibiotica-profylaxe zijn genomen (in totaal €6.200). In de basisanalyse gaan we er vanuit dat al deze kinderen ook in een situatie zonder screening worden gevonden en deze

kosten ook zullen hebben. Als contrast wordt in de sensitiviteitsanalyse aangenomen dat de kinderen met non-SCID niet worden ontdekt in een situatie zonder screening en worden dus geen kosten voor diagnostiek en behandeling meegenomen.

De kosten van behandeling bij een kind met SCID dat overlijdt voor transplantatie zijn bij Ding et al (2016) drie keer zo hoog als de kosten van transplantatie bij vroege ontdekking. Na raadpleging van experts lijkt dit wat hoog. We zijn uitgegaan van anderhalf keer de kosten van transplantatie bij vroege ontdekking (€135.000).

In het model zijn ook de jaarlijkse kosten van behandeling van de SCID-patiënten gedurende de rest van hun leven meegenomen. Voor de patiënten met een goede uitkomst na transplantatie is hiervoor verondersteld dat zij eens per vijf jaar de immunoloog bezoeken (€102) en laboratoriumonderzoek (€26) krijgen, en patiënten met een matige uitkomst na transplantatie eens per drie jaar. Bij patiënten met een slechte uitkomst zijn de kosten van jaarlijks bezoek aan de immunoloog en laboratoriumonderzoek meegenomen, en is bovendien verondersteld dat de helft van hen maandelijks IVIG-therapie krijgt (€ 1755 per maand, plus dagbehandeling (€279)).

Voor de SCID-patiënten met een matige en slechte uitkomst na transplantatie is aangenomen dat zij in de vijf jaren voor hun overlijden extra zorgkosten hebben door longlijden of maligniteiten. De kosten gedurende de laatste 5 jaar bedragen ruim €6.000 per jaar. Dit is berekend door de totale zorgkosten per jaar voor longlijden en maligniteiten (www.kostenvanziekten.nl; www.Volksgezondheidszorg.info) te delen door het aantal patiënten met deze aandoeningen.

Als kostenpost buiten de gezondheidszorg zijn de productiviteitsverliezen als gevolg van verzuim van betaald werk van de SCID-patiënten meegenomen. Bij de zogenaamde frictiekostenmethode wordt uitgegaan van het idee dat zieke werknemers bij langdurige afwezigheid vervangen kunnen worden, en productiviteitsverliezen alleen optreden in de periode dat er geen vervanger is (Zorginstituut Nederland, 2015). In het model is verondersteld dat er bij SCID-patiënten met een goede uitkomst na transplantatie geen extra verzuim is t.o.v. mensen zonder SCID. Bij de groep met een matige transplantatie-uitkomst is ingeschat dat 25% van hen werkt, en dat deze mensen 4 weken extra per jaar ziek zijn, en gemiddeld een werkweek van 30 uur hebben (expert opinion). Het uurloon (€35 na indexatie) is gebaseerd op de Kostenhandleiding (Zorginstituut Nederland, 2015). De jaarlijkse kosten in het werkzame leven zijn dan voor hen €4.208. Bij SCID-patiënten met een slechte uitkomst na transplantatie is aangenomen dat zij niet aan het arbeidsproces deelnemen, en dat daarom voor hen ook geen productiviteitsverlies in rekening hoeft te worden gebracht (frictiekostenmethode).

De hierboven genoemde modelparameters zijn nodig om de kosteneffectiviteit van het screenen op SCID te berekenen, uitgedrukt in euro's per gewonnen levensjaar of QALY. Voor het berekenen van een benefit-kosten ratio is het daarnaast nog nodig om een waarde aan een mensenleven toe te kennen, want voor elk voorkomen sterftegeval wordt deze waarde als baten van de screening meegenomen. Hiervoor hebben we de waarde genomen die De Wit et al (2016) aangeven: "De waarde van een statistisch leven op basis van de prijzen van 2015 is 3 miljoen euro (Koopmans, 2016b). Ook hier is in de sensitiviteitsanalyse een ruime marge genomen van een halvering en verdubbeling van deze waarde.

Tabel 2. Modelparameters en hun waarde in de basisanalyse en in de sensitiviteitsanalyse

Parameter	Waarde	Range voor sensitiviteits-analyse	Bron (baseline/ sensitiviteitsanalyse)
EPIDEMIOLOGISCHE PARAMETERS			
Incidentie van SCID	1,7/100.000 (=1/58.000 geboorten)	1,3-2,2/100.000 (= 1/46.000 - 1/80.000)	Kwan et al, 2014 (screening in USA) Screening in Taiwan (Chien et al, 2012; 1,9/100.000) valt binnen 95%- betrouwbaarheidsinterval (BI). Alleen bijzondere groepen (bijv. Navajo, Amish) vallen buiten de range. In Nederland zijn zonder screening in 15 jaar 43 SCID-patiënten gevonden: dit valt binnen de range (de Pagter et al, 2015)
% SCID-patiënten dat vroeg ontdekt wordt zonder neo- natale screening	20%	15 - 30%	Myers et al, Blood 2002; Chan K et al, 2011; Yee et al, 2008
Incidentie van non- SCID	7,1/100.000 (=1/14.000 geboorten)	6,1-12,2/100.000 (=1/8.200 - 1/16.400)	Kwan et al, JAMA 2014 Ondergrens: 95%-BI Kwan Bovengrens: Chien et al, 2012
% non-SCID patiën- ten dat gediagnosti- ceerd wordt zonder neonatale screening	100%	0%	Uitersten
Kans op overleving tot behandeling bij vroege ontdekking	94%	92 – 98%	Kwan et al, JAMA 2014 Ondergrens: eigen inschatting Bovengrens: Brown et al, 2011
Kans op overleving na behandeling bij vroege ontdekking	92%	90 – 98%	Kwan et al, JAMA 2014; Brown et al, 2011 Grenzen: eigen inschatting, 94-95% in an- dere studies uit US (Myers 2002; Buckley 2012; Pai 2014); Chan 2011b 100%
Kans op overleving tot behandeling bij late ontdekking SCID-patiënten	78%	65-80%	Ding 2016 (pers.comm. Puck) Ondergrens: Brown et al 2011, Pai ea 2014 Bovengrens: eigen inschatting
Kans op overleving na behandeling bij late ontdekking SCID-patiënten	69%	61-74%	Buckley 2011 Grenzen: US: 66-74% (Pai et al, 2014; Myers et al, 2002); UK: 61% (Brown et al, 2011)
Uitkomst na trans- plantatie (vroeg/laat)	Goed: 80% / 50% Matig: 15% / 30% Slecht: 5% / 20%	Goed: 70% / 50% Matig: 20% / 30% Slecht: 10% /20%	Expert opinion
Levensverwachting na transplantatie (afhankelijk van de uitkomst)	Goed: 65 jaar (ver- discont.: 40,8 jaar) Matig:40 jaar(30,3) Slecht:25jaar(21,4)		Expert opinion Goed: gemiddeld 65 jaar; Matig: gemiddeld 40 jaar; Slecht: gemiddeld 25 jaar
Utiliteit	Goed: 0,95 Matig: 0,75 Slecht: 0,5	0,75-1,0 0,5-0,95 0,3-0,7	Eigen inschattingen gebaseerd op McGhee et al, 2005 (zie groepen bij levensverwach- ting)
Aantal kinderen zonder SCID dat flowcytometrie (plus poliklinisch consult)	5 per kind met SCID in situatie met screening;		

Parameter	Waarde	Range voor sensitiviteitsanalyse	Bron (baseline/ sensitiviteitsanalyse)
krijgt wegens verdenking op SCID	10 per kind met SCID in situatie zonder screening		
SCREENINGSPARAMETERS			
% < afkapwaarde TREC bij 1 ^e screen, i.e. hertest op hetzelfde kaartje	0,39% bij <25 TREC/μl	0,1-0,6%	Nederland: Blom et al, 2017b; UK:Adams et al, 2014. Grenzen: eigen inschatting voor afkapwaarde van 25 TREC/μl
% 2 ^e hielprik	0,25%	0,08%-0,41%	O.b.v. Kwan 2013 (ondergrens), Verbsky 2012 (0,14%) , Vogel 2014 (0,27%), Chien 2012 (bovengrens)
% kinderen met flow cytometrie in totale gescreende populatie	0,08%	0,01-0,14%	Eigen inschatting, o.b.v. 16 studies met alleen TREC in Van der Spek et al, 2015 (diverse afkapwaarden, maar geen logisch verband). Grenzen: minimum en maximum in Van der Spek et al, 2015
Sensitiviteit gehele screeningsprogramma (SCID)	100%	99%	Van der Spek et al, 2015; Kwan et al, 2014 (rapporteren o.b.v. andere studies) Ondergrens: eigen inschatting
Sensitiviteit screeningsprogramma (non-SCID)	100%		Aanname: aantal kinderen met non-SCID zoals genoemd bij incidentie worden ontdekt via screening
Onderverdeling non-SCID naar % transient, % idiopathic en % other non-SCID	7,1% transient 2,9% idiopathic, 90,0% other non-SCID		Kwan et al, JAMA 2014 (tabel 5)
KOSTEN PARAMETERS (€2016)			
Kosten screeningstest (TREC binnen hielprik)	TREC: € 4,71 (€4,36 +apparatuur €0,35)	€ 3,50 – 5,50	Expert opinion
Kosten hertest (duplo)	TREC: € 9,42	€ 7-11	Expert opinion
Kosten van 2 ^e hielprik	€ 29,01 (afname-tarief 2017 €20,30 + porto €1,60 + processing €2,40 + TREC-test)		Expert opinion
Kosten diagnostiek bij verwezen kinderen	€ 1598 (kinderarts €102, flow-cytometrie (€498 incl. polikl. consult), herhaalde flowcytometrie bij 2/3 van screenpositieve kinderen, genetische testen à €2000 bij 1/3)		Tarientabel NZa 2017; ZIN 2015; expert opinion
Kosten diagnostiek in situatie zonder screening bij kinderen met SCID of non-SCID	€ 2600 per kind met SCID of non-SCID (kinderarts €102, flow-cytometrie (€498 incl		Tarientabel NZa 2017; ZIN 2015; expert opinion

Parameter	Waarde	Range voor sensitiviteitsanalyse	Bron (baseline/ sensitiviteitsanalyse)
	polikl. consult), genetische testen à €2000)		
Kosten transplantatie SCID bij vroege ontdekking	€ 90.000	€75.000-125.000	Clement et al, 2015; onder- en bovengrens eigen inschatting
Kosten transplantatie SCID bij late ontdekking	€ 205.000	€150.000-450.000	Clement et al, 2015; ondergrens eigen inschatting, bovengrens Buckley et al, 2012
Kosten behandeling non-SCID per type	Transient: € 2.200 Idiopathic: € 6.200 Overig: € 6.200	€1.500-3.000 €4.000-8.000 €4.000-8.000	Verrichtingen o.b.v. Ding et al 2016 & NL kostprijzen; onder- en bovengrens eigen inschatting
Kosten behandeling bij kind met SCID dat overlijdt voor transplantatie	€ 135.000	€75.000-225.000	Eigen inschatting: 1,5 keer kosten van transplantatie bij vroege ontdekking; onder- en bovengrens eigen inschatting
Kosten behandeling gedurende rest van leven (per jaar)	Goed: € 26 Matig: € 43 Slecht: € 12.332		Expert opinion: Goed: 5-jaarlijks immunoloog+lab Matig: 3-jaarlijks immunoloog+lab Slecht: jaarlijks imm+lab & 50% IVIG
Kosten einde van leven (per jaar, gedurende laatste 5 jaar)	Goed: € 0 Matig of slecht: € 6.314 i.v.m. longlijden/malign.		Expert opinion; www.kostenvanziekten.nl ; www.volksgezondheidszorg.info
Productiviteitskosten (extra ziekteverzuim door SCID in vergelijking met algemene populatie)	Goed: € 0 Matig: €4.208x25% Slecht: € 0		Expert opinion: Goed: geen extra ziekteverzuim Matig: 25% werkt, verzuim 4 weken à 30 uur per jaar Slecht: nooit aan het werk
Waarde van een statistisch leven	€ 3,0 miljoen	€ 1,5 – 6,0	2015€, De Wit et al, 2016

3.4 Modeluitkomsten

3.4.1 Basisanalyse

De verwachting met de geschetste modelaannamen is dat er bij 170.000 nieuwgeborenen per jaar, gemiddeld 2,93 kinderen met SCID geboren zullen worden. Deze zullen allen vroeg worden ontdekt met screening op SCID. In een situatie zonder screening zullen gemiddeld 0,59 kinderen per jaar vroeg ontdekt worden vanwege SCID bij andere familieleden, de overige 2,34 kinderen met SCID zullen in een later stadium klinisch gediagnosticeerd worden. Daarnaast zullen door de screening jaarlijks 12,14 kinderen met non-SCID worden ontdekt. In een situatie zonder screening zullen deze kinderen naar verwachting later een diagnose krijgen.

Na de eerste test op het hielprikbloed zal onder de basismodelaannamen bij 663 kinderen een hertest in duplo nodig zijn, en bij 425 kinderen moet een tweede hielprik afgenomen worden om de TREC-test opnieuw te doen. Op basis van de screening zullen 136 kinderen worden doorgestuurd voor verdere diagnostiek. In tabel 3 staan de jaarlijkse kosten van screening en diagnostiek in een situatie met en zonder screening. De totale kosten van screening en diagnostiek zijn onder de basismodelaannamen €990.200 hoger in een situatie met screening.

Tabel 3. Kosten van screening en diagnostiek voor SCID voor een jaarcohort van 170.000 kinderen (€2016)

Kosten van screening en diagnostiek	Met screening	Zonder screening
Lab testen eventuele hertest	€ 806.900	N/A
Tweede hielprik	€ 12.300	N/A
Flowcytometrie en genetische testen	€ 224.700	€ 53.800
Totale kosten screening en diagnostiek per jaar	€ 1.044.000	€ 53.800

De totale kosten van behandeling van kinderen met SCID zijn onder de basisaannamen €257.600 lager in een situatie met screening dan in een situatie zonder screening (zie tabel 4, verschil tussen €559.000 en €301.400). Dit komt doordat er minder kinderen al voor de transplantatie overlijden, waardoor de behandelkosten voor kinderen die overlijden voor de behandeling lager zijn met screening (€23.700 vs €74.400 per jaar). Dit betekent wel dat er meer kinderen een transplantatie ondergaan, maar omdat alle kinderen in een situatie met screening vroeg ontdekt worden zijn de kosten per transplantatie lager. De resulterende totale kosten van transplantatie zijn ook lager bij screening (€248.000 versus €424.500 per jaar). Tot slot zijn ook de lange-termijn-behandelkosten voor SCID-gerelateerde klachten lager, omdat door de vroegere operatie de gezondheidsuitkomsten in een situatie met screening gunstiger zijn dan in een situatie zonder screening (€29.700 versus €60.100). In totaal zal screening op SCID leiden tot een besparing van €257.600 per jaar in behandelkosten van SCID. Zoals beschreven in paragraaf 3.3 gaan we er in de basisanalyse vanuit dat er geen verschil in kosten is in behandeling van non-SCID in een situatie met en zonder screening.

Tabel 4. Jaarlijkse kosten van behandeling van SCID en non-SCID voor een jaarcohort van 170.000 kinderen (€2016)

Kosten van behandeling SCID en non-SCID	Met screening	Zonder screening
Behandelkosten voor SCID-patiënten die overlijden voor behandeling	€ 23.700	€ 74.400
Transplantatiekosten SCID	€ 248.000	€ 424.500
Lange-termijn-kosten SCID	€ 29.700	€ 60.100
Totale kosten behandeling SCID	€ 301.400	€ 559.000
Kosten van behandeling non-SCID	€ 71.800	€ 71.800
Totale kosten behandeling non-SCID	€ 71.800	€ 71.800

Wanneer we de kosten van screening, diagnostiek en behandeling bij elkaar optellen komen we op totale kosten voor de gezondheidszorg van €1.417.200 in een situatie met screening en €684.600 in een situatie zonder screening, een verschil van €732.600.

Vanwege de vroegere ontdekking door screening zullen in een situatie met screening op SCID minder kinderen overlijden aan SCID dan in een situatie zonder screening, respectievelijk 0,40 en 1,16 kinderen per jaar onder de basisaannamen. Dit levert gewonnen levensjaren op. Daarnaast zorgt vroegere ontdekking voor betere behandeluitkomsten waardoor nog extra levensjaren worden gewonnen. Het verschil tussen een situatie met en zonder screening is 34,9 gewonnen levensjaren per jaar (verdisconteerd). Wanneer we deze levensjaren corrigeren voor kwaliteit, levert dit een verschil op van 35,1 voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALYs) (verdisconteerd).

Wanneer we het verschil in kosten (de incrementele kosten) delen door het verschil in gewonnen QALY's geeft dit een kosteneffectiviteitsratio van €20,900 per gewonnen QALY van een situatie met screening op SCID in vergelijking met een situatie zonder screening op SCID.

Tabel 5. Incrementele kosten en effecten, en kosteneffectiviteitsratio's van situatie met SCID-screening vergeleken met een situatie zonder SCID-screening (€2016)

Incrementele kosten gezondheidszorg	€ 732.600
Gewonnen levensjaren	34,9
Gewonnen QALY's	35,1
Kosten per gewonnen levensjaar	€ 21.000
Kosten per gewonnen QALY	€ 20.900
Waarde van voorkomen sterfgevallen	€ 2.297.500
Besparingen in kosten van behandeling	€ 257.600
Kosten van screening en diagnostiek	€ 990.200
Baten/kosten-ratio	2,58

Voor het bepalen van de baten/kosten-ratio delen we de waarde van voorkomen sterfgevallen (0,76 voorkomen sterfgevallen per jaar * €3.000.000) plus de besparingen in kosten van behandeling door de extra kosten van screening en diagnostiek door invoering van SCID-screening. Dit resulteert in een baten/kosten-ratio van 2,58 onder de basisaannamen, wat zou betekenen dat elke geïnvesteerde euro in SCID-screening €2,58 oplevert.

3.4.2 Univariate sensitiviteitsanalyses

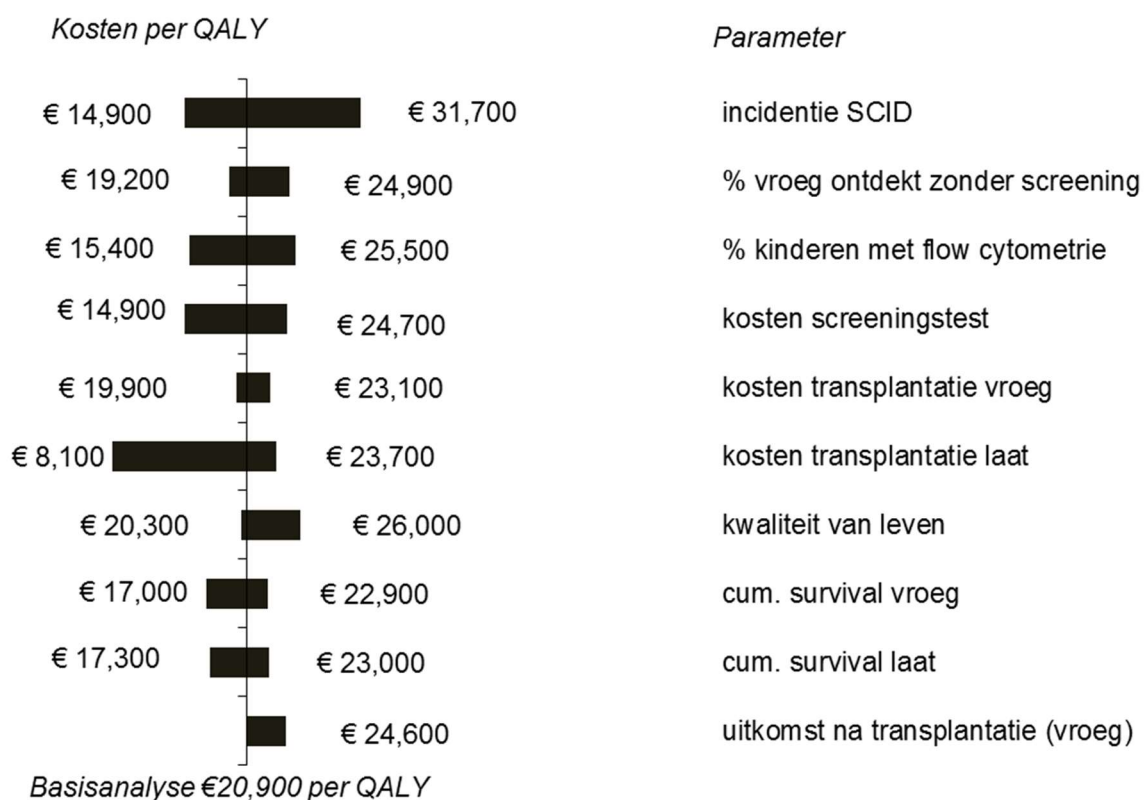
In de univariate sensitiviteitsanalyses zijn de parameters waarvoor minimum- en maximumwaarden zijn vermeld in tabel 2, één voor één gevarieerd. De gevolgen voor de kosteneffectiviteitsratio (kosten per QALY) staan vermeld in tabel 6.

Tabel 6. Kosteneffectiviteitsratio (KER; kosten per QALY) voor minimum- en maximumwaarde van parameters (€2016)

Parameter	Basis-waarde	Minimum-waarde	KER	Maximum-waarde	KER
Incidentie SCID	58.000	46.000	€14.900	80.000	€31.700
% SCID vroeg ontdekt zonder screening	20%	15%	€19.200	30%	€24.900
Incidentie non-SCID	14.000	8.200	€20.200	16.400	€21.000
% non-SCID klinisch gediagnosticeerd	100%	0%	€21.800		
% <Afkapwaarde TREC	0,39%	0,10%	€20.700	0,60%	€20.900
% Tweede hielprik	0,25%	0,08%	€20.600	0,41%	€21.100
Sensitiviteit van screeningsproces	100%	99%	€21.200		
% kinderen met flowcytometrie in totale populatie	0,08%	0,01%	€15.400	0,14%	€25.500
Kosten screeningstest	€4,71	€3,50	€14.900	€5,50	€24.700
Kosten transplantatie bij vroege ontdekking	€90.000	€75.000	€19.900	€125.000	€23.100
Kosten transplantatie bij late ontdekking	€205.000	€150.000	€23.700	€450.000	€8.100
Kosten kind dat overlijdt voor behandeling	€135.000	€75.000	€21.500	€225.000	€19.900
Cum. overleving bij vroege ontdekking	94%/92%	92%/90%	€22.900	€98%/98%	€17.000
Cum. overleving bij late ontdekking	78%/69%	65%/61%	€17.300	80%/74%	€23.000
Uitkomst na transplantatie (vroeg)	80%/15%/5%	70%/20%/10%	€24.600		
Kwaliteit van leven	0.95/0.75/0.5	0.75/0.5/0.3	€26.000	1.0/0.95/0.7	€20.300

De kosteneffectiviteitsratio varieert tussen €8.100 per QALY en €31.700 per QALY.

Figuur 2 toont vergelijkbare informatie voor de parameters die de grootste impact hadden op de kosteneffectiviteitsratio, in een zogenaamde Tornado-plot.



Figuur 2. Invloed van onzekerheid in modelparameters op kosteneffectiviteitsratio (kosten per QALY)

Naast het variëren van de modelparameters specifiek voor SCID-screening, hebben we ook nog twee meer algemene sensitiviteitsanalyses uitgevoerd.

Ten eerste hebben we ook de extra kosten van werkverzuim van SCID-patiënten in vergelijking met de algemene bevolking meegenomen. Deze kosten dienen te worden meegenomen om een economische evaluatie vanuit een maatschappelijk perspectief te doen, waarin naast gezondheidszorgkosten ook niet-gezondheidszorgkosten zoals ziekteverzuim worden meegenomen. De extra kosten door ziekteverzuim zijn minimaal indien gebruik gemaakt wordt van de frictiekosten methode. De kosteneffectiviteitsratio verandert hierdoor niet.

Daarnaast hebben we de berekening ook herhaald voor andere disconteringspercentages. In de Nederlandse richtlijn (ZIN, 2015) wordt een disconteringspercentage van 1,5% voor effecten en 4,0% voor kosten aangehouden, terwijl in internationale richtlijnen doorgaans een disconteringspercentage van 3% voor zowel kosten als effecten wordt aangehouden. Bij deze disconteringspercentages van 3% zou de kosteneffectiviteitsratio €30.300 per QALY bedragen.

Voor het bepalen van de baten-kosten-ratio is ook nagegaan wat de gevolgen zijn als de waarde van een statistisch leven gevarieerd wordt tussen €1,5 en €6,0 miljoen. De baten-kosten-ratio varieert dan tussen de 1,39 en de 4,87.

3.4.3 *Multivariate sensitiviteitsanalyse*

Naast de univariate sensitiviteitsanalyse, waarin we het effect van het aanpassen van één parameter tegelijkertijd hebben onderzocht, hebben we ook multivariate sensitiviteitsanalyses verricht waarin meerdere parameters tegelijkertijd werden gevarieerd. We hebben een analyse verricht waarin alle parameters uit de sensitiviteitsanalyse op de meest ongunstige waarde voor de kosteneffectiviteit zijn gezet, en een analyse waarin de parameters op de meest gunstige waarde voor de kosteneffectiviteit zijn gezet.

In de meest ongunstige situatie is de kosteneffectiviteit van screening op SCID ten opzichte van een situatie zonder screening €108.000 per QALY en in de meest gunstige situatie levert de screening zowel gezondheidswinst als een kostenbesparing op, respectievelijk 73.8 QALYs en €384.900 per jaar. De range van mogelijke KERs is vanwege de huidige onzekerheid over de parameterwaarden dus nog zeer breed.

4 Discussie

4.1 Modeluitkomsten

De basisanalyse laat een kosteneffectiviteitsratio van € 20.900 per QALY zien voor een situatie met screening op SCID in vergelijking met een situatie zonder deze screening. Dit komt overeen met het bedrag dat in Nederland vaak genoemd wordt als grensbedrag voor preventie, nl. €20.000 per QALY (Van den Berg et al, 2008).

Echter, zoals de sensitiviteitsanalyses laten zien is er nog veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van SCID-screening. Als we alle onzekerheid samen nemen in de multivariate sensitiviteitsanalyse, varieert de kosteneffectiviteitsratio van zeer ongunstig (€108.000 per QALY), dit is ruim boven de gangbare grensbedragen voor een QALY, tot zeer gunstig, met zowel kostenbesparingen (€384.900 per jaar) als gezondheidswinst (73.8 QALYs per jaar) tot gevolg.

Met behulp van de univariate sensitiviteitsanalyse zijn de parameters geïdentificeerd die de grootste onzekerheid veroorzaken. Belangrijke parameters zijn o.a. de incidentie van SCID, het percentage kinderen dat na screening flowcytometrie zal ondergaan, de kosten van de screeningstest, de kosten van late transplantatie, en de verdeling van de transplantatie-uitkomst naar goed/matig/slecht. Deze informatie kan worden gebruikt om prioriteiten te stellen voor vervolgonderzoek naar SCID-screening. Het verdient aanbeveling om in ieder geval voor deze parameters verder onderzoek te doen om een nauwkeurigere inschatting van hun waarde te krijgen, bijv. in het pilotonderzoek naar SCID-screening.

4.2 Vergelijking met andere kosten(effectiviteits/baten)-analyses van neonatale screening op SCID

Wanneer we onze uitkomsten onder de basismodelaannamen vergelijken met de uitkomsten van andere kosten-(effectiviteits/baten)-analyses (zie tabel 1), blijkt dat onze kosteneffectiviteitsratio van €20.900 per QALY relatief gunstig is. Kosteneffectiviteitsratio's in de andere studies varieerden tussen de €31.930 en €67.290 per QALY. Het model van Ding et al (2016), welke wij als uitgangspunt hebben gebruikt voor ons model, kwam op een kosteneffectiviteitsratio van €34.672 per QALY. Dit wordt onder andere verklaard door de hoge kosten van behandeling in de studie van Ding et al (2016). Daarnaast komt dit ook door modeluitbreidingen die we hebben gedaan. Naast het voorkomen van sterfte aan SCID door screening, verwachten we namelijk ook dat door vroege ontdekking de behandeling betere uitkomsten heeft en tot meer gewonnen levensjaren en betere kwaliteit van leven zal leiden. De herkomst van het verschil met de hoge kosteneffectiviteitsratio in het model van McGhee et al (2005) van €67.290 per QALY, is niet helemaal te identificeren vanwege de summiere uitkomstbeschrijving van dit model. Opvallend is wel dat in dit model wordt verondersteld dat in 65% van de patiënten hoge kosten van levenslange IVIG-behandeling is meegenomen en verondersteld is dat dit niet anders is voor vroege en late transplantatie, terwijl in ons model alleen de helft van de groep patiënten met slechte uitkomsten van transplantatie levenslang een maandelijks IVIG-behandeling ondergaan, dit betreft de helft van 5% van de patiënten die vroeg behandeld wordt en de helft van 20% van de patiënten die laat behandeld worden. Ook de uitkomsten van het model van Chan et al (2011a) zijn niet uitgebreid beschreven, alleen de totaalkosten en de gewonnen levensjaren en QALY's worden gepresenteerd. Hieruit blijkt dat dit model voor een populatie van 170.000 kinderen, zoals in Nederland, uitkomt op jaarlijkse winst van 33,2 QALY's wat vergelijkbaar is met 35,1 QALY's in ons model. De hogere kosten per QALY bij Chan et al worden voornamelijk veroorzaakt door gemiddelde hogere

incrementele kosten per kind in een situatie met screening vergeleken met een situatie zonder screening bij Chan et al.

Voor de kosten van vroege en late behandeling in ons model van respectievelijk €90.000 en €205.000 zijn we uitgegaan van de kostenberekeningen van Clement et al (2015). Deze lijken meer representatief voor de Nederlandse situatie dan de hoge kosten van behandeling van Kubiak et al (2014) gebaseerd op tarieven uit de Verenigde Staten. In het artikel van Modell et al (2014) wordt een grove schets van de kosten in een situatie met en zonder screening gegeven. Hierin ontbreken een aantal essentiële onderdelen zoals de extra kosten van diagnostiek door SCID-screening, en de kosten van vroeg ontdekken en behandelen van non-SCID. Verder zijn de aannamen met betrekking tot de kosten van een screeningstest en behandeling niet verder onderbouwd.

Onvermijdelijk bij modellen is de vereenvoudiging van de werkelijkheid. Hoewel ons model al meer aspecten lijkt te omvatten dan bovengenoemde modellen, hebben we ook aspecten niet meegenomen. Zo is alleen stamceltransplantatie opgenomen als therapie voor SCID-patiënten. Een klein deel van de Nederlandse kinderen (2 in de afgelopen 10-15 jaar) heeft gentherapie in het buitenland gekregen. Deze kosten hebben wij niet ingeschat.

Verder is de kosteneffectiviteit en baten-kosten-ratio vanuit het perspectief van de gezondheidszorg berekend. Om ook over het maatschappelijk perspectief iets te kunnen zeggen, zijn de kosten van productiviteitsverlies van SCID-patiënten ingeschat. Deze beïnvloedden de uitkomsten niet. Echter, ook de ouders van kinderen met SCID en non-SCID zullen vrij moeten nemen van het werk om voor hun kind te zorgen als het ziek is of onderzocht moet worden. De mate waarin dit nodig is wordt beïnvloed door wel of niet screenen op SCID. Bij gebrek aan gegevens hierover konden we de kosten van het productiviteitsverlies van ouders niet doorrekenen. Ook effecten van screening op de kwaliteit van leven van ouders van SCID-patiënten, non-SCID-patiënten en onterecht verwezen gezonde kinderen zijn niet in het model meegenomen.

4.3 Voor- en nadelen van screening op SCID

Bij onze berekeningen zijn we ervan uitgegaan dat 0,08% van de gescreende kinderen verwezen wordt naar de kinderarts voor diagnostiek (flowcytometrie en bij een deel ook genetische testen). Dit percentage is een schatting gebaseerd op de literatuur. Uitgaande van 170.000 geboorten per jaar in Nederland gaat het dan om 136 kinderen. Dit is een groot aantal, aangezien we verwachten dat er slechts drie kinderen met SCID opgespoord zullen worden per jaar. De positief voorspellende waarde (PVW) van de test zou dan slechts 2,2% zijn. In het algemeen wordt een dergelijk lage PVW als onacceptabel gezien. Het is daarom wenselijk na te gaan of de screeningsprocedure niet aangepast kan worden zodanig dat er aanzienlijk minder verwijzingen zijn, terwijl ook de kans op het missen van patiënten klein blijft.

We hebben bij onze analyses alleen de positieve effecten meegenomen die bereikt kunnen worden bij de vroegtijdig opgespoorde SCID-patiënten: een grotere kans op overleving en eerdere behandeling van een kind dat nog niet ziek is, waardoor naar verwachting de kosten van de behandeling lager zijn en de uitkomsten beter. Naast SCID verwachten we dat jaarlijks ook 12 kinderen met non-SCID vroegtijdig worden ontdekt via de screening. Waarschijnlijk zal ook een deel van deze non-SCID-patiënten baat hebben bij vroegtijdige opsporing. Deze baten hebben we niet meegenomen omdat er weinig over bekend is.

Naast positieve effecten zijn er echter bij vrijwel ieder screeningsprogramma ook negatieve effecten. Ook bij de screening op SCID zullen er negatieve effecten zijn. De screening op SCID heeft als voordeel dat er gebruik kan worden gemaakt van de bestaande infrastructuur

van de hieprikscreening, en dus voor de eerste test kind en ouders niet extra belast hoeven te worden voor een bloedafname.

Er zijn echter wel de volgende nadelige effecten te verwachten:

- > Een deel van de verwezen kinderen zal na diagnostisch onderzoek toch geen afwijking blijken te hebben. De ouders van deze kinderen zijn, achteraf gezien, onterecht ongerust gemaakt. Een deel daarvan zal mogelijk zelfs langere tijd, ondanks geruststelling door de arts, toch bezorgd blijven dat er iets aan de hand is met hun kind. Hoe groot dit effect zal zijn bij de screening op SCID is niet bekend. Bij andere screeningsprogramma's, zoals bijvoorbeeld de neonatale screening op gehoorverlies, is hiernaar wel onderzoek verricht. Bij deze screening blijkt een aanzienlijk deel van de ouders van kinderen met een fout-positieve uitslag ook zes maanden na screening toch nog ongerust te zijn dat er met het gehoor van hun kind iets aan de hand is (Van der Ploeg et al, 2008).
- > Een deel van de verwezen kinderen kan een aandoening hebben waarbij screening geen baat heeft, omdat geen behandeling mogelijk is, zoals bepaalde vormen van non-SCID. De Gezondheidsraad benoemt de volgende twee nadelen aan het vroegtijdig opsporen van niet-behandelbare aandoeningen (Gezondheidsraad, 2015). Het eerste nadeel is dat het screenen op een niet-behandelbare aandoening bij het kind gezien kan worden als een inbreuk op zijn/haar recht op een open toekomst. Een tweede nadeel is dat het vroeger kennis hebben van een aandoening door de ouders de eerste tijd met de pasgeborene overschaduwde, dit wordt in de literatuur het verlies van de 'gouden jaren' genoemd. Hoe groot deze effecten zijn is niet bekend.
- > Een deel van de kinderen kan een onduidelijke aandoening hebben en mogelijk langere tijd gemonitord worden. Achteraf gezien zal een deel onnodig gemonitord zijn. Het is aannemelijk dat deze groep ouders zich veel zorgen zal maken. Ook deze negatieve effecten hebben we niet meegenomen.

4.4 Implementatiekosten

De gepresenteerde berekeningen gaan uit van een situatie waarin SCID-screening al langer bestaat. Bij invoering van een nieuwe screening worden ook kosten gemaakt voor de implementatie ervan. De screening op SCID met de TREC-test (een PCR-test) zal na eventuele invoering vermoedelijk in alle vijf de screeningslaboratoria worden uitgevoerd. Niet elk laboratorium heeft hiervoor de ruimte: de inschatting is dat voor de bouwkosten voor faciliteiten mogelijk gemiddeld €30.000 per lab verwacht kan worden (expert opinion). Verder moet het laboratorium informatie-management systeem aangepast worden: dit kost naar schatting eenmalig $5 \times €20.000 = €100.000$ voor softwareaanpassing. Ook het informatie-systeem Praeventis bij het RIVM-DVP moet aangepast worden voor screening op SCID. Voor de registratie van de pilot SCID in Praeventis zijn de kosten berekend op ongeveer €10.000. Tot slot moeten ook de hieprikscreeners, verloskundig zorgverleners en publiek geïnformeerd worden over de screening en zal de screening in de training/opleiding van de professionals moeten worden opgenomen. De kosten hiervoor zijn niet ingeschat.

4.5 Conclusie

De kosteneffectiviteit en baten-kosten zoals ingeschat in onze modelberekeningen geven aan dat screening op SCID kosteneffectief zou kunnen zijn gegeven de normbedragen die hiervoor gehanteerd worden, maar dat er nog veel onzekerheid over bestaat. De voorgenomen pilot-studie naar SCID-screening kan een deel van de onzekerheid wegnemen: de screenings-

uitkomsten in de vorm van het aantal benodigde testen en doorverwijzingen, en de kosten van de TREC-test zullen hierdoor beter kunnen worden vastgesteld. Daarnaast is het goed om ook andere aspecten van de screening die veel onzekerheid van de kosteneffectiviteit veroorzaken, zoals de kosten van (late) transplantatie en de transplantatieuitkomsten, nader uit te zoeken voor de Nederlandse situatie. In Europees of internationaal verband kan wellicht ook een studie naar de kwaliteit van leven van SCID-patiënten worden opgezet. De resultaten kunnen gebruikt worden om de resultaten van deze KBA/KEA-studie te actualiseren. Verder is het van belang om al vóór invoering van de screening protocollen te hebben voor de kinderen die naar verwachting worden opgespoord. Dit zullen niet alleen kinderen met SCID zijn, maar ook kinderen die om een andere reden weinig T-lymfocyten hebben, of gezonde kinderen met een fout-positieve screeningsuitslag. Voor al deze kinderen, hun ouders en het zorgsysteem is het van groot belang om zorgvuldige diagnostische en behandelprotocollen op te stellen, die recht doen aan de mogelijke aandoening van het kind, maar niet leiden tot onnodige diagnostische testen en/of behandelingen.

5 Referenties

Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol* 2014;34(3):323-330.

Blom M, Bredius RGM, Driessen GA, van Montfrans JM, Kuijpers TW, Dekkers EHBM, Schielen PCJI, van der Burg M, mede namens de Werkgroep Immuundeficiënties (WID). Introductie van Severe Combined Immunodeficiency in het neonatale hielprikscreeningprogramma in Nederland. *Ned Tijdschr Allergie & Astma*, 2017a, submitted.

Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, Boelen A, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen PCJI. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clinical Immunology*, 2017b, submitted.

Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: The case for newborn screening. *Blood* 2011;117(11):3243-3246.

Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):597-604.

Chan K, Davis J, Pai SY, Bonilla FA, Puck JM, Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency(SCID). *Mol Genet Metab*. 2011a;104(3):383-9.

Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: A family perspective survey. *Clinical Immunology* 2011b;138(1):3-8.

Chien Y-, Chiang S-, Chang K-, Yu H-, Lee W-, Tsai L-, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formosan Med Assoc* 2015;114(1):12-16.

Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, Neven B, Moshous D, Cavazzana M, Blanche S, Fischer A, Audrain M, Durand-Zaleski I. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real fielddata. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1589-93.

Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr*. 2016 May;172:127-35.

Gezondheidsraad. Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/08

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. New York, NY: Oxford University Press; 1996. Cost-Effectiveness in Health and Medicine: Report of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine.

Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J, Zbrozek AS, Perez EE. Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Nov-Dec;2(6):697-702.

Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):140-150.e7.

Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2014;312(7):729-738.

McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr.* 2005 Nov;147(5):603-8.

Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure costbenefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res.* 2014 Oct;60(1):145-52.

Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002;99(3):872-878.

de Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, Driessen GJ; Dutch Working Party for Immunodeficiencies. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr* (2015) 174:1183–1188.

Pai S-, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371(5):434-446.

van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):896-905.

van den Berg M, GA de Wit, SCM Vijgen, MCM Busch, AJ Schuit. Kosteneffectiviteit van preventie: kans voor het Nederlandse volksgezondheidsbeleid. *Ned Tijdsch Geneesk* 2008; 152: 1329-34.

van der Ploeg CP, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen AM, Elvers LH, Gille JJ, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE; CHOPIN study group. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros.* 2015;14(2):194-202.

Van der Ploeg CPB, Lanting CI, Kauffman-de Boer MA, Uilenburg NN, Ridder-Sluiters de, Verkerk PH. Examination of long-lasting parental concern after false-positive results of neonatal hearing screening. *Arch Dis Childhood.* 2008;93:508-11.

van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol* 2015;35(4):416-430.

Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):622-627.

Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; The wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012;32(1):82-88.

Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, Diantonio L, et al. Newborn screening for SCID in New York State: Experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014;34(3):289-303.

Wit, G.A. de, Gils, P.F. van, Over, E.A.B., Suijkerbuijk, A.W.M., Lokkerbol, J., Smit, H.F.E., Mosca, Ilaria, Spit, W.J., Evers, S.M.A.A., Kinderen, R.J.A. de, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Bilthoven), ZonMw., Maatschappelijke kosten-baten analyse van beleidsmaatregelen om alcoholgebruik te verminderen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2016.

Yee A, De Ravin SS, Elliott E, Ziegler JB. Severe combined immunodeficiency: A national surveillance study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008;19(4):298-302.

Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen, 2015

Bijlage 1 Samenstelling van het expert panel

Dr. R.G.M. Bredius, Kinderarts-immunoloog, LUMC

G. van den Burg, BSc, Afdelingshoofd Perinatale Screening en Bacteriële Serologie, RIVM

Dr. M. van der Burg, Immunoloog, ErasmusMC

M.M. Jansen, MBA, Accountmanager Neonatale Hielprikscreening, RIVM

Prof. Dr. T.W. Kuijpers, Kinderarts-immunoloog, AMC

Prof. Dr. A.C. Lankester, Kinderarts-immunoloog, LUMC

Dr. J.M. van Montfrans, Kinderarts-immunoloog, UMCU/WKZ

Dr. W Rodenburg, Wetenschappelijk Onderzoeker, RIVM

Dr. P.C.J.I. Schielen, Hoofd referentielaboratorium Neonatale screening, RIVM

Prof. F.J.T. Staal, Moleculair immunoloog, LUMC

Dr. P.H. Verkerk, Arts M&G en epidemioloog, TNO