

2014•2015
FACULTEIT BEDRIJFSECONOMISCHE WETENSCHAPPEN
master in de toegepaste economische wetenschappen

Masterproef

Kosten-effectiviteit van nanotechnologie voor kanker: Toepassing voor België

Promotor :
Prof. dr. Wim MARNEFFE

Copromotor :
dr. Jorg ROOSEN

Floris Magiels

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de toegepaste economische wetenschappen

2014•2015
FACULTEIT BEDRIJFSECONOMISCHE
WETENSCHAPPEN
master in de toegepaste economische wetenschappen

Masterproef

Kosten-effectiviteit van nanotechnologie voor kanker:
Toepassing voor België

Promotor :
Prof. dr. Wim MARNEFFE

Copromotor :
dr. Jorg ROOSEN

Floris Magiels

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de toegepaste economische wetenschappen

Woord vooraf

Na één jaar gewerkt te hebben rond dit onderwerp, heb ik het genoeg om deze thesis te presenteren. De keuze van het onderwerp was zeker niet evident als econoom want de terminologie errond was mij nog onbekend. Toch ben ik blij dat ik mijn scriptie tot een goed einde heb kunnen brengen omdat de resultaten bijdragen aan de maatschappij. Verder ben ik ook opgetogen dat ik mij heb kunnen verdiepen in twee van mijn passies, namelijk technologie en de zorgsector.

Dit resultaat had ik echter nooit alleen kunnen verwezenlijken. Daarom zou ik graag allereerst mijn promotor prof. dr. W. Marneffe willen bedanken voor de goede begeleiding en ondersteuning tijdens deze masterproef. Zonder zijn deskundig advies had dit eindresultaat niet tot stand kunnen komen. Verder wil ik ook mijn co-promotor dr. J. Roosen bedanken voor de snelle antwoorden op al mijn vragen, zelfs tijdens zijn vakantie.

Ten slotte dank ik ook graag mijn ouders. Zij hebben mij bijgestaan bij het nalezen van de eindtekst op eventuele opmaak- en taalinconsistenties.

Floris Magiels,
Augustus 2015

Samenvatting

Miljoenen mensen komen tijdens hun leven in aanraking met kanker. Toch zijn de opties voor kankertherapieën vandaag de dag nog steeds gelimiteerd tot operaties, radio- en chemotherapie. Deze behandelingen kunnen kanker genezen maar hebben ook het potentieel om vele goedaardige cellen te beschadigen of kankercellen niet volledig te verwijderen. Dat probleem is niet te wijten aan de geneesmiddelen zelf, maar wel aan de ineffectieve levering van die geneesmiddelen. Zo zijn doelherkenningsmogelijkheden van chemotherapie vrij beperkt en het lichaam zal zich via het natuurlijk afweersysteem verzetten tegen de geneesmiddelen. Dit probleem resulteert in vele neveneffecten die worden veroorzaakt tijdens en na een traditionele behandeling.

Nanotechnologie dat direct en accuraat kankercellen bestrijdt, is een mogelijke oplossing voor dit probleem doordat diezelfde geneesmiddelen worden toegepast op nanoschaal. Materialen op deze schaal verkrijgen totaal andere fysische en chemische eigenschappen. Zo kunnen nanodeeltjes op een zeer gerichte wijze de kankercellen bestrijden. Op deze manier wordt geprobeerd de neveneffecten van de behandeling zo goed mogelijk te beperken en de levenskwaliteit van de patiënt zowel tijdens als na de behandeling te verbeteren.

Natuurlijk heeft nanotechnologie ook zijn nadelen. Het is een vrij recente technologie die zich nog volop aan het ontwikkelen is, waardoor er een grote initiële kostprijs is. Dan is de vraag of de verhoging in levenskwaliteit die aanzienlijke kostprijs waard is. Dit kan men berekenen met een kosteneffectiviteitsanalyse, waar gezondheidseffecten en kosten worden vergeleken tussen twee behandelingen, om na te gaan welk alternatief de meeste waarde toevoegt aan de maatschappij.

Uit de literatuurstudie blijkt dat er tot nu toe slechts vijftien studies waren in de medische literatuur die een vergelijkende kosten-effectiviteitsanalyse uitvoerden tussen traditionele en nanogebaseerde kankertherapieën. Al deze studies hebben echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Zo zijn vaak enkel gefragmenteerde directe medische kosten inbegrepen in de totale kosten, terwijl de indirecte kosten volledig genegeerd werden. Verder werd de levenskwaliteit vaak niet opgenomen in de analyse. Deze tekortkomingen hebben een negatief effect voor nanotechnologie aangezien die zorgt voor minder neveneffecten. Hierdoor verbetert de levenskwaliteit en verminderen de indirecte kosten. Uit deze studies valt dus geen eensluidende conclusie te trekken. Toch konden we ook een verbetering vaststellen. Zo hielden de vijf meest recente onderzoeken steeds rekening met de levenskwaliteit.

In de empirische studie heb ik een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij chemotherapie (GEM) werd vergeleken met nanotherapie (PLD) in Vlaanderen. In de analyse werd rekening gehouden met alle relevante directe en indirecte kosten alsook de levenskwaliteit van de patiënten. De levenskwaliteit wordt uitgedrukt in kwaliteitsgecorrigeerde levensjaren. De dure aankoopkost van nanotechnologie was duidelijk te zien in de analyse. Daartegenover stonden wel zeer dure ziekenhuiskosten voor chemotherapie. Dit is te verklaren doordat chemopatiënten twee keer naar het ziekenhuis moeten voor de toediening van hun behandeling per cyclus, terwijl nanopatiënten maar één keer per cyclus naar het ziekenhuis moesten gaan. Verder viel op dat nanotechnologie goedkoper was voor alle andere kosten die opgenomen waren in de analyse. Zoals verwacht was

ook de levenskwaliteit voor nanopatiënten hoger. Uiteindelijk was zowel de gemiddelde kost per patiënt (38.586,94 euro/patiënt t.o.v. 52.576,08 euro/patiënt) als de levenskwaliteit positiever bij nanotechnologie. Deze twee elementen samen zorgden voor een incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) van -745,72 euro per kwaliteitsgecorrigeerde levensweek (QALW). Met andere woorden, de maatschappij zou 745,72 euro besparen per extra QALW omdat nanotechnologie werd toegepast op een patiënt in plaats van chemotherapie.

Tot slot heb ik een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om te achterhalen of de uitkomst van de ICER robuust is. Via een Monte-Carlosimulatie hebben we alle parameters gevarieerd met 10%. Daaruit bleek dat de resultaten effectief robuust waren. Verder concludeerde ik dat nanotechnologie het gevoeligste reageerde op de effectiviteit van de behandeling en de verlaging van de medicijnkosten. Als onderzoekers nanotechnologie nog voordeliger willen maken, kunnen ze dus best op deze parameters focussen.

Inhoudsopgave

Woord vooraf.....	1
Samenvatting	3
1 Inleiding	7
2 Literatuurstudie	9
2.1 Nanogeneeskunde	9
2.2 Evolutie van nanotechnologie	10
2.2.1 De generaties	10
2.3 Tekortkomingen huidig onderzoek.....	12
2.3.1 Bespreking literatuur	16
2.3.2 Conclusie	18
2.4 Kosten-effectiviteitsanalyse (CEA).....	19
2.4.1 Inleiding.....	19
2.4.2 Het drie stappenplan.....	19
2.4.3 De kosten-utiliteitsanalyse (CUA)	20
2.4.4 Nuloptie	20
3 Empirische studie: Een gevalstudie van een vergelijking van chemotherapie en nanotherapie in Vlaanderen	21
3.1 Methode	21
3.2 Bespreking data	21
3.3 Data JESSA ziekenhuis	22
3.4 Kosten.....	22
3.5 Directe kosten	23
3.5.1 Medicijnkosten voor kanker	23
3.5.2 Toedieningskosten.....	28
3.5.3 Opvolgingskosten	30
3.6 Indirecte kosten	32
3.6.1 Productieverlies patiënten	32
3.6.2 Mantelzorg	33
3.6.3 Administratiekosten voor gezondheidsverzekering	33
3.6.4 Transportkosten	33
3.6.5 Bezoekkosten	34
3.6.6 Gederfde intresten op vervroegde begrafenis­kosten.....	35
3.6.7 Niet-financiële kosten	39
3.6.8 Samenvattende tabel van de kosten	40
3.7 Incrementele kosten-effectiviteitsratio.....	42

4	Sensitiviteitsanalyse: Monte-Carlosimulatie	43
5	Resultaten	47
5.1	Kosten.....	47
5.2	Niet-financiële kosten.....	48
5.3	Kosten-effectiviteitsratio.....	48
5.4	Sensitiviteitsanalyse.....	49
6	Lijst van de geraadpleegde werken	51
7	Bijlagen	55

1 Inleiding

Miljoenen mensen komen tijdens hun leven in aanraking met kanker. Daardoor heeft men hierrond al veel onderzoek gedaan om de kankercellen effectief te verwijderen en de uitzaaiing van kankercellen tegen te gaan. Toch hebben de therapieën die momenteel gebruikt worden om kanker te behandelen een lage effectiviteit. Dit is echter niet te wijten aan de geneesmiddelen zelf, maar aan de ineffectieve levering van die geneesmiddelen naar de kankercellen. De grootste oorzaken hiervan is dat de doelherkenning mogelijkheden van de huidige therapeutische moleculen vrij beperkt zijn. Bovendien zorgt de natuurlijke afweer van het lichaam voor een groot obstakel van de weg van het geneesmiddel naar de beoogde bestemming (Ferrari, 2005).

Kankertherapieën zijn tot de dag van vandaag gelimiteerd tot operaties, radio- en chemotherapie. Al deze methoden hebben echter een potentieel gevaar om goede cellen te beschadigen of de kankercellen niet volledig te verwijderen. Nanotechnologie biedt daarentegen de mogelijkheid om direct en accuraat kankercellen te bestrijden. Dit kan verklaard worden via het unieke karakter van nanotechnologie, namelijk: de grootte. De meest geaccepteerde schaal van nanotechnologie bevindt zich tussen de 1 en 100 nm (nanometer, wat 10^{-9} meter is of één miljardste van een meter is). Als men op deze schaal materialen maakt, verkrijgen deze totaal andere fysische en chemische eigenschappen. Daardoor geraken deze nanodeeltjes veel gemakkelijker in de zieke cellen dan gewone medicijnen. Het gevolg daarvan is dat deze nanodeeltjes op zeer gerichte wijze de zieke cellen kunnen bestrijden, waardoor er veel minder neveneffecten zijn. Natuurlijk wordt dit niet enkel onderzocht voor de bestrijding van kanker maar ook bijvoorbeeld in de cardiologie, neurologie, enz. Het gebruik en toepassing van nanotechnologie in de medische wereld wordt ook wel nanogeneeskunde genoemd (Pautler & Brenner, 2010).

Het grote probleem van de huidige behandelingen van kanker ligt dus bij de vele neveneffecten. Hierdoor gaat de levenskwaliteit van de patiënten sterk achteruit, zowel tijdens als na de behandeling. De levenskwaliteit of *quality of life* kan men definiëren als: "op het meest fundamentele niveau, is de levenskwaliteit zowel subjectief als multidimensioneel. Het is subjectief, want het is gemeten via de patiënt zijn perspectief. Het is multidimensioneel, want de metingen vereisen de onderzoeker om te informeren over uiteenlopende gebieden van het leven van de patiënt zoals: het fysieke welzijn, functionele vermogens, emotionele welzijn en sociale welzijn." (Cella, 1993).

Ondanks de vele voordelen van de technologie, is het grootste nadeel de duurdere aankoopprijs t.o.v. chemotherapie. Dit is een groot probleem omdat de middelen van beleidsmakers op dit moment sterk beperkt zijn. Men moet al veel besparingen doorvoeren waardoor het moeilijk te verantwoorden is om deze nieuwe dure technologie aan te kopen. Daarom moet zeer grondig bestudeerd worden of deze nieuwe methode een grotere economische waarde oplevert t.o.v. de oudere methode. Natuurlijk is het niet de bedoeling dat men enkel met de aankoopkosten rekening houdt. Men moet namelijk alle relevante kosten meenemen om een goede kosten-effectiviteitsanalyse te kunnen uitvoeren (Bosetti, 2014). In de huidige literatuur zijn er veel methodologische tekortkomingen betreffende deze relevante kosten waardoor men vaak een

vertekend beeld van de realiteit krijgt (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). De vraag is nu echter of nanotechnologie ook te duur blijft voor de patiënt als zowel directe als indirecte kosten in beschouwing worden genomen. Eveneens is het belangrijk om te onderzoeken wat de besparingen zijn t.o.v. chemotherapie. Deze vragen kunnen beantwoord worden door een kosten-effectiviteitsanalyse uit te voeren zodat aangetoond kan worden of de kosten per extra effect (*quality-adjusted life year*) op de gezondheid de moeite zijn om voor te betalen.

2 Literatuurstudie

2.1 Nanogeneeskunde

Nanotechnologie is een techniek uit de nanowetenschappen die het mogelijk maakt om te werken met materialen of componenten op een schaal van 10^{-9} meter (een nanometer of één miljoenste van een millimeter). Deze techniek zorgt voor vele potentiële verbeteringen in allerlei vakgebieden. Die verbeteringen kunnen ontstaan door de mogelijkheid om “*custom made*” componenten en materialen te produceren met nieuwe of verbeterde eigenschappen ten opzichte van hun voorgangers. Op deze manier kunnen gemakkelijker “slimme” producten gemaakt worden die bijvoorbeeld een link tussen biologische- en elektronische systemen leggen. Door het grote potentieel van nanotechnologie wordt het gezien als één van de meest belangrijke ontdekkingen van de laatste eeuw (Hullmann, 2006). Het biedt dan ook vele oplossingen voor vele problemen in verschillende wetenschappelijke disciplines. Daardoor is het niet eenvoudig om nanotechnologie in één discipline te kaderen, het bevindt zich namelijk tussen fysica, chemie, materiaalkunde, micro-elektronica, biochemie en biotechnologie in.¹

Eén van de vakgebieden van nanotechnologie bevindt zich in de zorgsector, namelijk *nanomedicine* of nanogeneeskunde. Nanogeneeskunde heeft vele definities; zo beschrijft Miller (2003) het als: “*the monitoring, repair, construction and control of human biological systems at the molecular level, using engineered nanodevices and nanostructures*” terwijl de *European Science foundation* (2004) het definieert als: “*the science and technology of diagnosing, treating, and preventing disease and traumatic injury, of relieving pain, and of preserving and improving human health, using molecular tools and molecular knowledge of the human body*”.

De medische wereld hecht zeer veel belang aan deze nieuwe technologie omwille van de vele mogelijkheden die ermee gepaard gaan. Zo goed als elk farmaceutisch bedrijf is dan ook gestart met onderzoek naar nanotechnologie. De toekomst van deze nieuwe technieken en materialen in de bestrijding tegen allerlei ziektes belooft betere, efficiëntere, accuratere diagnoses en behandelingen. Deze voordelen kan men benutten doordat nanotechnologie zorgt voor een meer gericht transport en gebruik van een bepaald medicijn waardoor de schade aan gezond weefsel geminimaliseerd wordt (Miller, 2003).

Het grote verschil met de traditionele geneeskunde en geneesmiddelen is dus grotendeels te wijten dat het niet enkel de therapeutische agent zelf bevat, maar ook de manier waarop deze agenten hun doel moeten bereiken. Nanotechnologie zorgt er op deze manier voor dat medicijnen gericht aan bepaalde weefsels, cellen of specifieke gebieden in het lichaam geleverd worden. Verder is het ook mogelijk om de vrijgave van de therapeuten voorwaardelijk te maken aan een fysiologische conditie en om een specifieke taak te verrichten (Sherman, 2004).

Nanogeneeskunde is toepasbaar in alle onderdelen van de geneeskunde maar is vooral belangrijk naar de bestrijding van kanker (nano oncologie), neurologische aandoeningen (nano neurologie),

¹ <https://set.kuleuven.be/nanotechnologie/>

cardiovasculaire aandoeningen (nano cardiologie), aandoeningen van botten en gewrichten (nano orthopedie), ziektes betreffende de ogen (nano oftalmologie) en infectieuze ziektes (Jain, 2008). In dit onderzoek zal gefocust worden op de nano oncologie. Nanotechnologie wordt gebruikt in de bestrijding van kanker door middel van nanopartikels. Deze nanopartikels brengen de reeds bestaande geneesmiddelen naar de tumor. Tot nu toe zijn er zeer positieve resultaten bevonden rond het gebruik van nanopartikels. Zo zijn geneesmiddelen efficiënter beschermd, zorgen voor een betere loslating van het geneesmiddel op het juiste moment en een vermindering van de *Multiple Drug Resistance* (MDR) (Brigger, Dubernet, & Couvreur, 2002).

2.2 Evolutie van nanotechnologie

Jaren na de lezing van Richard Feynman op 29 december 1959, voor de *American Physical Society*, werden zijn concepten in de jaren 80 gebruikt als inspiratie om het startschot te geven voor nanotechnologie. Sindsdien is het onderzoek naar nanotechnologie exponentieel gestegen. (Kostoff, Koytcheff, & Lau, 2007; Barenholz, 2012). Tot nu toe zijn er drie generaties van nanotechnologie ontwikkeld en een vierde generatie zit er in de nabije toekomst aan te komen (Roco, 2007).

2.2.1 De generaties

Roco (2007) beschrijft de eerste generatie nanotechnologie als de passieve nanostructuren. Deze generatie gebruikt nanomaterialen tezamen met andere materialen om functionaliteit of waarde toe te voegen en veranderd niet in de tijd. Het grootste voorbeeld hiervan in de bestrijding van kanker is de "*nanocarrier*" die een biologische agent meeneemt naar de tumor. Het grote probleem van deze generatie is dat ze soms te snel uit de bloedbaan verwijderd worden door het lichaam. Hierdoor bedekken ze de carrier met een "*stealth*" laag (bijvoorbeeld: polyethylene glycol, PEG) die zorgt voor een langere circulatie in de bloedbanen. De bekendste vertegenwoordiger van dit principe zijn de liposomes. (Riehemann, et al., 2009)

De tweede generatie onderzoekt de mogelijkheden van actieve nanostructuren. De evolutie naar actieve nanostructuren geeft de opportuniteit voor de nanostructuur om te veranderen of te evolueren naar een bepaald stadium na een bepaalde tijd of in een bepaalde situatie. Met andere woorden zijn er nieuwe functionaliteiten die zorgen voor herkenning van het doelwit en dat de therapeut vrijgeeft op het juiste moment (Riehemann, et al., 2009). Deze techniek wordt toegepast op 5 manieren:

- Op afstand bediende actieve nanostructuur: nanotechnologie waarvan de actieve therapeut geactiveerd wordt op afstand.
- Op basis van de omgeving responsieve actieve nanostructuur: Nanotechnologie dat gevoelig is aan stimuli zoals pH-waarde, temperatuur, licht, bepaalde chemicaliën enz.
- Geminiaturiseerde actieve nanostructuur: nanotechnologie die steeds kleiner wordt naarmate zijn levenscyclus.

- Hybride actieve nanostructuren: het combineren van ongewone materialen zoals organische en niet organische materialen.
- Ttransformerende actieve nanostructuur: nanotechnologie die onomkeerbaar veranderd in zijn levenscyclus.

Deze manieren kunnen ook mogelijk tezamen worden gebruikt om complexere en betere technieken te vormen (Subramanian, Youtie, Porter, & Saphira, 2010).

De derde generatie en vierde generatie zijn op dit moment nog abstracter. Zo zal de derde generatie gebruik maken van drie-dimensionale nanosystemen die gebruik maken van allerlei technieken zoals robotica, zelf creërende kunstmatig weefsels enz. De vierde generatie zou bestaan uit moleculaire nanosystemen waarin iedere molecule een bepaalde specifieke rol zal spelen in de structuur (Davies, 2009).

Hieruit blijkt dat er in de toekomst nanotechnologie sterk zal veranderen en zal steeds efficiënter worden in wat het doet. Nanotechnologie zal dus steeds aantrekkelijker worden en deze studie moet dus duidelijk bekeken worden als een momentopname.

2.3 Tekortkomingen huidig onderzoek

Zoals hierboven vermeld, staat de technische evolutie van nanotechnologie niet stil. Hoewel dit een goede zaak is voor nanotechnologie, ontbreekt er één belangrijk element. Zo staat de economische literatuur omtrent nanotechnologie nog steeds in zijn kinderschoenen (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). Bosetti, Marneffe & Vereeck gaven daarom in 2013 een screening weer van negen belangrijke economische studies. In 2014 vervulde Huenaearts deze lijst door drie nieuwe onderzoeken toe te voegen.

Om deze lijst van belangrijke economische onderzoeken te actualiseren, heb ik een literatuurstudie gemaakt van recentere onderzoeken die een economische analyse uitvoeren met betrekking op nanotechnologie. Ik heb volgende criteria toegepast om literatuur te selecteren: 1) het moeten gepubliceerde studies in internationale tijdschriften zijn; 2) nanotherapie moet vergeleken worden met chemotherapie; 3) onderzoek moet gebeurd zijn in fase III klinische studies en 4) studies moeten geschreven zijn in het Engels. Bij het opstellen van de literatuurstudie werden vijf databanken benut, namelijk Pubmed, Embase, Scopus, ISI Web of Science en Cochrane library. In deze databanken heb ik volgende sleutelwoorden in verschillende combinaties ingegeven: "*cost-utility analysis*" of "*cost-effectiveness analysis*" en één van de volgende sleutelwoorden: "*ovarian cancer, Kaposi Sarcoma, multiple myeloma, non-nasopharyngeal head and neck cancer, aggressive non-Hodgkin's lymphoma, breast cancer, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, liposomal doxorubicin, Doxil, Caelyx, liposom*, nano*, liposomal daunorubicin, DaunoXome, Myocet, Genexol-PM, Eligard, Ontak, NanoTherm, ThermoDox, Regin-G, Albumin-bound paclitaxel, Abraxane, Nab-paclitaxel, Oncaspa, Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, Nab-paclitaxel, Nanoxel, PLD*" (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013 & eigen bewerking).

De literatuurstudie leidde in totaal tot 15 studies, die hieronder in tabel één worden weergegeven. Met andere woorden zijn er dus drie nieuwe studies die aan alle criteria voldoen. De onderstaande tabel beschrijft respectievelijk per auteur, het land van herkomst van de studie, welk type kanker behandeld was, welke soort behandeling men heeft toegepast, welke variabele men gebruikt heeft om te beslissen welke behandeling beter is, de resultaten van de studie, welke kosten men gebruikt heeft en tot slot de methodologische tekortkomingen van het onderzoek.

Tabel 1: Overzicht kosten-effectiviteitsstudies

Studie (jaar)	Land	Type Kanker	Behandeling	Variabele	Economisch resultaat	Kosten inbegrepen	Methodologische tekortkomingen
Smith et al. (2002)	VK en VSA	Ovariële kanker	PLD Topotecan	Behandelingskost per patiënt	US\$12,325/patiënt goedkoper in VSA, US\$2909 in VK US\$12,325/patiënt goedkoper in VSA, US\$2909 in VK	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Deskundig advies om gegevens uit klinisch onderzoek aan te vullen
Capri en Cattaneo (2003)	Italië	Ovariële kanker	PLD Topotecan	Behandelingskost per patiënt	€8,812/patiënt €15,788/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Deskundig advies om gegevens uit klinisch onderzoek aan te vullen
Ojeda et al. (2006)	Spanje	Ovariële kanker	PLD Topotecan	Behandelingskost per patiënt	€9614.72/patiënt €11,824.69/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Deskundig advies om gegevens uit klinisch onderzoek aan te vullen
Vanni et al. (2006)	Brazilië	Kaposi's Sarcoma	PLD DNX Conventional chemotherapeutical blend	Gemiddelde kost per respondent	US\$10,271/ respondent US\$16,260/ respondent US\$1268/Respondent	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten (hematopoietische toxiciteiten)	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd
Porter en Rifkin (2007)	VSA	Multiple Myeloma	PLD Standard Doxorubicin	Behandelingskost per patiënt	US\$34,442/patiënt US\$35,846/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten, kosten van testen, transfusies, gelijktijdige medicatie en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd
Fountzillas et al. (2006)	Griekenland	Non-naso-pharyngeal kanker	Paclitaxel met PLD Paclitaxel met Gemcitabine	Behandelingskost per patiënt	€11,068/patiënt €7419/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van gelijktijdige medicatie, diagnose en labotesten, toedieningskosten, kosten van neveneffecten en kosten van nabehandlingsbezoeken	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd

Studie (jaar)	Land	Type Kanker	Behandeling	Variabele	Economisch resultaat	Kosten inbegrepen	Methodologische tekortkomingen
Lima et al. (2005)	VSA	aggressive non-Hodgkin's Lymphoma	Dexrazoxane Liposome-encapsulated doxorubicin	Cost per life-year saved 40 year-old male 60 year-old male Cost per life-year saved 40 year-old male 60 year-old male	€155.99/patiënt €69.31/patiënt €449.82/patiënt €229.40/patiënt	Directe medische kosten van cardiobescherming en de behandeling van hartfalen per gered levensjaar	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd resultaten gebaseerd op theoretische populaties
Gradishar et al. (2004)	VSA	Borstkanker	Nab-paclitaxel Conventionele paclitaxel	Behandelingskost per respondent	US\$30,692.49/respondent US\$10.128,52/kuur US\$72,790.16/respondent US\$13,830.13/kuur	Directe medische kosten: voorbehandelingskosten, toedieningskosten, kosten van neveneffecten en kosten van falen van de behandeling	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Aankoopkost niet inbegrepen
Dranitsaris et al. (2008)	VSA	Borstkanker	Nab-paclitaxel Docetaxel	Incrementele kost /QALY (t.o.v. paclitaxel)	US\$56,800/QALY US\$739,600/QALY	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	Gebruik van verschillende RCTs Economische data van literatuur, niet gebaseerd op testpopulatie Indirecte kosten genegeerd Mediaan i.p.v. gemiddeld aantal van cycli om de kost van behandeling te verkrijgen Gebruik van patiënt surrogaten voor benadering van QALY's
Raimundo et al. (2013)		Kaposi's sarcoma	Liposomal doxorubicin paclitaxel	Behandelingskost per patiënt	US\$39,403 US\$21,661	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	Klinische data van verschillende klinische testen QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Kosten-effectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)

Studie (jaar)	Land	Type Kanker	Behandeling	Variabele	Economisch resultaat	Kosten inbegrepen	Methodologische tekortkomingen		
Alba et al. (2013)	Spanje	Borstkanker	Nab-paclitaxel	Cost per life-year gained Cost per QALY	€11.088/patiënt €17.808/QALY	Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van voor- en nabehandeling, toedieningskosten, opvolgingskosten, kosten palliatieve zorgen en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Kosten-effectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)		
		Conventionele paclitaxel monotherapie	Cost per life-year gained Cost per QALY	€711 duurder €711 duurder					
Lazzaro et al. (2013)	Italië	Borstkanker	Nab-paclitaxel	Cost per QALY	€18,092/QALY			Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van voor- en nabehandeling, toedieningskosten, opvolgingskosten, kosten palliatieve zorgen en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Kosten-effectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)
Gharaibeh et al. (2015)	VSA/UK	Pancreaskanker	Nab-paclitaxel + GEM GEM	Total cost ICER ICUR Total Cost	£9811 £30367/LYG £78086/QALY £3926			Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van voor- en nabehandeling, toedieningskosten, opvolgingskosten, kosten palliatieve zorgen en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Kosten-effectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)
Dranitsaris et al. (2015)	China	Borstkanker	Nab-paclitaxel Docetaxel	Incrementele kost /QALY (t.o.v. paclitaxel) Cost per course Incrementele kost/QALY(t.o.v. paclitaxel) Cost per course	\$57,900 \$19,752 \$130,600 \$13,741	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Economische data van literatuur, niet gebaseerd op testpopulatie Gebruik van verschillende RCTs Mediaan i.p.v. gemiddeld Gebruik van patiënt surrogaten voor benadering van QALY's		
Edwards et al. (2015)	UK	Ovariële kanker	Paclitaxel PLDH Topotecan Trabectedin plus PLDH	ICER	- £25,931 Strictly dominated £81,353	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Kosten-effectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov) Gebruik van één RCT Economische data van literatuur, niet gebaseerd op testpopulatie		

2.3.1 Bespreking literatuur

De eerste negen studies in bovenstaande tabel zijn, zoals eerder al vermeld, beschreven door Bosetti et al. (2013). Zij geven een kort overzicht van volgende onderzoeken: Smith et al. (2002), Capri en Cattaneo (2003), Ojeda et al. (2003), Vanni et al. (2006), Porter en Rifkin (2007), Fountzilas et al. (2006), Limat et al. (2005), Gradishar et al. (2005) en Dranitsaris et al. (2008). Uit de negen onderzoeken kon geconcludeerd worden dat nanotherapieën kosteneffectief waren voor de behandeling van ovariële kanker, borstkanker en "*multiple myeloma*", maar niet voor andere soorten kanker. Verder stelde Bosetti et al. (2013) vast dat deze negen artikels enkele ernstige methodologische beperkingen hadden. Het grootste probleem was dat de resultaten niet *quality adjusted* waren, ondanks dat zowel de lengte als de kwaliteit van het leven beïnvloed werd door de behandelingen. Deze beperking werkt vooral ten nadele van nanotechnologie, omdat nanotherapie in principe minder neveneffecten veroorzaken. Verder zijn enkel gefragmenteerde directe medische kosten inbegrepen in de totale kosten, terwijl de indirecte kosten volledig genegeerd werden. Deze indirecte kosten vertegenwoordigen nochtans een grote kost voor de maatschappij. Aangezien nanotherapieën minder neveneffecten veroorzaken, zou de indirecte kost kleiner zijn dan bij conventionele therapieën. Ook deze beperking zet nanotherapie in een slecht daglicht. Tot slot zijn de definities van de kosten sterk verschillend tussen alle studies waardoor vergelijkingen tussen studies niets zouden opleveren. Ze waarschuwen dan ook om geen beleidsbeslissingen te nemen aan de hand van deze studies omdat het tot inefficiënte maatregelen zou kunnen leiden.

Na de publicatie van het onderzoek van Bosetti et al (2013) heeft Huenarts (2014) de lijst vervolledigd in zijn masterscriptie met 3 nieuwe artikels, namelijk: Lazzaro et al. (2013), Alba et al. (2013) en Raimundo et al. (2013).

Ook in deze nieuwe onderzoeken zijn nog steeds vele methodologische tekortkomingen. Zo maken zowel Lazzaro et al. (2013) als Alba et al. (2013) gebruik van een analyse die niet gebaseerd is op een klinische studie. Ter vervanging van een klinische studie gebruiken ze het Markov model. Dit model werkt op basis van allerlei assumpties en schattingen (Sato & Zouain, 2010). Het Markov model leidt dan ook vooral naar voorspelling terwijl een klinische studie de reële kosten zal weergeven. Verder werden ook in deze studies de indirecte kosten genegeerd. Een groot pluspunt van deze onderzoeken is dat ze wel rekening houden met de kwaliteit van het leven, wat een voordeel oplevert voor de nanotherapie. De nanotherapie (nab-paclitaxel) is dan ook kosteneffectiever bevonden dan de chemotherapie in een behandeling voor borstkanker door beide artikels.

Raimundo et al. (2013) maakten dan weer een vergelijking tussen liposomische doxorubicine en paclitaxel voor de behandeling van Kaposi Sarcoma, een veel voorkomende kanker bij patiënten met AIDS. Ook in deze studie werden dezelfde beperkingen waargenomen zoals de twee studies hierboven vermeld, maar de levenskwaliteit werd in dit onderzoek echter niet in beschouwing genomen. De auteurs komen uiteindelijk tot de conclusie dat chemotherapie kosteneffectiever is dan nanotechnologie voor de behandeling van Kaposi Sarcoma.

Sinds de masterscriptie van Huenaerts (2014) zijn er, zoals reeds aangegeven, dus drie nieuwe onderzoeken gebeurd die nanotherapie en chemotherapie vergelijken aan de hand van een kosten-effectiviteitsanalyse.

Een eerste onderzoek (Gharaibeh, McBride, Bootman, & Abraham, 2015) past een kosten-effectiviteitsanalyse toe op de behandeling van pancreaskanker in het Verenigd Koninkrijk. De auteurs vergelijken de combinatie van nab-paclitaxel (nanotechnologie) plus gemcitabine (GEM) met enkel het gebruik van GEM. Ze besluiten dat de totale kost van de behandeling van nab-paclitaxel plus GEM £5466 hoger is dan wanneer enkel GEM zou gebruikt worden. Nab-paclitaxel maakte de behandeling duurder maar creëerde meer incrementele voordelen op vlak van LYG (Life years gained) en QALYs (quality-adjusted life years). Zo leverde respectievelijk 0.97 vs 0.79 LYG op en 0.52 vs 0.45 QALYs. Op deze manier konden ze de *incremental cost effectiveness ratio* (ICER) en *cost-utility ratio* (ICUR) berekenen. Deze waren respectievelijk £30367/LYG en £78086/QALY, en hebben dus een positieve kosteneffectiviteit en kostenutiliteit voor pancreaskanker. De resultaten zijn ook getest via een sensitiviteitsanalyse. Alhoewel er veel voordelen zijn aan dit onderzoek, zoals het rekening houden met de kwaliteit van leven en het gebruik maken van een sensitiviteitsanalyse, zijn er ook enkele beperkingen. Zo is er geen rekening gehouden met indirecte kosten en maakt men gebruik van een Markov model. Het gebruik van een sensitiviteitsanalyse maakt het gebruik van assumpties en schatting al wel iets aannemelijker, maar toch zal de klinische studie meer zekerheid geven.

Een tweede artikel (Dranitsaris, Bo, King, Kaura, & Zhang, 2015), van Chinese origine, bespreekt de kosten-effectiviteitsanalyse tussen nab-paclitaxel, docetaxel en paclitaxel voor de behandeling van borstkanker. Om deze 3 te vergelijken hebben ze klinische- en veiligheidsdata van een meta-analyse gebruikt, die werkte via *randomized controlled trials* (RCT). Een meta-analyse is een statistische methode die verschillende studies vergelijkt of combineert om één accuratere uitkomst te bekomen (Crombie & Davies, 2009). Hieruit blijkt dat dit artikel gaat over een review artikel. Met de data die ze op voorgaande manier hebben verzameld, berekenden ze de totale kost voor nab-paclitaxel, docetaxel en paclitaxel, respectievelijk \$19,752, \$13,741 en \$8,940. Daarna heeft men zowel nab-paclitaxel als docetaxel vergeleken met paclitaxel, indien men ook rekening houdt met de kwaliteit van het leven. Dit had als resultaat dat nab-paclitaxel \$19,752 opleverde per QALY en docetaxel een hogere \$130,600 per QALY opleverde. Hoewel beiden positief blijken te zijn, geeft nab-paclitaxel een positievere waarde. De tekortkomingen van dit onderzoek bestaan ten eerste uit de genegeerde indirecte kosten. Ten tweede hebben ze klinische resultaten via RCTs geselecteerd, omdat er geen data beschikbaar was voor alle behandelingen, kan dit makkelijk leiden tot een bias. Ten derde hebben ze hun data uit literatuur gehaald in plaats vanuit een testpopulatie, wat ervoor kan zorgen dat bepaalde kosten niet overeenkomen met de klinische populatie. Ten slotte moeten ze gebruik maken van de mediaan in plaats van het gemiddelde voor tal van berekeningen omdat ze via RCTs geen varianties konden bekomen.

Het laatste onderzoek (Edward, Barton, Thurgar, & Trevor, 2015) is een zeer uitgebreide studie die zowel de klinische effectiviteit als de kosten-effectiviteit bestudeert in het Verenigd Koninkrijk van paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLDH), Topotecan en Trabectedin plus PLDH. Net zoals het voorgaande artikel gebruiken ze een meta-analyse om hun data te verwerven

en ook hier gaat het dus over een review artikel. Verder spreekt het voor zich dat we in dit onderzoek enkel de kosten-effectiviteit zullen behandelen en de klinische effectiviteit dus negeren. Daarnaast bespreekt de studie ook de verschillen tussen patiënten die volledige of gedeeltelijke gevoeligheden hebben voor platinum of mensen die er een allergie voor hebben of ervoor resistent zijn. Om deze literatuurstudie niet te ingewikkeld te maken, zal ik enkel de resultaten bespreken waarbij een behandeling zonder platinum werd gebruikt. De auteurs vergelijken PLDH met paclitaxel en trabectedin plus PLDH met PLDH en bekomen op deze manier een ICER van respectievelijk £25,931 en £81,353. Vervolgens hebben ze ook een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. Ondanks de veelvoudigheid van dit onderzoek zijn er nog steeds enkele tekortkomingen. Zo hebben ze ten eerste de indirecte kosten links laten liggen. Ten tweede maken ze gebruik van het Markov model en zijn er veel assumpties en schattingen gebruikt. Verder gebruiken ze maar één RCT, wat tot bias kan leiden. Tot slot hebben ze al hun data uit literatuur gehaald in plaats van een testpopulatie wat tot ongelijkheden kan leiden in de data.

2.3.2 Conclusie

Het doel van deze literatuurstudie was om het overzicht van belangrijk economisch getinte onderzoeken rond nanotechnologie te actualiseren. We kunnen duidelijk zien dat er ook in de nieuwe artikels methodologische tekortkomingen te vinden zijn. Desalniettemin, kunnen we ook een verbetering vaststellen, in de laatste vijf artikels heeft men namelijk altijd rekening gehouden met de *quality of life*. We moeten wel opmerken dat de indirecte kosten ook in de nieuwe artikels consistent genegeerd worden. Deze kosten, zoals productieverlies, kunnen sterk in het voordeel spelen van Nanotechnologie. Zeker in de toekomst kan dit voor problemen zorgen want door de ontwikkeling van volgende generaties nanotechnologieën zullen ze steeds een betere levenskwaliteit en overlevingskans bieden voor de patiënt (Parodi, et al., 2013). Als we de indirecte kosten niet in rekening brengen zou het goed kunnen dat we deze initieel dure therapieën nooit kunnen toepassen, wat zou kunnen zorgen voor ineffectieve oplossingen voor zowel de patiënt als de maatschappij.

2.4 Kosten-effectiviteitsanalyse (CEA)

2.4.1 Inleiding

Zoals reeds duidelijk gemaakt in de literatuurstudie, zijn er in huidige studies methodologische beperkingen. Het lijkt dan ook nuttig om eerst na te gaan hoe we een kosten-effectiviteitsanalyse moeten toepassen, zodat we niet met dezelfde tekortkomingen te maken krijgen als in reeds gepubliceerde artikels.

2.4.2 Het drie stappenplan

Een kosten-effectiviteitsanalyse in de gezondheidssector vergelijkt kosten en gezondheidseffecten van twee behandelingen om te kijken welk alternatief de meeste waarde voor het beperkte budget van de maatschappij creëert (Philips, 2009). Het grootste werk dat achter iedere CEA schuilt, is de verzameling van gegevens. Men zal dus alle kosten en effecten moeten verzamelen. Als we spreken over kosten zijn dat ook eigenlijk opgeofferde middelen of inputs. (Torfs, Bussels, Kurz, & Annemans, 1999).

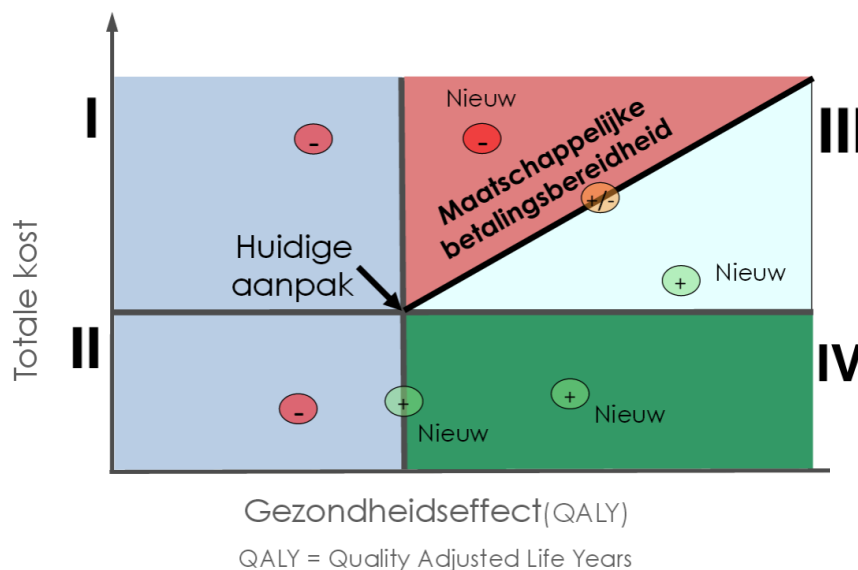
De CEA zal dan ook uit drie stappen bestaan, namelijk: 1) de berekening van verschil in kosten ($C_x - C_y$); 2) de berekening van het verschil in effectiviteit ($E_x - E_y$); 3) de berekening van de incrementele kosten-effectiviteitsratio $(C_x - C_y) / (E_x - E_y)$ (Torfs, Bussels, Kurz, & Annemans, 1999).

In de eerste stap zoeken we het verschil tussen de nieuwe behandeling X en de bestaande behandeling Y. Dit is de incrementele kost. Men moet hierbij rekening houden met 3 grote kostfactoren: 1) directe kosten zoals aankoopkosten medicijnen, loonkosten, transportkosten patiënt enz.; 2) Productiviteitskosten: het verlies aan productiviteit; 3) ontastbare kosten zoals pijn en adverse effecten. Het is dan ook zeer belangrijk om goed weer te geven welke kosten gebruikt worden in een CEA zodat het niet fout geïnterpreteerd kan worden (Philips, 2009).

In een tweede stap zoeken we naar de incrementele effectiviteit tussen X en Y. Het belangrijkste in deze stap is de keuze maken tussen levensverwachting en levenskwaliteit als eenheid van effectiviteit. Als we kiezen voor levensverwachting weten we enkel hoeveel langer een bepaald persoon zal leven maar niet op welke manier. We verliezen met andere woorden een grote hoeveelheid aan informatie, dus is het beter om te opteren voor levenskwaliteit als effectiviteitseenheid uitgedrukt in QALYs. Op deze manier weten we hoeveel gezonde levensjaren er worden gewonnen. (Torfs, Bussels, Kurz, & Annemans, 1999).

In de derde stap berekenen we de incrementele kosten-effectiviteitsratio of ICER. Specifiek beschrijft de ICER de extra kost om één gezondheidseffect extra te behalen door behandeling X uit te voeren in plaats van behandeling Y. Eenmaal je de ICER hebt berekend, kan je deze plaatsen in één van de kwadranten die hieronder in figuur 1 worden weergegeven. In kwadrant I kan je zien dat de kosten stijgen en effecten dalen en zal men dus de behandeling niet accepteren. In kwadrant II zal de behandeling niet geaccepteerd worden omdat de effectiviteit er op achteruit gaat en dat zou niet mogen in deze moderne samenleving. In kwadrant III kunnen zowel

Figuur 1: Kosten-effectiviteitsanalyse kwadranten (Van Dijck , 2015)



behandelingen geaccepteerd als afgekeurd worden. Men zal in deze kwadranten per situatie bekijken wat meest optimaal is. De uiteindelijke beslissing zal afhangen van de maatschappelijke betalingsbereidheid. In kwadrant IV is er echter geen twijfel mogelijk want de nieuwe behandeling zou dan minder kosten voor meer effecten (Van Dijck , 2015).

2.4.3 De kosten-utiliteitsanalyse (CUA)

Verder is het belangrijk om het verschil tussen de kosten-utiliteitsanalyse en de kosten-effectiviteitsanalyse te verklaren. De vorm van de analyse bij de CUA is gelijkaardig met de CEA, zo zal de verhouding tussen input (kosten) en output (gezondheidswinst) worden vergeleken. Het verschil tussen de twee analyses ligt bij de uitkomstmaat. Een behandeling is kosteneffectief als het, ten opzichte van een alternatieve behandeling, onder een bepaalde grens ligt dat de maatschappij wil betalen. De kosten-utiliteitsanalyse zal de behandelingen naast elkaar zetten door de baten uit te drukken in kwaliteit van leven. Meestal wordt dat weergegeven in QALYs, wat 1 jaar perfecte gezondheid is, maar het kan ook worden uitgedrukt als QALWs, wat 1 week perfecte gezondheid is. De maatstaf (jaren, weken, enz) hoeft dus niet te verschillen tussen CEA en CUA.

2.4.4 Nuloptie

Tot slot is het belangrijk op te merken dat een CEA normaal gezien ook vergeleken moet worden met een nuloptie. Dat wil zeggen dat men in de plaats van een behandeling helemaal niets zou doen of bijvoorbeeld een placebo geven in plaats van de normale behandelingen. Helaas is er geen data van dit alternatief en is het dus onmogelijk om te analyseren. Om deze methodologische beperking te reduceren zullen we beide behandelingen reedsreeks met elkaar vergelijken.

3 Empirische studie: Een gevalstudie van een vergelijking van chemotherapie en nanotherapie in Vlaanderen

3.1 Methode

Om de vergelijking te maken tussen chemotherapie en nanotherapie zal, zoals in de literatuurstudie vermeld, een kosten-effectiviteitsanalyse worden toegepast. In dit onderzoek zal een vergelijking worden gemaakt tussen de tweedelijnsbehandeling van ovariële kanker met PLD (*Pegylated Liposomal Doxorubicin*) of GEM (*Gemcitabine*). De resultaten van het onderzoek bevatten de totale kost van de kankerbehandeling en de kwaliteit van het leven na de behandelingen. Daarna zal de ICER kunnen berekend worden die de verhouding tussen de kost en het klinische voordeel zal weergeven.

Dit onderzoek is gebaseerd op een multicenter en willekeurige klinische studie van fase III, die de vergelijking maakte tussen PLD en GEM voor patiënten met ovariële kanker die een hervalkende binnen 12 maanden na de eerstelijnsbehandeling. Het primaire doel van de studie was de tijd tot vooruitgang van patiënten behandeld met GEM te meten ten opzichte van de patiënten die met PLD behandeld werden. Een secundair doel van de studie was het evalueren van de "overall survival" (OS), "response rate", veiligheid of toxiciteit en "Quality of life" (QoL) (Ferrandina, et al., 2008).

3.2 Bespreking data

Deze gevalstudie maakt gebruik van een Italiaanse dataset die uit 153 proefpersonen bestaat. Hiervan zijn respectievelijk 76 en 77 patiënten met PLD en GEM behandeld voor tweedelijnsbehandeling van ovariële kanker. Een tweedelijnsbehandeling betekent dat de patiënten al hervallen zijn en dus een tweede keer moeten worden behandeld voor ovariële kanker. Verder weigerden 6 personen de behandeling met GEM en 4 de behandeling met PLD, waardoor er nog maar 71 patiënten zijn behandeld met GEM en 72 met PLD. Alle proefpersonen die werden behandeld waren 18 jaar of ouder en hadden allemaal een terugkeer van ovariële kanker of een mislukking van de eerstelijnsbehandeling met paclitaxel of platinum chemotherapie. Bijkomend zijn alle patiënten getest op allerhande indicatoren van neveneffecten waardoor ook de kosten betreffende de neveneffecten van de behandeling kunnen worden opgenomen in de kosten-effectiviteitsanalyse. De neveneffecten waarmee rekening werd gehouden waren: neutropenia, leukopenia, anemie, hand-voet syndroom, trombocytopenia, neurologische toxiciteit, vermoeidheid, hepatische toxiciteit, misselijkheid en overgeven, anorexia, mucositis, diarree en alopecia. Patiënten die zwanger waren, borstvoeding gaven, een levensverwachting van minder

dan 3 maanden hadden, een geschiedenis hebben gehad van cardiologische aandoeningen of ongecontroleerde systematische infecties hadden, werden niet toegelaten in de studie. Daarnaast was het ook niet toegestaan dat patiënten een onderzoekende therapeut of chemotherapie binnen 30 dagen van de eerste dosis van de GEM of PLD hadden toegediend gekregen (Ferrandina, et al., 2008).

Zoals eerder vermeld gaat het over een Italiaanse dataset die we zullen toepassen in een Vlaamse omgeving. Dit zou in principe geen beperking mogen zijn voor het onderzoek omdat een patiënt in Italië op dezelfde manier zou behandeld worden als in Vlaanderen. Verder zouden ook de neveneffecten niet mogen verschillen op basis van geografische verschillen. We gaan er dus vanuit dat de database uit Italië geen vertekend beeld zal geven ondanks dat we het toepassen in Vlaanderen.

3.3 Data JESSA ziekenhuis

Om aan de Italiaanse dataset in een Vlaams tintje te geven werken we in dit onderzoek samen met het JESSA ziekenhuis te Hasselt. Met andere woorden zullen we de kosten en praktijken gebruiken die zouden worden toegepast in het JESSA ziekenhuis. Zo zou er eenmaal 40mg Caelyx worden toegediend per cyclus van 28 dagen aan de patiënten in de PLD groep. De PLD groep krijgt telkens een toediening op dag één van de cyclus. De GEM groep krijgt tweemaal 1000 mg Gemcitabine per cyclus van 20 dagen. Deze toedieningen van GEM vonden steeds plaats op dag 1 en dag 8 van de cyclus.

Ondanks een strikt toedieningsplan van beide therapieën, kunnen de artsen de behandeling stopzetten mits de patiënt te veel neveneffecten zou ondervinden. De artsen kunnen in dergelijke situatie de therapie zelfs tijdelijk of definitief stopzetten indien de neveneffecten als te zwaar worden ervaren door de patiënt. Om een vorige situatie snel te kunnen detecteren worden de patiënten streng opgevolgd. Een voorbeeld hiervan is de test die elke patiënt de eerste week van elke cyclus moet uitvoeren ongeacht of er zich neveneffecten voordoen. Mits dit wel het geval is, wordt de patiënt elke week van de cyclus opgevolgd.

Verdere opvolging na behandeling verschilt van ziekenhuis tot ziekenhuis. Voor het JESSA ziekenhuis loopt de opvolging als volgt: het eerste en tweede jaar na de behandeling wordt om de 3 maanden een consultatie met de oncoloog voorzien. Vanaf het derde jaar na de behandeling gebeurt diezelfde consultatie om de 4 maanden en in het vierde en vijfde jaar is dit om de 6 maanden. Op voorwaarde dat er na 5 jaar geen herval is, wordt de patiënt genezen verklaard.

3.4 Kosten

Een vaak voorkomende methodologische tekortkoming in eerder onderzoek was dat het totale kostenplaatje geen indirecte kosten bevatten (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). Bosetti, Marneffe & Vereeck (2013) geven dan ook een duidelijk overzicht van alle directe en indirecte

kosten. Dit onderzoek zal dan ook eerst deze kosten opsommen en definiëren zodat dezelfde tekortkomingen niet wederom voorkomen.

3.5 Directe kosten

Directe kosten zijn gerelateerd aan de behandeling van de ziekte en ook de bijkomende neveneffecten van de behandeling. Ze bevatten medicijn-, toedienings-, monitorings- en nazorgkosten. Mogelijks zijn bijkomende kosten voor opleidingen en training van artsen en ander personeel nodig omdat zij nieuwe technieken moeten aanleren. Dit laatste is echter niet van toepassing op dit onderzoek, maar is toegevoegd aan de opsomming van directe kosten voor de volledigheid.

3.5.1 Medicijnkosten voor kanker

De medicijnkosten bedragen een groot aandeel van de totale kosten voor kankerbestrijding. Vooral bij het gebruik van nieuwe therapieën en medicijnen kunnen deze kosten een grote hap uit het budget nemen. Natuurlijk is het wel de bedoeling om op deze manier een voordeel te krijgen via een verbeterde doeltreffendheid, betere levenskwaliteit of een verminderde toxiciteit.

Medicijnkosten kunnen tal van verschillende kosten bevatten afhankelijk van welke definitie men hanteert. Zo zijn er de kosten van het medicijn zelf en de toedieningskosten die onder andere personeelskosten, kosten van apparaten, materiaalkosten, kosten van uitrusting zoals naalden, enz. Verder kan ook rekening worden gehouden met kosten van een gemeenschappelijke kamer waar de medicijnen worden toegediend. Daarnaast kunnen ook administratieve kosten worden toegevoegd aan de totale toedieningskosten als men een zeer volledige definitie wil. In dit onderzoek zullen de medicijnkosten en toedieningskosten apart berekend worden om goed te kunnen zien welke kost in welke therapie precies het zwaarste doorweegt.

De berekeningen van de medicijnkost bevat drie belangrijke elementen: de aankoopkost, de grootte van de dosis per behandeling en de frequentie van de toediening per cyclus. In Bijlage één wordt de kost per dosis gedeeld door het aantal mg dat nodig is per dosis om de kost per mg te berekenen. Daarna vermenigvuldigen we de kost per mg met de cumulatieve dosis dat de patiënt gekregen heeft over de looptijd van zijn behandeling om te totale medicijnkost te bekomen. Tot slot berekenen we ook de kost per cyclus door de totale medicijnkost te delen door het aantal cycli dat de patiënt gekregen heeft.

In tabel 2 worden de gemiddelde medicijnkosten per patiënt en de medicijnkost per cyclus per patiënt weergegeven. Beide gemiddelde kosten zijn statistisch significant op een 99% significantieniveau ($P < 0,01$). Verder kunnen we vaststellen dat de medicijnkost voor een PLD behandeling ongeveer 4,5 keer zo hoog ligt dan een GEM behandeling.

Tabel 2: Gemiddelde medicijnkost

Gemiddelde totale medicijnkost PLD per patiënt	€ 2.988,21
Gemiddelde totale medicijnkost GEM per patiënt	€ 655,34

Gemiddelde medicijnkost PLD per patiënt per cyclus	€ 770,90
Gemiddelde medicijnkost GEM per patiënt per cyclus	€ 120,10

3.5.1.1 Voorbehandeling

Er moeten volgens internationale voorschriften voorbehandelingsmedicijnen verstrekt worden voor de toediening van elk kankermedicijn. In het JESSA ziekenhuis hangt het voorbehandelingsplan af van de behandeling die de patiënt zal krijgen. Patiënten die met GEM worden behandeld, krijgen ten eerste een baxter van 250cc NaCl 0,9% toegediend en vervolgens 2 ampullen Litican 25 mg/ml opgelost in 50cc NaCl 0,9%. In de onderstaande tabel zien we er een overzicht van, met de respectievelijke kostprijs bijgevoegd.

Tabel 3: Kostprijs van voorbehandeling GEM

voorbehandeling GEMZAR	kostprijs
250cc NaCl 0.9%	€ 1,32
50cc NaCl 0,9%	€ 1,09
2 ampullen Litican IV in 50 cc NaCl 0.9%	€ 1,06
Totaal	€ 3,47

De Patiënten behandeld met PLD, krijgen een ander voorbehandelingsplan. Ten eerste krijgen ook zij de baxter van 250cc NaCl 0,9%. Vervolgens wordt er 40 mg Solumedrol, 8mg Zofran en 2 ampullen Litican 25mg/ml toegediend die elk afzonderlijk worden opgelost in 50cc NaCl 0,9%. Tabel 4 geeft eenzelfde overzicht als tabel 3 maar dan voor de voorbehandeling van één toediening PLD.

Tabel 4: Kostprijs van voorbehandeling PLD

voorbehandeling Caelyx	Kostprijs
500cc NaCl 0,9%	€ 1,54
50cc NaCl 0,9%	€ 1,09
40mg Solumedrol IV in 50 cc Nacl 0.9%	€ 4,03
8mg Zofran IV in 50cc NaCl0.9%	€ 8,40
2 ampullen Litican IV in 50cc Nacl0.9%	€ 1,06
totaal	€ 18,29

De verschillende kostprijzen van de medicijnen zijn beschikbaar via de website van het Rijksinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering.

Om de totale voorbehandelingskost per patiënt te berekenen, werd het aantal cycli vermenigvuldigd met de kost per voorbehandeling. In bijlage twee is de uitkomst te vinden voor de totale voorbehandelingskost per patiënt, alsook de totale kost per patiënt per cyclus. In onderstaande tabel 4 zijn dan weer de gemiddeldes terug te vinden, analoog aan tabel twee. Ook hier zijn beide gemiddelde kosten statistisch significant op een 99% significantieniveau ($P < 0,01$).

Ondanks dat de GEM groep twee voorbehandelingen moeten betalen per cyclus, is er voor de PLD groep een significante meerkost doordat de initiële kost ongeveer vijf keer zoveel is.

Tabel 5: Gemiddelde voorbehandelingskost

Gemiddelde totale voorbehandelingskosten PLD per patiënt	€ 73,92
Gemiddelde totale voorbehandelingskosten GEM per patiënt	€ 37,34
Gemiddelde voorbehandelingskosten PLD per patiënt per cyclus	€ 18,29
Gemiddelde voorbehandelingskosten GEM per patiënt per cyclus	€ 6,94

3.5.1.2 Medicijnkosten voor de bestrijding van neveneffecten

Neveneffecten worden op verschillende manieren bestreden aan de hand van de graad van een neveneffect. Deze graden zijn gedefinieerd door de World Health Organisation (WHO, 1979) en worden ook gehanteerd door het JESSA ziekenhuis. In tabel 7 is een overzicht te vinden dat weergeeft wat deze graden precies inhouden. In tabel 8 is dan weer terug te vinden hoe het JESSA ziekenhuis elke graad van neveneffecten behandelt en wat de bijhorende kostprijs daarvan is. In bijlage 3 is het resultaat weergegeven als je al de kosten van alle neveneffecten per behandelingsperiode per patiënt optelt. Ten slotte is in tabel 6 weergegeven wat de gemiddelde totale medicijnkost is voor neveneffecten. Er is een verschil van 203,99 euro in het voordeel van PLD ten op zichten van de GEM groep, wat normaal is omdat men door PLD minder neveneffecten ervaart dan bij gebruik van GEM. Het verschil is statistisch significant op een significantieniveau van 95% ($P < 0,05$).

Een beperking van de klinische data van Ferrandina et al. (2008) is dat er gemiddelde kost voor neveneffecten per cyclus kan berekend worden omdat er nooit registratie is gebeurd van de neveneffecten tijdens de cycli. Verder hield de studie enkel rekening met slechts de meest ernstige neveneffecten die ervaren waren door de patiënten. Hierdoor kan een zeer vertekend beeld ontstaan en mogelijks een sterke onderschatting van kosten tot gevolg hebben. Het zou dus niet onrealistisch zijn als het kostenverschil voor de neveneffecten in werkelijkheid groter was dan in deze studie aangegeven.

Tabel 6: Gemiddelde totale medicijnkost ter bestrijding van neveneffecten

Gemiddelde totale medicijnkost voor neveneffecten PLD/patiënt	€ 473,69
Gemiddelde totale medicijnkost voor neveneffecten GEM/patiënt	€ 677,68

Tabel 7: Graden van neveneffecten (WHO, 1979)

toxiciteit	Graad 0	Graad 1	Graad 2
Leukocytes (1000/mm ³)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9
haemaglobine	≥ 11.0 g/100ml ≥ 110g/l	9,5 - 10,9 g/100ml 95 - 109 g/100ml	8,0 - 9,4 g/100ml 80 - 94 g/l
platelets (1000/mm ³)	≥ 6,8 mmol/l > 100	5,6 - 6,7 mmol/l 75 - 99	4,95 - 5,8 mmol/l 50 - 74
Misselijkheid/overgeven	geen	misselijk	kortstondig overgeven
Diarree	geen	korstondig, < 2 dagen	draaglijk, maar > 2 dagen
Oraal (stomatitis)	Geen verandering	Pijnlijk/Erytherma	Erytherma, zweren; vaste voeding mogelijk
alopecia	Geen verandering	minimaal haarverlies	matig, plaatselijke alopecia
Cutaneous (Huid)	Geen verandering	Erythema	droge schilfering, blaasjes, pruritus
Staat van bewustzijn	Alert	Voorbijgaande lethargie	slaperigheid, > 50% uren wakker
perifeer	Geen	Paraesthesias en/of afgenomen peesreflexen	Ernstige paraesthesias en/of milde zwakheid
Constipatie	Geen	mild	matig
Pijn	Geen	mild	matig
toxiciteit	Graad 3		Graad 4
Leukocytes (1000/mm ³)	1,0 - 1,9		1
haemaglobine	6,5 - 7,9 g/100ml 65 - 79 g/l		< 6,5 g/100ml < 65 g/l
platelets (1000/mm ³)	4,0 - 4,9 mmol/l 25 - 49		< 4,0 mmol/l < 25
Misselijkheid/overgeven	overgeven, behandeling nodig		hardnekkig overgeven
Diarree	ondraaglijk, behandeling nodig		hemorragische uitdroging
Oraal (stomatitis)	Zweren, liquide dieet nodig		alimentatie niet mogelijk
alopecia	volledige alopecia, maar omkeerbaar		onomkeerbare alopecia Exfoliatieve dermatitis; chirurgische ingreep voor necrose
Cutaneous (Huid)	Vochtige schilfering, zweervorming		
Staat van bewustzijn	slaperigheid, < 50% uren wakker		Coma
perifeer	Ontoelaatbare paraesthesias en/of merkbaar verlies motoriek		verlamming
Constipatie	abdominale uitzetting		uitzetting en overgeven
Pijn	ernstig		onhandelbaar

Tabel 8: Behandeling en kosten neveneffecten per graad (JESSA ziekenhuis)

neveneffect	Graad	Medicijnen	Kosten medicijnen
WBC toxicity (leukopenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Neulasta 1 keer per cyclus	€ 1.176,03
Neutrophilis (neutropenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Neulasta 1 keer per cyclus	€ 1.176,03
Hemoglobine toxicity (anemia)	1	aranesp 500µgr/3 weken	€ 1.091,19
	2	aranesp 500µgr/3 weken	€ 1.091,19
	3	bloedtransfusie	
	4	bloedtransfusie	
Platelets toxicity (trombocytopenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Bloedplaatjes transfusie (<20000 bloedplaatjes)	
Cutaneous toxicity (PPE) (hand-foot syndrome)	1	Alhydran 250ml	€ 73,50
	2	Alhydran 250ml	€ 73,50
	3	Alhydran 250ml	€ 73,50
	4	Alhydran 250ml	€ 73,50
Neurological toxicity	1	Befact forte	€ 0,13
	2	Befact forte	€ 0,13
	3	Redomex/Lyrica	€ 0,0648 / € 0,8521
	4	Redomex/Lyrica	€ 0,0648 / € 0,8521
Hepatic toxicity (lever) (bilirubin) (transaminases) (alkaline phosphates)	1	/	/
	2	/	/
	3	lever niet aankan, stoppen of minderen met dosis	/
	4	lever niet aankan, stoppen of minderen met dosis	/
Ashtenia toxicity (Vermoeidheid)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	/	/
Anorexia	1	/	/
	2	fortimel (bijvoeding)(2 tot 3 per dag)	€43,35/cyclus
	3	Sondevoeding of TPN	€ 7,22 / € 48,505
	4	Sondevoeding of TPN	€ 7,22 / € 48,505
Misselijkheid	1	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	2	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	3	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	4	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
Overgeven	1	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	2	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	3	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	4	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
Diarree	1	imodium	€ 0,0705
	2	imodium	€ 0,0705
	3	somatuline 120mg	€ 1.327,37
	4	sandostatine L.A.R. 30mg	€ 948,20
Mucositis (Stomatitis)	1	hextril	€ 3,76
	2	hextril	€ 3,76
	3	hextril	€ 3,76
	4	hextril	€ 3,76
Alopecia (kaalheid)	1	/	/
	2	/	/
	3	pruik	€ 700,00
	4	Pruik	€ 700,00

3.5.1.3 Totale medicijnkosten

Om het verhaal rond de medicijnkosten af te ronden, tellen we zowel de medicijnkosten voor kanker en neveneffecten als de voorbehandeling bij elkaar op om een subtotaal te creëren. In Tabel 9 is duidelijk te zien dat de gemiddelde totale medicijnkost voor de PLD behandelingen beduidend hoger ligt. Ook dit verschil is statistisch significant op een significantie niveau van 99% ($P < 0,01$).

Tabel 9: Gemiddelde totale medicijnkost per patiënt

Gemiddelde totale medicijnkost PLD per patiënt	€ 3.516,08
Gemiddelde totale medicijnkost GEM per patiënt	€ 1.350,99
Gemiddelde medicijnkost PLD per patiënt per cyclus	€ 939,00
Gemiddelde medicijnkost GEM per patiënt per cyclus	€ 286,12

3.5.2 Toedieningskosten

Net zoals de medicijnkosten bestaan de toedieningskosten uit meerdere elementen. Zo is zowel de toediening van de kankermedicijnen als toediening van medicijnen in de behandeling voor neveneffecten vertegenwoordigd. De toediening van een kankermedicijn gebeurt voor alle patiënten via een dagopname in het ziekenhuis. Het grote verschil tussen de twee behandelingen schuilt dan ook in de het aantal toedieningen dat per cyclus moeten gebeuren. Zoals eerder vermeld, moeten patiënten die met GEM worden behandeld twee keer naar het ziekenhuis komen om de twintig dagen terwijl de PLD groep dat maar één keer moet doen om de 28 dagen. Voor de toediening van medicijnen gerelateerd aan neveneffecten is soms zowel een dagopname als een overnachting nodig.

Verder is het belangrijk om te melden dat in Vlaanderen alle behandelingen worden gedaan in het ziekenhuis zelf en er dus geen nood is aan thuisverzorging. Thuisverzorging zal dus niet verder in de analyse worden aangehaald of berekend.

3.5.2.1 Toediening van kankermedicijnen

Bij een tweedelijnsbehandeling van ovariële kanker is er normaal gezien geen nood aan overnachting in het ziekenhuis voor de toediening van het kankermedicijn. Sommige patiënten kunnen dit wel nodig hebben maar in onze patiëntengroep is dit niet voorgekomen. Hierdoor zijn er geen kosten voor overnachtingen verbonden aan de toediening van medicijnen van kanker met zowel GEM als PLD.

Wel treden er kosten op bij de dagopname voor de toediening van een kankermedicijn met zowel GEM als PLD. Die kost is gelijk aan het maxi-forfait voor de opnamen vermeerderd met de kost van een verpleegdag. De maxi-forfait bedraagt €105,21 en de verpleegdagprijs is €449,52 waardoor we aan een totale prijs van dagopname bekomen van €554,73. Enkel kosten voor personeel, eten

en drinken, materiaal, gemeenschappelijke ruimte en de huur van een kamer voor één dag zijn inbegrepen in deze prijzen. Dus de medicijnkosten zijn hier wel degelijk niet inbegrepen.

Een toediening moet voor de PLD groep één keer gebeuren om de 28 dagen, terwijl dat voor de GEM groep twee keer moet gebeuren om de 20 dagen. Als we dit vermenigvuldigen met het aantal cycli en de kost van een toediening bekomen we de kost voor ambulante bezoeken per patiënt.

De gemiddelde toedieningskosten van kankermedicijnen voor de behandeling met PLD of GEM zijn terug te vinden in de onderstaande tabel. De gemiddelde toedieningskost per patiënt per cyclus is logischerwijze voor de PLD behandeling de prijs van één dagopname terwijl dit voor de GEM behandeling twee keer moet gebeuren per cyclus waardoor de kost verdubbelt.

Tabel 10: Gemiddelde toedieningskost voor kankermedicijnen

Gemiddelde toedieningskost voor behandeling PLD per patiënt	€ 2.242,03
Gemiddelde toedieningskost voor behandeling GEM per patiënt	€ 5.968,89
Gemiddelde toedieningskost voor behandeling PLD per patiënt per cyclus	€ 554,73
Gemiddelde toedieningskost voor behandeling GEM per patiënt per cyclus	€ 1.109,46

3.5.2.2 Toedieningskosten voor neveneffecten

De toedieningskosten voor neveneffecten bestaat uit twee delen. Enerzijds zijn er ambulante patiëntbezoeken en anderzijds zijn er de overnachtingen die enkel voorkomen door ernstige neveneffecten. Net zoals de toedieningskost van kankermedicijnen, kost een dagopname voor neveneffecten evenveel, namelijk 554,73 euro. Niet voor elk neveneffect is echter een dagopname nodig. Enkel bij volgende neveneffecten en bijhorende graad is een dagopname nodig: graad vier leukopenia (witte bloedcel toxiciteit), neutropenia (tekort neutrofiele granulocyten), trombocytopenia (bloedplaatjes toxiciteit) en elke graad van hemoglobine toxiciteit (bloedarmoede).

In de onderstaande tabel zijn de gemiddelde toedieningskosten van dagopnames voor neveneffecten terug te vinden. Doordat er minder neveneffecten voorvallen bij PLD patiënten, is een klein voordeel te zien in de gemiddelde kost voor dagopnames die nodig zijn voor de behandeling van neveneffecten ten op zichte van GEM patiënten. Dit verschil is echter niet statistisch significant op een 95% significantie niveau ($P=0,061$)

Tabel 11: Gemiddelde toedieningskosten dagopnames neveneffecten

Gemiddelde toedieningskosten neveneffecten PLD per patiënt	€ 245,67
Gemiddelde toedieningskosten neveneffecten GEM per patiënt	€ 334,47
Gemiddelde toedieningskosten neveneffecten PLD per patiënt per cyclus	€ 60,78
Gemiddelde toedieningskosten neveneffecten GEM per patiënt per cyclus	€ 62,17

Rond de kost van overnachtingen kon het JESSA ziekenhuis geen exacte gegevens aanbieden. Dit is te verklaren door de variërende kost per patiënt aangezien enkel bepaalde graden van neveneffecten moeten overgaan van dagopname naar overnachtingen. Dit neemt niet weg dat de kost van overnachtingen een belangrijk aandeel kan hebben in de totale toedieningskost. Daarom berekenen we in deze studie de kost van overnachtingen op dezelfde wijze als Capri & Cattaneo (2003). Zij gebruikten een standaard overnachtingskost die gevonden is door "*diagnosis-related groups reimbursement rates*". We weten echter wel dat het JESSA ziekenhuis een maxi-forfait aanrekenet van 554,73 euro voor dagopnames. Capri & Cattaneo (2003) vermeerderen dit bedrag met 40% om tot de kost van een overnachting te komen. Een overnachting zal dus uiteindelijk ongeveer 776,62 euro kosten. Deze kost bevat de personeelskosten, kosten van materiaal, de kosten van eten en drinken, de kosten van een gemeenschappelijke ruimte en de huur van de kamer voor zowel de dag als de nacht.

De overnachtingskosten voor de behandeling van neveneffecten komt in onze data slechts 4 keer voor. De gemiddelde kost per patiënt zal ons door deze rede niet veel verklaren. Zo zijn de gemiddelde kosten respectievelijk 10,94 euro en 34,26 euro voor de PLD en GEM groep. Dit resultaat is dan ook niet statistisch significant ($P= 0,314$).

3.5.2.3 Totale toedieningskosten

De totale toedieningskost zullen we berekenen door de kosten van de dagopnames voor zowel kankermedicijnen als neveneffecten samen te nemen en ook de overnachtingen voor neveneffecten op te tellen. Een overzicht hiervan is beschikbaar in bijlage vier. Als we deze samengevoegde kosten delen door het aantal patiënten bekomen we het gemiddelde per patiënt. Dit is in tabel 12 weergegeven. Het valt op dat de kost van de GEM groep twee à drie keer zo groot is dan de PLD groep. Dit is geen onlogisch resultaat omdat GEM patiënten twee keer per cyclus opgenomen moeten worden in het ziekenhuis en hun cyclus is ook korter, namelijk twintig dagen in plaats van 28 dagen. Ook dit verschil is statistisch significant bij een significantieniveau van 99% ($P<0,01$)

Tabel 12: Gemiddelde toedieningskost

Gemiddelde totale toedieningskost PLD per patiënt	€ 2.491,66
Gemiddelde totale toedieningskost GEM per patiënt	€ 6.327,09
Gemiddelde toedieningskost PLD per patiënt per cyclus	€ 616,49
Gemiddelde toedieningskost GEM per patiënt per cyclus	€ 1.176,04

3.5.3 Opvolgingskosten

De kosten die verbonden zijn aan de opsporing en diagnoses van ziektes en de opvolging van de progressie van die ziekte worden de monitoringskosten genoemd. De opsporing en diagnoses van ovariële kanker worden op dezelfde manier gedaan voor zowel GEM als PLD patiënten. Er is dus geen verschil tussen de groepen waardoor het niet nuttig is om deze kost op te nemen in de analyse. Verder gebeurt ook de opsporing van neveneffect door dezelfde wijze voor beide groepen.

Ook hier is het dus niet nuttig om deze kost op te nemen in de analyse want alle patiënten worden elke cyclus getest voor neveneffecten waardoor het evenveel zou kosten.

Eens bepaalde neveneffecten voorkomen bij patiënten is er wel een verschil tussen beide groepen. Dit is te verklaren doordat het JESSA ziekenhuis alle graden van hematologische toxiciteiten (leukopenia, neutropenia, anemie en trombocytopenia) en graad 2, 3 en 4 van diarree opvolgt met bloedanalyses en stoelgangstalen. Aangezien theoretisch gezien de PLD groep minder neveneffecten ervaart, zou de kost lager moeten zijn dan voor de GEM groep waardoor het dus ook nodig is om deze kost op te nemen in de analyse. Ingeval hematologische toxiciteit wordt vastgesteld bij een patiënt gaat het JESSA ziekenhuis over tot het nemen van drie bloedstalen in die cyclus. Voor graad 2, 3 en 4 diarree wordt een éénmalige stoelgangstaal genomen die zal worden getest om daarna een verdere beslissing over de behandeling te kunnen nemen. Beide opties kunnen voorkomen bij zowel PLD als GEM en kosten evenveel voor iedere patiënt. De kost van één bloedanalyse is 42,10 euro, maar zoals hierboven vermeld, is er altijd opvolging van drie bloedanalyses waardoor de prijs uiteindelijk neerkomt op 126,30 euro. De kost van een stoelgangstaal bedraagt 24,39 euro. In bijlage 5 is samenvattende tabel weergegeven waar de kosten van de bloedanalyse en stoelgangstaal al zijn samengeteld per patiënt. Tabel 13 stelt de gemiddelde opvolgingskosten voor. Aangezien opvolgingskosten ontstaan door neveneffecten, heeft ook hier de PLD groep een voordeel. Het verschil van de gemiddelde totale kosten is statistisch significant met een significantieniveau van 99%. Ook hier moet worden opgemerkt dat niet alle neveneffecten zijn opgenomen in de studie waardoor het verschil tussen GEM en PLD mogelijk groter kan zijn in de realiteit.

Tabel 13: Gemiddelde opvolgingskosten

Gemiddelde totale medicijnkost PLD per patiënt	€ 84,48
Gemiddelde totale medicijnkost GEM per patiënt	€ 110,76
Gemiddelde medicijnkost PLD per patiënt per cyclus	€ 20,90
Gemiddelde medicijnkost GEM per patiënt per cyclus	€ 20,59

3.5.3.1 Kosten van nazorg

De effectiviteitsresultaten van beide behandelingen was hetzelfde, waardoor er geen verschil is aan nood voor nazorg tussen de twee groepen. Hierdoor zullen dus ook de kosten met betrekking tot nazorg geen verschil maken in de resultaten en zullen dus niet worden opgenomen in de analyse.

Bijkomend was er ook geen enkele vrouw in de patiëntendata die nood had aan nazorg. Er waren wel drie patiënten behandeld met PLD en vier patiënten behandeld met GEM die last van alopecia ondervonden. De prijs van een pruik ligt voor beide groepen gelijk, waardoor het niet nuttig was om nog verder een onderscheid te maken.

3.6 Indirecte kosten

Indirecte kosten zijn kosten die we niet rechtstreeks kunnen toerekenen aan een bepaalde behandeling. Desondanks de onrechtstreekse koppeling is het belangrijk om deze kosten op te nemen in de kosten-effectiviteitsanalyse om een zo juist mogelijke weergave van de realiteit te verkrijgen. In recente literatuur die chemotherapie vergelijkt met nanotherapie laten de onderzoekers de indirecte kosten vaak onbesproken waardoor er een fout beeld wordt gecreëerd. Deze indirecte kosten bestaan vooral uit het verlies van tijd en productiviteit. Dit geldt niet alleen voor de patiënt maar ook zijn naasten en vrienden zullen tijd en productiviteit verliezen door bijvoorbeeld op bezoek te gaan. Op deze manier verdwijnt tijd om te gaan werken maar ook voor ontspanning, vrijwilligersactiviteiten en huishoudelijke activiteiten.

Voor we de indirecte verder dieper gaan bespreken dienen we een onderscheid te maken tussen tastbare en ontastbare indirecte kosten. Tastbare indirecte kosten zijn de verloren productie van patiënt en verwanten, kosten van bezoeken van verwanten en vrienden, transportkosten voor patiënten, de administratiekosten van de verzekering en tot slot de gederfde intresten op begrafeniskosten door een vroegtijdig overlijden kunnen indirect toegewezen worden aan een bepaalde behandeling. Ontastbare indirecte kosten of niet-financiële kosten zijn de emotionele kosten van pijn, lijden, stress en dus in het algemeen het verlies aan levenskwaliteit.

3.6.1 Productieverlies patiënten

Eén van de vele gevolgen van alle behandeling van kanker is productieverlies van zowel de patiënt als zijn of haar verwanten. Zo zal de patiënt tijdelijk afwezig zijn op zijn of haar werk of moeten werken met handicaps op korte tot middellange termijn. Verder omvat productieverlies ook de waarde van mantelzorg dat het productieverlies van verwanten moet weergeven.

Het gemiddelde loon is een goede parameter om productieverlies te bepalen aangezien het economische verlies van de persoon zo goed kan worden gekwantificeerd. Hierdoor is het productieverlies sterk afhankelijk van zowel de leeftijd als het inkomen van de patiënt. Hierbij komt wel kijken dat één iemand zijn tijd niet meer waard is dan dat van een ander, ook al heeft die persoon een groter inkomen. Daarom gebruiken we het gemiddelde inkomen. Als we het gemiddelde inkomen weten, kunnen we toekomstige productieverliezen verdisconteren naar het heden.

Het gemiddelde bruto maandloon in België was 3.258 euro in 2012 (Statbel, 2015). Dit komt overeen met een bruto jaarloon van 39.096 euro. De patiëntendata heeft een gemiddelde leeftijd van 63 jaar. De wettelijke pensioenleeftijd in België is voor iedereen 65 jaar (RVP, 2015). Hieruit kunnen we dus concluderen dat er ongeveer 2 jaar productieverlies zal zijn. De overleving van patiënten die behandeld werden met PLD bedroeg 56 weken en voor patiënten behandeld met GEM bedroeg dat 51 weken na de gemiddelde leeftijd van 63 jaar. Eén jaar is gemiddeld gelijk aan 52.1786 weken. Dit is berekend via volgende formule die rekening houdt met het schrikkeljaar:

$$(365/7*3+366/7)/4 = 52.1786$$

Vervolgens kunnen we dan berekenen dat 51 weken gelijk is aan 0,9774 jaar en 56 weken gelijk is aan 1,0732 jaar. De gemiddelde GEM patiënt wordt dus 63,9774 jaar terwijl de gemiddelde PLD patiënt een leeftijd van 64,0732 jaar bereikt. Met andere woorden verliest een gemiddelde GEM patiënt 1,0226 jaar aan productie ten opzichte van de gemiddelde PLD patiënt die 0,9268 jaar verliest. Nu kunnen we dit productieverlies vermenigvuldigen met het gemiddelde bruto maandloon wat het volgende resultaat geeft:

Tabel 14: Waarde productieverlies

Waarde gemiddeld productieverlies GEM patiënt	39.979,57 euro
Waarde gemiddeld productieverlies PLD patiënt	36.234,17 euro

De patiënten die met GEM zijn behandeld hebben een groter productieverlies en daarbij komend konden de patiënten van de PLD behandeling ook nog 5 weken extra werken wat neerkomt op een extra brutoloon van 3.746,36 euro. Dit extra loon moet nog wel verdisconteerd worden voor één maand. We passen hier een jaarlijkse verdisconteringsvoet toe van 3%, wat een maandelijks verdisconteringsvoet oplevert van 0.2466%. We gebruiken dan volgende formule om het verdisconteerde productieverlies te berekenen:

$$€3.746,36 / (1 + 0.2466)^{(1/12)} = €3.687,99$$

Uit vorige berekening kan besloten worden dat er een productieverlies is van 3.687,99 euro voor de GEM groep in vergelijking met de PLD groep.

3.6.2 Mantelzorg

De familie van een kankerpatiënt voeren vaak na de behandeling nog mantelzorg uit. Dit is positief omdat de patiënt in een rustige omgeving kan herstellen. Het kan ook negatief zijn als de familie hierdoor te veel stress krijgt of zijn of haar job moet laten vallen omdat de patiënt te veel zorg nodig heeft. Net zoals bij thuiszorg is dit mogelijk maar geeft geen verschil weer tussen PLD en GEM. Het heeft met andere woorden geen nut om de kosten rond mantelzorg en eventuele andere verpleging op te nemen in de analyse omdat er toch geen verschil zou ontstaan.

3.6.3 Administratiekosten voor gezondheidsverzekering

Net zoals bij mantelzorg zouden de administratiekosten voor gezondheidsverzekering evenveel bedragen voor beide behandelingen. Ook hier is het dus niet nodig om deze kostenfactor op te nemen in de analyse.

3.6.4 Transportkosten

Patiënten in behandeling van ovariële kanker moeten zich vaak verplaatsen naar het ziekenhuis voor een behandeling of voor opvolging van neveneffecten of andere consultaties. Die verplaatsing is natuurlijk niet gratis en we moeten dus rekening houden met de transportkosten.

Om te kunnen bereken hoeveel die transportkosten juist inhouden moeten we weten hoeveel kilometers worden gereden en hoeveel het kost om één kilometer te rijden. De gemiddelde kost per kilometer is voor de periode van 1 juli 2015 tot en met 30 juni 2016 vastgelegd met een forfaitaire vergoeding van 0,3412 euro (Acentra, 2015). De afstand naar een ziekenhuis dat ovariële kanker behandelt ligt gemiddelde 7,63 km ver (Huenaerts, 2014). De vorige twee elementen moeten we dan nog vermenigvuldigen met het totaal aantal bezoeken per patiënt om de totale transportkost te kunnen berekenen. Verder moeten we er ook mee rekening houden dat elke behandeling twee ritten van 7,63 km bedragen, aangezien de patiënt ook terug naar huis moet rijden. Een overzicht hiervan is beschikbaar in bijlage 5. Tabel 15 geeft duidelijk weer dat PLD patiënten twee keer minder betalen dan GEM patiënten op gebied van transportkosten. Dit is nogmaals te verklaren door de langere cyclus van PLD die maar één toediening van PLD nodig heeft ten opzicht van korte cyclus van GEM die twee toedieningen van GEM gebruikt. Ook dit verschil is statistisch significant met een significantieniveau van 99% ($P < 0,01$).

Tabel 15: Gemiddelde transportkosten

Gemiddelde totale transportkosten PLD per patiënt	€ 32,79
Gemiddelde totale transportkosten GEM per patiënt	€ 70,47
Gemiddelde transportkosten PLD per patiënt per cyclus	€ 8,11
Gemiddelde transportkosten GEM per patiënt per cyclus	€ 13,10

3.6.5 Bezoekkosten

Als een familielid of kennissen een patiënt bezoeken heeft dit ook een kostprijs. Zowel de kosten van de verplaatsing als de kosten voor een eventueel geschenk horen thuis in de bezoekkosten. Verder zal de bezoeker ook parking moeten betalen aan het JESSA ziekenhuis waarvoor een forfaitair bedrag van vier euro wordt aangerekend waarvoor men anderhalf uur mag parkeren (JESSA ziekenhuis, 2015). Voor de kost van de verplaatsing gebruiken we nogmaals de gemiddelde afstand van 7,36 km die we vermenigvuldigen met de kilometervergoeding van 0,3412 euro per kilometer. Deze kost verdubbelen zodat de bezoeker vergoeding krijgt voor de rit zowel van als naar het ziekenhuis. Op deze manier is de transportkost goed voor 5,02 euro per bezoek. Ten slotte nemen we een forfaitair bedrag van vijf euro per bezoek voor het geschenk. Deze drie elementen samen brengen een kost van 14,02 euro per bezoek tot stand.

Vermits de toediening van medicijnen van zowel GEM als PLD gebeuren met enkel een dagopname in het ziekenhuis, worden er op deze manier geen bezoekkosten gemaakt. Enkel als patiënten last hebben van graad drie en vier van anorexia en hepatische toxiciteit of graad vier van misselijkheid, overgeven en diarree zal men overgaan tot een overnachting. Dit is het geval bij vier patiënten waardoor er dus ook vier bezoeken zijn gebeurd. Zo was er één bezoek voor een PLD patiënt en drie bezoeken voor drie verschillende GEM patiënten. In bijlage 7 is terug te vinden welke patiënten en bezoek kregen en in de onderstaande tabel is het totaaloverzicht weergegeven. De gemiddelde bezoekkost ligt zeer laag aangezien het enkel gaat over vier bezoeken. Het verschil van 0,42 euro is niet statistisch significant ($P = 0,314$).

Tabel 16: Gemiddelde bezoekkosten

Gemiddelde totale bezoekkosten PLD per patiënt	€ 0,20
Gemiddelde totale bezoekkosten GEM per patiënt	€ 0,62

3.6.6 Gederfde intresten op vervroegde begrafenis kosten

Een andere indirecte kost waar rekening mee moet worden gehouden, is het overlijden van de patiënt aan kanker waarna rekening moet worden gehouden betreffende de gederfde intresten op de begrafenis kosten. Begravenis kosten kunnen echter sterk verschillen door de regio, de soort dienst en welke begrafenisondernemer je kiest. Het is dan ook niet de bedoeling om de echte begrafenis kosten in kaart te brengen maar de gederfde intresten, die berekend worden op basis van de intresten die de patiënt gemist heeft omdat hij door een vroegtijdige dood eerder dan normaal zijn begrafenis kosten moest betalen.

Een eerste parameter die nodig is om de gederfde intresten te kunnen berekenen, is de gemiddelde uitvaartkost bepalen. Een gemiddelde standaard begrafenis in Vlaanderen kost ongeveer 6.625 euro, terwijl een standaard crematie gemiddeld ongeveer 5.425 euro kost (DELA, 2015). Vervolgens moeten we weten hoeveel procent zich laat cremieren of begraven. Daarna kunnen we de gemiddelde uitvaartkost berekenen. In Tabel 17 is weergegeven dat 52,43% van de sterfgevallen zich laat cremieren en 47,57% zich laat begraven.

Tabel 17: % crematies t.o.v. begravenissen (Uitvaart Vlaanderen, 2015)

	2012
sterfgevallen	106203
aantal crematies	55681
aantal begravenissen	50522
% crematies	52,43%
% begravenissen	47,57%

Als we de twee vorige elementen samenvoegen en we nemen 47,57% van 6.625 euro en 52,43% van 5.425 euro bekomen we een gemiddelde uitvaartkost van 5.995,84 euro. Nu moeten we enkel nog weten hoeveel jaren een patiënt gemiddeld te vroeg sterft ten gevolge van kanker. Hiervoor hebben we de mortaliteitstabellen nodig die weergegeven zijn in tabel 18. Aangezien ovarieële kanker enkel voorkomt bij het vrouwelijke geslacht, zal de data van de vrouwelijke populatie uitsluitend worden gebruikt. Door het verschil te nemen tussen de normale levensverwachtingen en de eigenlijke leeftijd dat een patiënt sterft, kan de tijdsduur van de gederfde intresten voor vervroegde begrafenis kosten worden berekend.

Tabel 18: Mortaliteitstabellen: levensverwachting per leeftijd 2011 (Statbel, 2015)

leeftijd	aantal jaren tot dood			leeftijd	aantal jaren tot dood		
	gemiddeld	mannen	vrouwen		gemiddeld	mannen	vrouwen
Geboorte	80,30	77,75	82,85	52	29,86	27,73	31,99
0	80,03	77,49	82,57	53	28,98	26,87	31,10
1	79,08	76,54	81,63	54	28,11	26,03	30,19
2	78,11	75,56	80,65	55	27,25	25,19	29,30
3	77,13	74,59	79,66	56	26,38	24,35	28,42
4	76,13	73,60	78,67	57	25,54	23,54	27,55
5	75,14	72,61	77,67	58	24,70	22,73	26,67
6	74,15	71,61	76,68	59	23,86	21,92	25,80
7	73,16	70,62	75,69	60	23,04	21,14	24,94
8	72,16	69,63	74,70	61	22,24	20,37	24,10
9	71,17	68,64	73,71	62	21,43	19,61	23,25
10	70,18	67,65	72,72	63	20,62	18,85	22,40
11	69,19	66,66	71,72	64	19,82	18,08	21,56
12	68,19	65,67	70,72	65	19,02	17,33	20,71
13	67,20	64,68	69,73	66	18,25	16,62	19,89
14	66,21	63,68	68,74	67	17,47	15,88	19,06
15	65,22	62,69	67,74	68	16,71	15,17	18,25
16	64,23	61,71	66,76	69	15,94	14,46	17,42
17	63,25	60,73	65,77	70	15,19	13,74	16,64
18	62,27	59,76	64,78	71	14,45	13,06	15,83
19	61,29	58,79	63,80	72	13,73	12,40	15,06
20	60,32	57,83	62,82	73	13,01	11,74	14,29
21	59,35	56,87	61,83	74	12,31	11,09	13,52
22	58,38	55,92	60,85	75	11,61	10,46	12,75
23	57,41	54,96	59,86	76	10,92	9,84	12,00
24	56,44	54,00	58,88	77	10,26	9,24	11,28
25	55,47	53,04	57,90	78	9,62	8,67	10,58
26	54,50	52,08	56,92	79	9,01	8,13	9,90
27	53,53	51,12	55,93	80	8,42	7,60	9,25
28	52,56	50,17	54,95	81	7,86	7,09	8,64
29	51,59	49,23	53,96	82	7,31	6,60	8,03
30	50,63	48,27	52,99	83	6,81	6,17	7,46
31	49,66	47,31	52,01	84	6,32	5,73	6,92
32	48,69	46,34	51,03	85	5,87	5,32	6,41
33	47,72	45,39	50,06	86	5,45	4,96	5,94
34	46,75	44,43	49,08	87	5,04	4,60	5,47
35	45,79	43,47	48,11	88	4,67	4,26	5,07
36	44,82	42,52	47,13	89	4,32	3,94	4,69
37	43,86	41,57	46,16	90	4,00	3,65	4,35
38	42,90	40,62	45,19	91	3,72	3,41	4,03
39	41,95	39,67	44,22	92	3,45	3,17	3,73
40	40,99	38,73	43,25	93	3,19	2,92	3,46

41	40,04	37,79	42,29	94	3,00	2,78	3,23
42	39,08	36,85	41,32	95	2,80	2,63	2,97
43	38,14	35,91	40,36	96	2,68	2,55	2,80
44	37,20	34,99	39,41	97	2,48	2,33	2,62
45	36,26	34,06	38,47	98	2,31	2,18	2,44
46	35,33	33,15	37,52	99	2,10	1,95	2,25
47	34,41	32,23	36,58	100	1,81	1,58	2,04
48	33,48	31,32	35,65	101	1,58	1,31	1,85
49	32,57	30,41	34,73	102	1,31	1,09	1,52
50	31,66	29,51	33,81	103	0,93	0,79	1,07
51	30,76	28,63	32,90	104	0,17	0,17	0,17

Een volgende stap in de berekening bestaat uit de waarde van de gedeerde intresten. De intresten had de patiënt kunnen investeren in andere projecten. We moeten met andere woorden rekening houden met de opportuniteitskost. In dit onderzoek gaan we ervan uit dat ze deze middelen risicovrij zouden beleggen in lineaire obligaties van 10 jaar. Dit leek de meeste faire oplossing om toch een waarde te plakken op de intresten. Deze obligaties hadden op 18 april 2014 een intrestvoet van 2,10% (NBB, 2014). Vervolgens heeft een persoon liever nu geld dan in bijvoorbeeld één jaar. Om deze tijdspreferentie van geld in kaart te brengen moeten we de jaarlijkse discontovoet toepassen. Net als bij de berekening van het productieverlies, zullen we hier een verdisconteringsvoet gebruiken van 3%. In tabel 19 wordt de intrestvoet van 2,10% en verdisconteringsvoet van 3% toegepast om de verdisconteerde gedeerde intresten voor vervroegde begrafenis kosten door een vroegtijdige dood te berekenen. In deze tabel zien we dat de gedeerde intresten verminderen naargelang de leeftijd toeneemt. Er zijn twee redenen die deze trend veroorzaken. Ten eerste is het vanzelfsprekend dat hoe ouder een patiënt wordt, hoe lager de gedeerde intresten zullen zijn. Dit is te verklaren doordat de begrafenis kosten minder vroeg moeten worden gemaakt en men dus ook minder intresten zou krijgen. Ten tweede zullen de gedeerde intresten verder dalen naarmate men ouder wordt doordat de intrestvoet lager is dan de discontovoet.

Tabel 19: Verdisconteerde gedeerde intresten voor vervroegde begrafeniskosten door een vroegtijdige dood

Sterfteleeftijd	NCW van totale gedeerde intresten voor vrouwen die prematuur sterven	Sterfteleeftijd	NCW van totale gedeerde intresten voor vrouwen die prematuur sterven
1	7.393,47	51	3.528,31
2	7.331,62	52	3.432,38
3	7.269,23	53	3.335,62
4	7.206,28	54	3.238,00
5	7.142,78	55	3.139,52
6	7.078,72	56	3.040,17
7	7.014,10	57	2.939,95
8	6.948,90	58	2.838,84
9	6.883,13	59	2.736,84
10	6.816,79	60	2.633,94
11	6.749,85	61	2.633,94
12	6.682,33	62	2.530,14
13	6.614,21	63	2.425,42
14	6.545,49	64	2.319,78
15	6.476,17	65	2.213,20
16	6.406,23	66	2.105,69
17	6.335,68	67	1.997,23
18	6.264,50	68	1.997,23
19	6.192,70	69	1.887,81
20	6.120,27	70	1.777,43
21	6.047,19	71	1.666,07
22	5.973,48	72	1.553,74
23	5.899,11	73	1.440,41
24	5.824,09	74	1.440,41
25	5.748,40	75	1.326,09
26	5.672,05	76	1.210,75
27	5.595,03	77	1.094,40
28	5.517,33	78	1.094,40
29	5.438,94	79	977,03
30	5.359,86	80	858,62
31	5.280,08	81	858,62
32	5.199,60	82	739,16
33	5.118,41	83	618,66
34	5.036,51	84	618,66
35	4.953,88	85	497,09
36	4.870,53	86	497,09
37	4.786,44	87	618,66
38	4.701,61	88	618,66
39	4.616,03	89	497,09
40	4.529,70	90	497,09
41	4.442,60	91	497,09

42	4.354,74	92	374,45
43	4.266,11	93	374,45
44	4.176,69	94	374,45
45	4.086,48	95	374,45
46	3.995,48	96	374,45
47	3.903,68	97	250,73
48	3.811,07	98	250,73
49	3.717,64	99	250,73
50	3.623,39	100	250,73

De gemiddelde leeftijd bij de start van de tweedelijnsbehandeling was 63 jaar voor zowel PLD als GEM patiënten. De gemiddelde overleving was echter gunstiger voor PLD patiënten die 56 weken overleefde ten opzichte van de 51 weken van de GEM patiënten. Met andere woorden zal een patiënt die met PLD behandeld is, sterven op haar 64^{ste} levensjaar terwijl een patiënt behandeld met GEM gemiddelde zal sterven op haar 63^{ste}. Uit tabel 19 is af te leiden dat de gederfde intresten voor PLD en GEM respectievelijk 2.319,78 euro en 2.425,42 euro bedragen.

3.6.7 Niet-financiële kosten

Ferrandina et al (2008) concludeerde dat patiënten behandeld met PLD minder neveneffecten ervaren. Verder was de *overall survival* van de PLD patiënten positiever dan de GEM groep. Zo overleefden de patiënten respectievelijk 56 en 51 weken. Dit resultaat was echter wel op de rand van statistische significantie ($P = 0,048$).

Zoals eerder vermeld, geeft de *overall survival* niet weer over hoe deze weken worden ervaren door de patiënt of in hoeverre de patiënt een normaal leven kon lijden tijdens deze weken. Met andere woorden wordt er dus geen rekening gehouden met de kwaliteit van het leven van de patiënt. Om de kwaliteit van het leven wel te laten doorwegen, zullen we de kwaliteitsgecorrigeerde overlevingsweken gebruiken. Zo had de PLD groep een verhoging van 30,77 *Quality adjusted life weeks* of QALWs door hun behandeling, terwijl de GEM groep een verhoging van 23,28 QALWs had na hun behandeling. Het verschil van 7,49 QALWs is echter niet statistisch significant ($P=0,319$). Wel werd een significante hogere levenskwaliteit gevonden na een eerste en tweede evaluatie door Ferrandina et al (2008) bij patiënten na hun behandeling met PLD.

3.6.8 Samenvattende tabel van de kosten

Tabel 20: Samenvattende tabel directe kosten

	PLD	GEM
Medicijnkosten	€ 3.516,08/patiënt €939,00/patiënt/cyclus	€ 1.350,99/patiënt € 286,12/patiënt/cyclus
• Kankermedicijnen	€ 2.988,21/patiënt €770,90/patiënt/cyclus	€ 655,34/patiënt €120,10 /patiënt/cyclus
• Voorbehandeling	€ 73,92/patiënt € 18,29 /patiënt/cyclus	€ 37,34/patiënt € 6,94/patiënt/cyclus
• Medicijnen behandeling neveneffecten	€ 473,69/patiënt	€ 677,68/patiënt
Toedieningskosten	€ 2.491,99/patiënt €616,49/patiënt/cyclus	€ 6.327,09/patiënt €1.176,04/patiënt/cyclus
• Dagopnames voor behandeling	€ 2.242,03/patiënt €554,73/patiënt/cyclus	€ 5.968,89/patiënt €1.109,46/patiënt/cyclus
• Opnames met overnachting voor behandeling	/	/
• Dagopnames voor neveneffecten	€ 245,67/patiënt €60,78/patiënt/cyclus	€ 334,47/patiënt €62,17/patiënt/cyclus
• Opnames met overnachting neveneffecten	€ 10,94/patiënt	€ 34,26/patiënt
Monitoringskosten	€ 84,48/patiënt €20,90/patiënt/cyclus	€ 110,76/patiënt €20,59/patiënt/cyclus
• Diagnose van kanker	=	=
• Opvolging van kanker	=	=
• Diagnose van neveneffecten	=	=
• Opvolging van neveneffecten	€ 84,48/patiënt €20,90/patiënt/cyclus	€ 110,76/patiënt €20,59/patiënt/cyclus
Kosten van nazorg	=	=
<i>Totale Directe kosten</i>	<i>€6.092,55/patiënt</i> <i>€1.576,39/patiënt/cyclus</i>	<i>€7.788,84/patiënt</i> <i>€1.482,75/patiënt/cyclus</i>

Tabel 21: Samenvattende tabel indirecte kosten

	PLD	GEM
Productieverlies patiënten	€ 36.234,17/patiënt	€ 39.979,57/patiënt
Mantelzorg	=	=
Administratiekosten gezondheidsverzekering	=	=
Transportkosten	€ 32,79/patiënt	€ 70,47/patiënt
Bezoekkosten	€0,20/patiënt	€0,62/patiënt
Vergane intresten op begrafeniskosten	€2.319,78/patiënt	€2.425,42/patiënt
Niet-financiële kosten	30,77 QALWs	23,28 QALWs
<i>Totale indirecte kosten</i>	<i>€ 38.586,94/patiënt</i>	<i>€ 42.476,08/patiënt</i>

3.7 Incrementele kosten-effectiviteitsratio

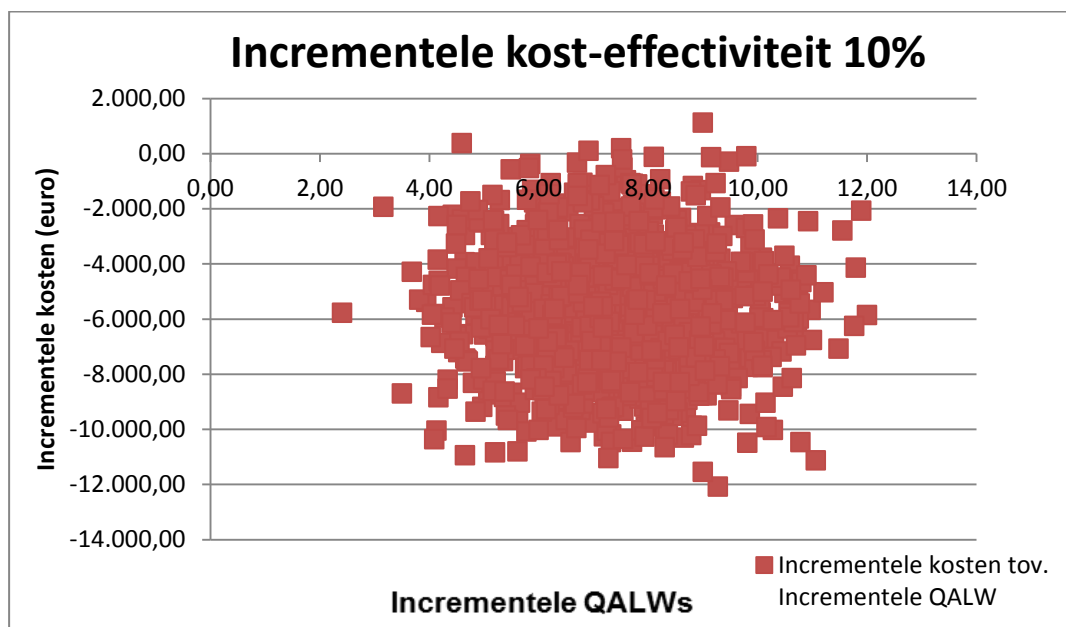
De voorlaatste stap van dit onderzoek is het berekenen van de incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER). Dit doen we door het verschil te nemen van de gemiddelde kost per patiënt tussen beide behandelingen. Die kost is 44679,49 euro voor de PLD behandeling en 50264,92 euro voor de GEM behandeling. Het verschil van -5385,43 euro wordt gedeeld door het verschil van de niet-financiële kosten of met andere woorden het verschil van 7,49 QALWs. De incrementele kosten-effectiviteitsratio komt op deze manier neer op -745,72 euro per QALW. Met andere woorden zou de maatschappij 745,72 euro besparen per extra QALW omdat er nanotechnologie wordt toegepast op een patiënt in plaats van chemotherapie. Als we terug kijken naar figuur 1, zien we dat dit resultaat behoort tot kwadrant IV. Resultaten in dat kwadrant moeten altijd worden gedaan omdat men meer effecten krijgt voor een kleinere kost.

4 Sensitiviteitsanalyse: Monte-Carlosimulatie

De laatste stap in dit onderzoek bestaat uit een sensitiviteitsanalyse waardoor we de robuustheid van de resultaten kunnen controleren. Via een Monte-Carlosimulatie hebben we steeds 1000 keer een andere waarde gegeven voor elke parameter. De parameters bestaan uit alle individuele kosten en ook het aantal QALWs. Om deze parameters op een nuttige manier te laten veranderen, is er een distributie nodig voor elke parameter. Uit de economische literatuur, die in de literatuurstudie van dit onderzoek is opgenomen, bleek dat de onderzoeken die ook een sensitiviteitsanalyse uitvoerde meestal een gevoeligheidsfactor van 10% gebruikten. Daarom hebben we in dit onderzoek een driehoeksdistributie toegepast met als het gemiddelde de verwachte waarde van de kosten die we hierboven hebben berekend. Het maximum dat de waarde kan aannemen in de simulatie is 10% hoger dan de verwachte waarde en het minimum 10% lager.

Allereerst werd een meervoudige sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij alle parameters tegelijk werden veranderd. Daarna werden alle uitkomsten van de verschillende parameters in een spreidingsgrafiek weergegeven waar op de horizontale as de incrementele QALWs te zien zijn en op de verticale as de incrementele kosten. De assen van deze grafiek komen dan ook overeen met de assen van figuur 1, die terug te vinden is in de literatuurstudie. In figuur 2 is te zien dat bijna alle (99%) mogelijke resultaten overeenkomen met het kwadrant IV van figuur 1. Dit bevestigt het resultaat dat we al hadden vastgesteld.

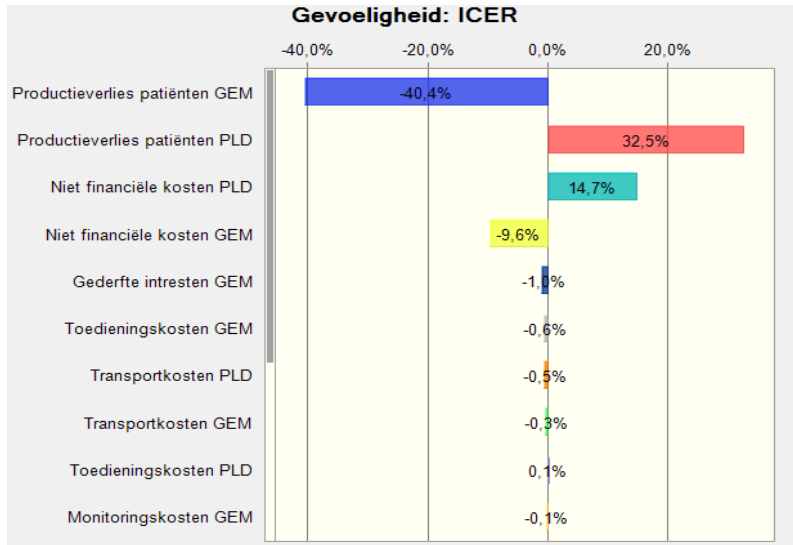
Figuur 2: Spreidingsgrafiek incrementele kost-effectiviteit met 10% gevoeligheid



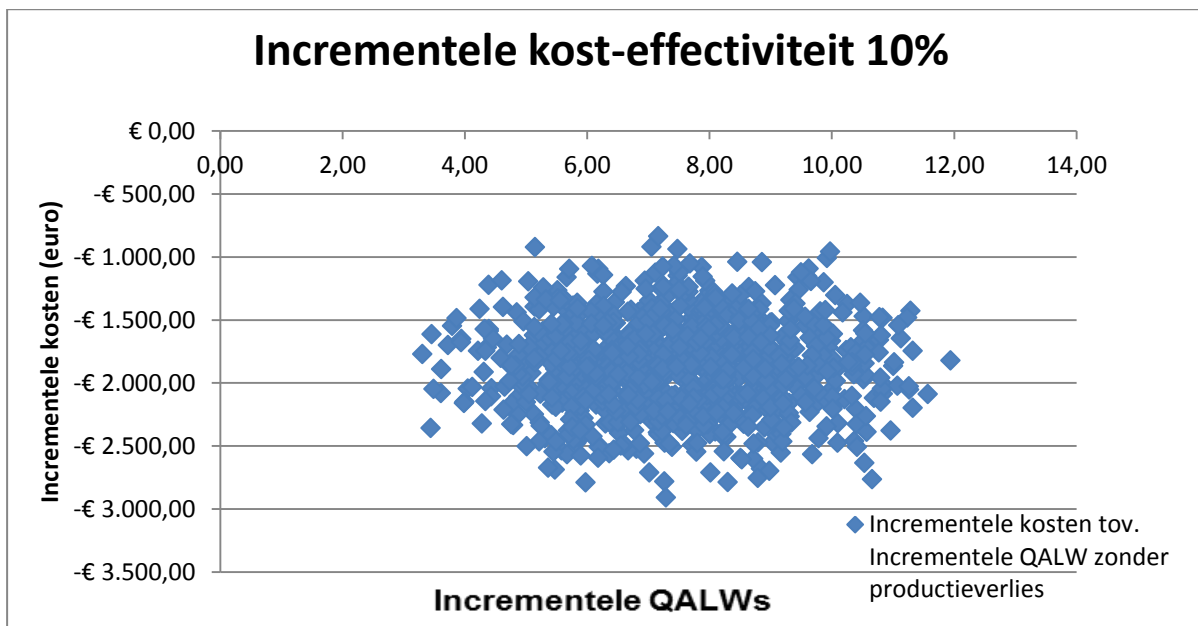
Na de eerste simulatie bleek dat de ICER de grootste gevoeligheid had voor de kost van het productieverlies van de patiënten, zoals te zien in onderstaande figuur 3. Deze kosten zijn hoog ten opzichte van de andere kosten en een verhoging of verlaging van 10% zal dan uiteraard een groter effect met zich meebrengen. Om te vermijden dat de andere kosten niet goed tot hun recht komen, werd een volgende simulatie uitgevoerd zonder de kosten van productieverlies. Zoals u kan

zien in figuur 3, is de spreiding van alle mogelijke resultaten meer gecentreerd en liggen alle (100%) resultaten in kwadrant IV van figuur 1, wat nogmaals overeenkomt met de gevonden resultaten.

Figuur 3: Gevoeligheidsdiagram van ICER op de verschillende parameters

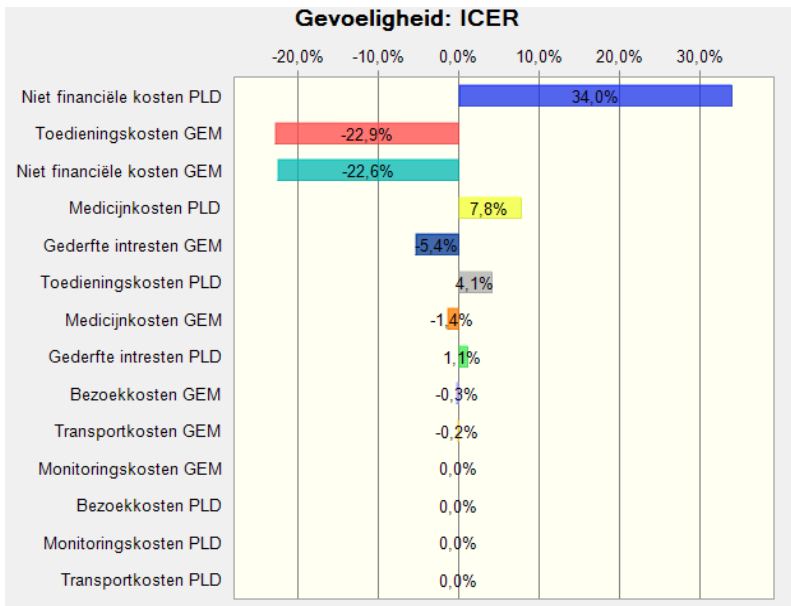


Figuur 4: Spreidingsgrafiek incrementele kost-effectiviteit met 10% gevoeligheid zonder kosten van productieverlies



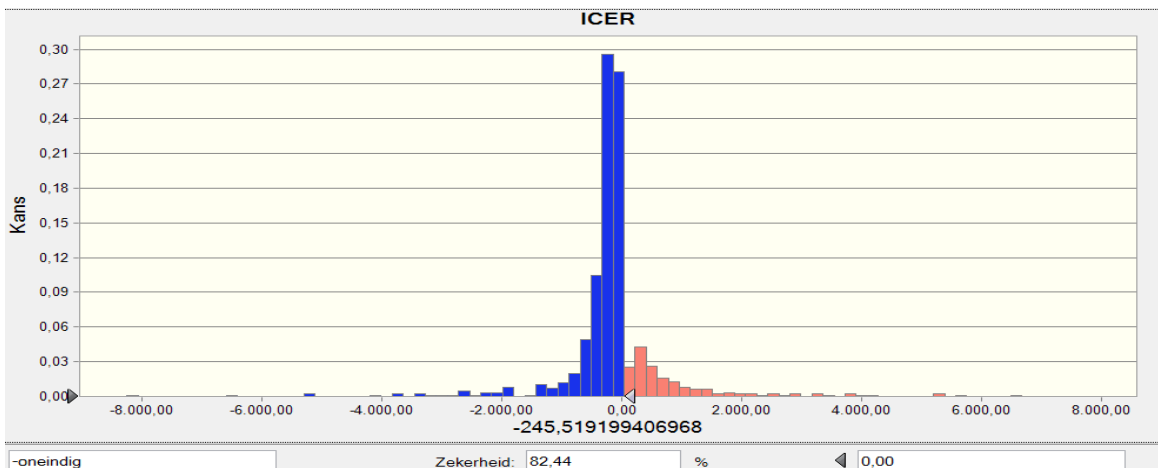
Een interessanter resultaat van de tweede simulatie was de nieuwe gevoeligheidsdiagram. Op figuur 5 zijn nu de nieuwe meest doorslaggevende parameters te vinden. Zo vormen de niet-financiële kosten van beide behandelingen, toedieningskosten van GEM en medicijnkosten van PLD de top vier. We kunnen hieruit concluderen dat als men nanotechnologie in de toekomst kosteneffectiever wil maken, zou men het best nog effectiever maken zodat er minder neveneffecten voorkomen of zorgen dat de kost van de medicijnen dalen.

Figuur 5: Gevoeligheidsdiagram van ICER zonder productieverlies



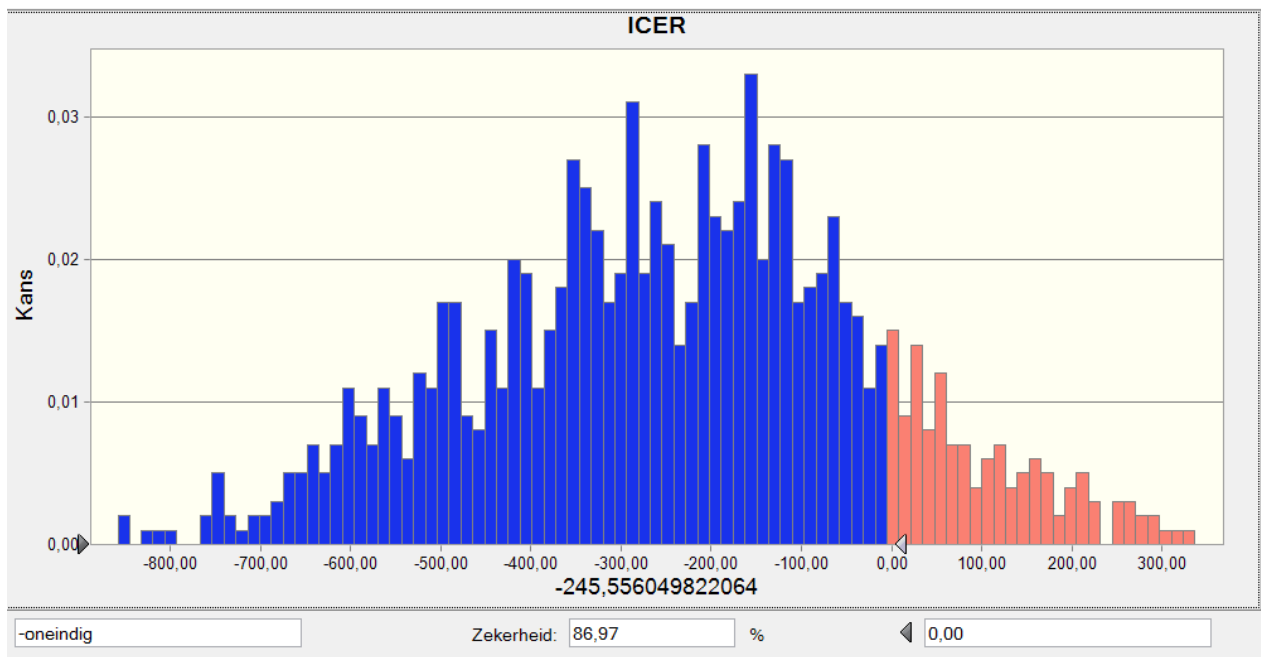
Aangezien de niet-financiële kosten van beide behandelingen in de top vier van de gevoeligste parameters waren terug te vinden, leek het interessant om een extreme test uit te voeren met deze twee parameters. Zo hebben we hun variantie opgedreven tot 50% in plaats van de initiële 10%. Uit figuur 6 blijkt dat deze extreme variantie zou kunnen zorgen voor positieve ICER. Dit is te verklaren doordat de gemiddelde incrementele kost negatief is en er nu ook de mogelijkheid is op een negatieve incrementele QALW. Met andere woorden zou de patiënt of overheid nog steeds minder moeten betalen als voorheen, maar ze krijgen ook minder QALWs. Dit wil zeggen dat men in kwadrant II van figuur 1 terecht komt en dat er nu bepaalde scenario's zijn wanneer het niet meer waard zou zijn om de PLD behandeling uit te voeren. Zoals te zien in figuur 6 zou dit scenario 17,56% keer gebeuren. Dit is natuurlijk een extreem scenario en we gaan ervan uit dat de gebruikte data niet met een zodanige hoeveelheid zou veranderen. Verder was het niet nuttig om deze grafiek om te zetten in een spreidingsgrafiek aangezien de kosten gelijk blijven waardoor er enkel een horizontale lijn ontstaat, wat niet veel meer vertelt dan figuur 6.

Figuur 6: Frequentie van de ICER mits 50% variantie op QALW



Ten slotte wilden we eenzelfde extreem scenario opzetten voor de belangrijkste financiële kosten, namelijk de toedieningskosten en medicijnkosten van beide behandelingen. Daarom hebben we ze ook laten variëren tot 50%. Het resultaat is ook hier een variantie dat kan leiden tot een positieve ICER. In dit geval zou men echter in kwadrant III van figuur 1 terecht komen omdat de kosten van PLD groter worden dan die GEM. Men zal in deze situatie dus meer moeten betalen voor een extra QALW te bekomen. Hoeveel men daarvoor wil betalen, hangt van de maatschappij af. In dit geval zou men het hoogstwaarschijnlijk nog steeds doen aangezien de QALW niet meer dan 300 euro zouden kosten. Daarbij zou dit enkel voorkomen in 13,03% van alle scenario's. Ook hier is een spreidinggrafiek niet nuttig omdat een verticale lijn geen extra informatie toevoegt.

Figuur 7: Frequentie van de ICER mits 50% variantie op medicijn- en toedieningskosten



5 Resultaten

In dit laatste hoofdstuk zal een overzicht gegeven worden van alle resultaten die gevonden zijn in dit onderzoek. Eerst zullen de kosten van de behandelingen besproken worden. Daarna de niet-financiële kosten en vervolgens zal de ICER worden besproken met bijhorende sensitiviteitsanalyse. Verder zal ook altijd de statistische significantie vermeld worden. De volledige statistische analyse is terug te vinden in bijlage 8 en 9.

5.1 Kosten

De gemiddelde medicijnkosten per patiënt bestaan uit 3 factoren. Ten eerste de kosten van de medicijnen voor de behandeling zelf, wat 2.988,21 en 655,34 euro/patiënt kost voor respectievelijk PLD en GEM ($P < 0,01$). Ten tweede de kosten voor de voorbehandeling, die respectievelijk 73,92 euro/patiënt en 37,34 euro/patiënt zijn ($P < 0,01$). Ten derde waren de medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten 473,69 euro/patiënt voor de PLD behandeling en 677,68 euro/patiënt voor de GEM behandeling ($P < 0,05$). Tot slot komt dit in totaal uit op 3.516,08 euro/patiënt en 1.350,99 euro/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P < 0,01$).

De toedieningskosten bestonden dan weer uit 4 onderdelen. Zowel dagopnames als overnachtingen in het ziekenhuis moesten worden opgenomen voor de behandeling van kanker zelf, alsook de behandeling van neveneffecten. De kost van dagopnames voor de kankerbehandeling waren 2.242,03 euro/patiënt voor de PLD groep en 5.968,89 euro/patiënt voor de GEM groep ($P < 0,01$). Overnachtingen voor de behandeling van kanker waren voor beide groepen niet nodig en zijn dus ook niet opgenomen in de berekeningen. Verder waren dagopnames voor neveneffecten nodig voor een kost van 245,67 euro/patiënt voor PLD en 334,47 euro/patiënt voor GEM ($P > 0,05$). Door behandelingen van neveneffecten waren enkele patiënten wel genoodzaakt om te overnachten in het ziekenhuis. Deze kost was 10,94 euro/patiënt voor de PLD groep en 34,26 euro/patiënt voor de GEM groep ($P > 0,05$). In totaal bekomen we op deze manier een toedieningskost van 2.491,99 euro/patiënt en 6.327,09 euro/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P < 0,01$).

Voor de diagnose van kanker en neveneffecten komen we in beide behandelingen tot dezelfde kost waardoor het niet wordt opgenomen in deze studie. Dit geldt ook voor de opvolging van kanker zelf maar niet voor de opvolging van neveneffecten. Dit komt doordat er minder neveneffecten ontstaan in de PLD groep. Deze monitoringskosten bestaan uit 84,48 euro/patiënt en 110,79 euro/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P < 0,01$). Ook de nazorg van de behandeling zijn identiek voor beide behandelingen en worden dus niet opgenomen in deze studie.

Het subtotaal van de directe kosten komt op deze manier uit op 6.092,55 euro/patiënt voor de PLD groep en 7.788,84 euro/patiënt voor de GEM groep.

De eerste indirecte kost die we bespreken in de analyse is het verlies aan productiviteit. Patiënten in behandeling met PLD hebben een productieverlies van 36.234,17 euro/patiënt terwijl de patiënten in behandeling met GEM een productieverlies lijden van 39.979,57 euro/patiënt.

Zowel de kost van verzorgers aan huis of mantelzorg als de kost van administratie en gezondheidsverzekering zijn gelijk aan elkaar voor beide behandelingen en zullen dus niet worden opgenomen in de analyse.

De transportkost van de patiënten worden geschat op 32,79 euro/patiënt voor PLD patiënten en 70,47 euro/patiënt voor GEM patiënten ($P < 0,01$). Deze transportkosten bevatten zowel de rit van en naar het ziekenhuis voor de behandeling van kanker als het vervoer dat nodig is voor behandeling van neveneffecten.

Als er een overnachting plaatsvindt in het ziekenhuis voor de behandeling van neveneffecten, dan zijn daar ook bezoekkosten mee gepaard. Er waren slechts 4 patiënten in deze situatie waardoor de gemiddelde kosten zeer laag zijn. Zo was de kost voor PLD patiënten 0,20 euro/patiënt en voor GEM patiënten 0,62 euro/patiënt ($P > 0,05$).

De laatste indirecte kost bevat de gedeerde intresten door vroegtijdige begrafenis kosten. De kost hiervoor bedraagt 2.319,78 euro/patiënt en 2425,42 euro/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM.

Het subtotale van de indirecte kosten bedraagt 38.586,94 euro/patiënt voor de PLD groep en 52.576,08 euro/patiënt voor de GEM groep. Voor zowel de directe kosten als de indirecte kosten was nanotherapie dus goedkoper.

5.2 Niet-financiële kosten

Ferrandina et al (2008) concludeerde dat patiënten behandeld met PLD minder neveneffecten ervaren. Verder was de *overall survival* van de PLD patiënten positiever dan de GEM groep. Zo overleefden de patiënten respectievelijk 56 en 51 weken. Dit resultaat was echter wel op de rand van statistische significantie ($P = 0,048$).

Verder willen we ook rekening houden met de kwaliteit van het leven waarvoor we kwaliteitsgecorrigeerde overlevingsweken zullen gebruiken. Zo had de PLD groep een verhoging van 30,77 *Quality adjusted life weeks* of QALWs door hun behandeling, terwijl de GEM groep een verhoging van 23,28 QALWs had na hun behandeling. Het verschil van 7,49 QALWs is echter niet statistisch significant ($P = 0,319$). Wel werd een significante hogere levenskwaliteit gevonden na een eerste en tweede evaluatie door Ferrandina et al (2008) bij patiënten na hun behandeling met PLD.

5.3 Kosten-effectiviteitsratio

Als we de twee vorige elementen samenvoegen kunnen we de ICER berekenen. De totale kost komt neer op 44679,49 euro/patiënt voor de PLD behandeling en 50264,92 euro/patiënt voor de GEM behandeling. Het verschil van -5385,43 euro wordt gedeeld door het verschil van de niet-financiële kosten of met andere woorden het verschil van 7,49 QALWs. De incrementele kosten-effectiviteitsratio komt op deze manier neer op -745,72 euro per QALW. Met andere woorden zou de maatschappij 745,72 euro besparen per extra QALW omdat er nanotechnologie wordt toegepast op een patiënt in plaats van chemotherapie.

5.4 Sensitiviteitsanalyse

In de sensitiviteitsanalyse werden alle parameters van de ICER berekening gevarieerd met 10% via een Monte-Carlosimulatie. Uit de resultaten bleek dat de ICER een robuuste uitkomst is. Verder concludeerde ik dat nanotechnologie het gevoeligste reageerde op de effectiviteit van de behandeling en de verlaging van de medicijnkosten. Als onderzoekers nanotechnologie nog voordeliger willen maken, kunnen ze dus best op deze parameters focussen.

6 Lijst van de geraadpleegde werken

- Acentra. (2015, Juli 21). *Nieuwe kilometervergoeding voor beroepsverplaatsingen vanaf 1 juli 2015*. Opgehaald van Acentra: <http://www.acerta.be/klantenzone/nieuws/nieuwe-kilometervergoeding-voor-beroepsverplaatsingen-vanaf-1-juli-2015>
- Barenholz, Y. (2012). Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *Journal of Controlled Release*, 117-34.
- Bosetti, R. (2014). Medical nanotechnology: The obstacles hampering a future dominant market. . *Chemistry Today* , 50-53.
- Bosetti, R., Marneffe, W., & Vereeck, L. (2013). Assessing the need for quality-adjusted cost-effectiveness studies of nanotechnological cancer therapies. *Nanomedicine*, 487-97.
- Brigger, I., Dubernet, C., & Couvreur, P. (2002). Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(5), 631–651.
- Capri, S., & Cattaneo, G. (2003). Cost-Minimization Analysis of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan for the Treatment of Ovarian Cancer in Italy. *Clinical Therapeutics*, 1826–1845.
- Cella, D. (1993). Quality of life: concepts and definition. Journal of Pain and Symptom Management. *Journal of pain and symptom management*, 186-192.
- Crombie, I. K., & Davies, H. T. (2009). *What is a meta-analysis*.
- Davies, C. J. (2009). *Oversight of next generation nanotechnology*. Woodrow Wilson int. Center for Scholars.
- DELA. (2015, Juli 15). *Wat kost een uitvaart?* Opgehaald van DELA: <http://www.dela.be/nl/uitvaartverzekering/hoeveel-kost-een-uitvaart?gclid=CNLD16uy570CFWjpwgodd0wAjg>
- Dranitsaris, G., Bo, Y., King, J., Kaura, S., & Zhang, A. (2015). Nab-paclitaxel, docetaxel, or solvent-based paclitaxel in metastatic breast cancer: a cost-utility analysis from a Chinese health care perspective. *Clinicoecon* , 249–256.
- Edward, S., Barton, S., Thurgar, E., & Trevor, N. (2015). Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 19(7).
- European Science foundation . (2004). *Nanomedicine – An ESF–European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look Report*. Strasbourg cedex, France ESF.
- Ferrandina, G., Ludovisi, M., Lorusso, D., Pignata, S., Breda, E., Savarese, A., . . . Scambia, G. (2008). Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *American Society of Clinical Oncology*(26), 890-896.
- Ferrari, M. (2005). Cancer Nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature reviews*, 2(9)(5), 161-171.
- Gharaibeh, M., McBride, A., Bootman, J. L., & Abraham, I. (2015). Economic evaluation for the UK of nab-paclitaxel plus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer. *British Journal of Cancer*, 1-5.

- Huenaerts, G. (2014). *Kosteneffectiviteit van nanotechnologie voor kanker: een toepassing voor Vlaanderen*. Hasselt: UHasselt.
- Hullmann, A. (2006). *The economic development of nanotechnology-An indicators based analysis*. EU.
- Jain, K. K. (2008). Nanomedicine: Application of Nanobiotechnology in Medical Practice. *Medical Principles and Practices*(17), 89–101.
- JESSA ziekenhuis. (2015, Juli 15). *Tarievena*. Opgehaald van JESSA ziekenhuis: <http://www.jessazh.be/over-jessa/parking/campus-virga-jesse/tarieven>
- Kostoff, R., Koytcheff, R., & Lau, C. (2007). Global nanotechnology research literature overview. *Current Science*, 1492-1498.
- Miller, J. (2003). Beyond Biotechnology: FDA Regulation Of Nanomedicine. *The Columbia Science and Technology Law Review*, IV, 1-35.
- NBB. (2014, April 18). *Rentefonds*. Opgehaald van Nationale Bank van België: <http://www.nbb.be/belgostat/DataAccesLinker?Lang=N&Dom=2&Table=110>
- Parodi, A., Quattrocchi, N., van de Ven, A., Chiapini, C., Evangelopoulos, M., Martinz, J., . . . Isenhardt, L. (2013). Biomimetic functionalization with leukocyte membranes imparts cell like functions to synthetic particles. *Nat Nanotechnol*, 61-68.
- Pautler, M., & Brenner, S. (2010). Nanomedicine: Promises and challenges for the future of public health. *Int J Nanomedicine*, 803-809.
- Philips, C. (2009). *What is cost-effectiveness?* sanofi-aventis.
- Riehemann, K., Fuchs, H., Schneider, S. W., Luger, T. A., Godin, B., & Ferrari, M. (2009). Nanomedicine—Challenge and Perspectives. *Angew. Chem. Int.*(48), 872 – 897.
- Roco, M. C. (2007). National Nanotechnology Initiative - Past, Present, Future. *Engineering and Technology*, 3.1-3.26.
- RVP. (2015, Julie 21). *Pensioenleeftijd*. Opgehaald van onprvp fgov: <http://www.onprvp.fgov.be/nl/profes/benefits/retirement/age/paginas/default.aspx>
- Sato, R., & Zouain, D. (2010). Markov Models in health care. *Einstein*, 376-9.
- Sherman, M. (2004). *The World of Nanotechnolog*. Warsaw, Indiana: US Pharm.
- Statbel. (2015, Julie 21). *Gemiddelde bruto maandloon*. Opgehaald van statbel fgov: http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/arbeid_leven/lonen/maandloon/
- Statbel. (2015, Juli 15). *Serfzetafels en levensverwachting*. Opgehaald van Statistics Belgium: http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/bevolking/sterfte_leven/tafels/
- Subramanian, V., Youtie, J., Porter, A. L., & Saphira, P. (2010). Is there a shift to “active nanostructures”? *Nanopart Res*, 1-10.
- Torfs, K., Bussels, J., Kurz, X., & Annemans, L. (1999). *Inleiding tot de economische evaluatie van gezondheidszorgen*. Astra Pharmaceuticals.
- Uitvaart Vlaanderen. (2015, Juli 2015). *Statistieken: aantal crematies*. Opgehaald van Uitvaart Vlaanderen: <http://www.uitvaartvlaanderen.be/sector/statistieken/>
- Van Dijck, D. (2015). *Gezondheidsbeleid*. UHasselt: UHasselt.

WHO. (1979). *Handbook for reporting the results of cancer treatment*. Geneva.

7 Bijlagen

Bijlage 1: Medicijnkost voor kanker

Patiënt nr.	Soort behandeling	Cumulatieve dosis (1)	kost per dosis gegeven (2)	Categorie (mg) (3)	Kost per mg (4) = (2)/(3)	Totale medicijnkosten (5) = (4)*(1)	aantal cycli (6)	Totale kost/cycli (7) = (5)/(6)
1	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	4	€ 535,29
2	GEM	16000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 977,60	11,2	€ 87,29
3	GEM	18000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
4	PLD	40	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 713,72	1	€ 713,72
5	GEM	31000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.894,10	16,8	€ 112,74
6	GEM	4000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 244,40	2,8	€ 87,29
7	GEM	13000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 794,30	7	€ 113,47
8	PLD	184	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 3.283,11	5	€ 656,62
10	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
11	PLD	160	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.854,88	4	€ 713,72
12	GEM	23000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.405,30	11,2	€ 125,47
13	GEM	9600	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 586,56	7	€ 83,79
14	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
15	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
16	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
17	PLD	280	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.996,04	7	€ 713,72
18	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	3	€ 713,72
19	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
20	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
21	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	3	€ 713,72
22	PLD	40	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 713,72	1	€ 713,72
23	GEM	9000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 549,90	4,2	€ 130,93
24	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
25	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
26	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
27	GEM	4000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 244,40	2,8	€ 87,29
29	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
30	PLD	160	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.854,88	4	€ 713,72
31	PLD	40	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 713,72	1	€ 713,72
32	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
33	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
34	GEM	15000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 916,50	7	€ 130,93
35	PLD	75	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.338,23	2	€ 669,11
37	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
38	PLD	160	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.854,88	4	€ 713,72
39	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72

40	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
41	PLD	400	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 7.137,20	5	€ 1.427,44
42	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
43	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
44	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	4,2	€ 87,29
45	GEM	9000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 549,90	4,2	€ 130,93
46	GEM	8000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 488,80	4,2	€ 116,38
47	GEM	13000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 794,30	8,4	€ 94,56
48	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	3	€ 713,72
49	PLD	320	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 5.709,76	8	€ 713,72
50	PLD	40	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 713,72	1	€ 713,72
51	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
52	GEM	18000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.099,80	5,6	€ 196,39
53	GEM	2000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 122,20	1,4	€ 87,29
54	GEM	18000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
55	GEM	11000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 672,10	5,6	€ 120,02
56	GEM	3000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 183,30	1,4	€ 130,93
57	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
58	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
59	GEM	18000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
60	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
61	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
62	PLD	35	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 624,51	1	€ 624,51
63	PLD	152	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.712,14	4	€ 678,03
64	GEM	18000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
65	PLD	480	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 8.564,64	12	€ 713,72
66	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
67	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
68	GEM	4000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 244,40	2,8	€ 87,29
69	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	8	€ 535,29
70	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
71	GEM	9000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 549,90	4,2	€ 130,93
72	PLD	40	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 713,72	2	€ 356,86
73	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
74	GEM	24000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.466,40	11,2	€ 130,93
75	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
76	GEM	24000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.466,40	5,6	€ 261,86
77	GEM	2000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 122,20	1,4	€ 87,29
78	GEM	26000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.588,60	12,6	€ 126,08
79	PLD	200	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 3.568,60	5	€ 713,72
80	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
82	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	3	€ 713,72
83	PLD	280	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.996,04	7	€ 713,72
84	GEM	27000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.649,70	14	€ 117,84
86	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
87	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
88	GEM	3000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 183,30	1,4	€ 130,93
89	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	3	€ 713,72

90	GEM	15000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 916,50	7	€ 130,93
91	GEM	3000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 183,30	1,4	€ 130,93
92	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
94	GEM	3000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 183,30	1,4	€ 130,93
95	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
96	PLD	152	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.712,14	4	€ 678,03
97	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
98	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
99	GEM	8000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 488,80	4,2	€ 116,38
100	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
101	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
102	GEM	3000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 183,30	1,4	€ 130,93
103	GEM	15400	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 940,94	8,4	€ 112,02
104	GEM	2000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 122,20	1,4	€ 87,29
105	GEM	8000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 488,80	4,2	€ 116,38
106	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	4	€ 535,29
108	PLD	360	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 6.423,48	9	€ 713,72
109	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
110	PLD	235	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.193,11	6	€ 698,85
112	GEM	12200	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 745,42	8,4	€ 88,74
113	GEM	23400	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.429,74	12,6	€ 113,47
114	GEM	18000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
115	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	2	€ 1.070,58
116	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	4	€ 535,29
117	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	3	€ 713,72
118	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
119	PLD	360	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 6.423,48	9	€ 713,72
121	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
122	GEM	12200	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 745,42	7	€ 106,49
123	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
124	PLD	200	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 3.568,60	5	€ 713,72
125	GEM	15000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 916,50	7	€ 130,93
126	GEM	1000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 61,10	1,4	€ 43,64
127	GEM	4000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 244,40	2,8	€ 87,29
128	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
129	PLD	320	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 5.709,76	8	€ 713,72
130	GEM	5000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 305,50	2,8	€ 109,11
131	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
132	PLD	120	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.141,16	4	€ 535,29
133	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
134	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
135	PLD	145	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.587,24	4	€ 646,81
136	GEM	10000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 611,00	5,6	€ 109,11
137	PLD	160	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 2.854,88	4	€ 713,72
138	PLD	240	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.282,32	6	€ 713,72
140	GEM	6000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 366,60	2,8	€ 130,93
141	PLD	400	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 7.137,20	10	€ 713,72
142	GEM	15000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 916,50	7	€ 130,93

143	PLD	560	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 9.992,08	14	€ 713,72
144	GEM	12000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 733,20	5,6	€ 130,93
145	GEM	24000	€ 12,22	200	€ 0,06	€ 1.466,40	11,2	€ 130,93
146	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
147	PLD	600	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 10.705,80	2	€ 5.352,90
148	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
149	PLD	280	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 4.996,04	7	€ 713,72
150	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
151	PLD	80	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 1.427,44	2	€ 713,72
152	PLD	40	€ 356,86	20	€ 17,84	€ 713,72	1	€ 713,72

Bijlage 2: Voorbehandelingskost

Patiënt nr.	Behandeling	Voorbehandeling	Totale voorbehandeling per cyclus
1	PLD	€ 73,16	€ 18,29
2	GEM	€ 77,73	€ 6,94
3	GEM	€ 58,30	€ 6,94
4	PLD	€ 18,29	€ 18,29
5	GEM	€ 116,59	€ 6,94
6	GEM	€ 19,43	€ 6,94
7	GEM	€ 48,58	€ 6,94
8	PLD	€ 91,45	€ 18,29
10	PLD	€ 36,58	€ 18,29
11	PLD	€ 73,16	€ 18,29
12	GEM	€ 77,73	€ 6,94
13	GEM	€ 48,58	€ 6,94
14	GEM	€ 19,43	€ 6,94
15	GEM	€ 38,86	€ 6,94
16	PLD	€ 36,58	€ 18,29
17	PLD	€ 128,03	€ 18,29
18	PLD	€ 54,87	€ 18,29
19	GEM	€ 19,43	€ 6,94
20	PLD	€ 36,58	€ 18,29
21	PLD	€ 54,87	€ 18,29
22	PLD	€ 18,29	€ 18,29
23	GEM	€ 29,15	€ 6,94
24	PLD	€ 109,74	€ 18,29
25	GEM	€ 19,43	€ 6,94
26	PLD	€ 36,58	€ 18,29
27	GEM	€ 19,43	€ 6,94
29	PLD	€ 36,58	€ 18,29
30	PLD	€ 73,16	€ 18,29

31	PLD	€ 18,29	€ 18,29
32	GEM	€ 19,43	€ 6,94
33	GEM	€ 19,43	€ 6,94
34	GEM	€ 48,58	€ 6,94
35	PLD	€ 36,58	€ 18,29
37	PLD	€ 109,74	€ 18,29
38	PLD	€ 73,16	€ 18,29
39	PLD	€ 36,58	€ 18,29
40	PLD	€ 36,58	€ 18,29
41	PLD	€ 91,45	€ 18,29
42	PLD	€ 109,74	€ 18,29
43	PLD	€ 36,58	€ 18,29
44	GEM	€ 29,15	€ 6,94
45	GEM	€ 29,15	€ 6,94
46	GEM	€ 29,15	€ 6,94
47	GEM	€ 58,30	€ 6,94
48	PLD	€ 54,87	€ 18,29
49	PLD	€ 146,32	€ 18,29
50	PLD	€ 18,29	€ 18,29
51	GEM	€ 19,43	€ 6,94
52	GEM	€ 38,86	€ 6,94
53	GEM	€ 9,72	€ 6,94
54	GEM	€ 58,30	€ 6,94
55	GEM	€ 38,86	€ 6,94
56	GEM	€ 9,72	€ 6,94
57	PLD	€ 109,74	€ 18,29
58	GEM	€ 38,86	€ 6,94
59	GEM	€ 58,30	€ 6,94
60	GEM	€ 19,43	€ 6,94
61	PLD	€ 36,58	€ 18,29
62	PLD	€ 18,29	€ 18,29
63	PLD	€ 73,16	€ 18,29
64	GEM	€ 58,30	€ 6,94
65	PLD	€ 219,48	€ 18,29
66	PLD	€ 36,58	€ 18,29
67	GEM	€ 19,43	€ 6,94
68	GEM	€ 19,43	€ 6,94
69	PLD	€ 146,32	€ 18,29
70	PLD	€ 36,58	€ 18,29
71	GEM	€ 29,15	€ 6,94
72	PLD	€ 36,58	€ 18,29
73	GEM	€ 38,86	€ 6,94
74	GEM	€ 77,73	€ 6,94
75	PLD	€ 36,58	€ 18,29
76	GEM	€ 38,86	€ 6,94
77	GEM	€ 9,72	€ 6,94
78	GEM	€ 87,44	€ 6,94
79	PLD	€ 91,45	€ 18,29

80	PLD	€ 36,58	€ 18,29
82	PLD	€ 54,87	€ 18,29
83	PLD	€ 128,03	€ 18,29
84	GEM	€ 97,16	€ 6,94
86	GEM	€ 19,43	€ 6,94
87	PLD	€ 36,58	€ 18,29
88	GEM	€ 9,72	€ 6,94
89	PLD	€ 54,87	€ 18,29
90	GEM	€ 48,58	€ 6,94
91	GEM	€ 9,72	€ 6,94
92	GEM	€ 19,43	€ 6,94
94	GEM	€ 9,72	€ 6,94
95	PLD	€ 36,58	€ 18,29
96	PLD	€ 73,16	€ 18,29
97	GEM	€ 38,86	€ 6,94
98	PLD	€ 109,74	€ 18,29
99	GEM	€ 29,15	€ 6,94
100	GEM	€ 19,43	€ 6,94
101	GEM	€ 19,43	€ 6,94
102	GEM	€ 9,72	€ 6,94
103	GEM	€ 58,30	€ 6,94
104	GEM	€ 9,72	€ 6,94
105	GEM	€ 29,15	€ 6,94
106	PLD	€ 73,16	€ 18,29
108	PLD	€ 164,61	€ 18,29
109	PLD	€ 109,74	€ 18,29
110	PLD	€ 109,74	€ 18,29
112	GEM	€ 58,30	€ 6,94
113	GEM	€ 87,44	€ 6,94
114	GEM	€ 58,30	€ 6,94
115	PLD	€ 36,58	€ 18,29
116	PLD	€ 73,16	€ 18,29
117	PLD	€ 54,87	€ 18,29
118	GEM	€ 19,43	€ 6,94
119	PLD	€ 164,61	€ 18,29
121	GEM	€ 38,86	€ 6,94
122	GEM	€ 48,58	€ 6,94
123	PLD	€ 36,58	€ 18,29
124	PLD	€ 91,45	€ 18,29
125	GEM	€ 48,58	€ 6,94
126	GEM	€ 9,72	€ 6,94
127	GEM	€ 19,43	€ 6,94
128	GEM	€ 19,43	€ 6,94
129	PLD	€ 146,32	€ 18,29
130	GEM	€ 19,43	€ 6,94
131	PLD	€ 36,58	€ 18,29
132	PLD	€ 73,16	€ 18,29
133	GEM	€ 38,86	€ 6,94

134	PLD	€ 109,74	€ 18,29
135	PLD	€ 73,16	€ 18,29
136	GEM	€ 38,86	€ 6,94
137	PLD	€ 73,16	€ 18,29
138	PLD	€ 109,74	€ 18,29
140	GEM	€ 19,43	€ 6,94
141	PLD	€ 182,90	€ 18,29
142	GEM	€ 48,58	€ 6,94
143	PLD	€ 256,06	€ 18,29
144	GEM	€ 38,86	€ 6,94
145	GEM	€ 77,73	€ 6,94
146	PLD	€ 36,58	€ 18,29
147	PLD	€ 36,58	€ 18,29
148	PLD	€ 36,58	€ 18,29
149	PLD	€ 128,03	€ 18,29
150	PLD	€ 36,58	€ 18,29
151	PLD	€ 36,58	€ 18,29
152	PLD	€ 18,29	€ 18,29

Bijlage 3: Medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten

Patiënt nr.	Behandeling	Medicijnkosten voor de behandeling van Neveneffecten
1	PLD	€ 4,03
2	GEM	€ 0,00
3	GEM	€ 1.304,35
4	PLD	€ 128,12
5	GEM	€ 0,27
6	GEM	€ 2.267,22
7	GEM	€ 1.091,46
8	PLD	€ 1.168,45
10	PLD	€ 1.091,19
11	PLD	€ 0,27
12	GEM	€ 1.095,02
13	GEM	€ 1.091,19
14	GEM	€ 0,00
15	GEM	€ 0,00
16	PLD	€ 1.091,19
17	PLD	€ 1.091,19
18	PLD	€ 1.091,59
19	GEM	€ 128,05
20	PLD	€ 1.091,19
21	PLD	€ 1.091,19
22	PLD	€ 0,00
23	GEM	€ 1.091,19

24	PLD	€ 0,00
25	GEM	€ 1.091,19
26	PLD	€ 1.091,19
27	GEM	€ 3,76
29	PLD	€ 0,00
30	PLD	€ 1.091,19
31	PLD	€ 0,00
32	GEM	€ 0,00
33	GEM	€ 1.091,19
34	GEM	€ 0,00
35	PLD	€ 0,00
37	PLD	€ 3,76
38	PLD	€ 1.168,45
39	PLD	€ 1.091,46
40	PLD	€ 77,26
41	PLD	€ 128,32
42	PLD	€ 0,00
43	PLD	€ 128,05
44	GEM	€ 1.091,46
45	GEM	€ 1.091,46
46	GEM	€ 0,00
47	GEM	€ 2.267,22
48	PLD	€ 81,09
49	PLD	€ 1.095,35
50	PLD	
51	GEM	€ 0,34
52	GEM	€ 0,27
53	GEM	€ 1.091,32
54	GEM	€ 1.091,19
55	GEM	€ 1.091,46
56	GEM	€ 0,00
57	PLD	€ 1.094,95
58	GEM	€ 1.091,46
59	GEM	€ 3,76
60	GEM	€ 0,00
61	PLD	€ 1.091,19
62	PLD	€ 0,00
63	PLD	€ 73,63
64	GEM	€ 0,27
65	PLD	€ 0,00
66	PLD	€ 1.134,81
67	GEM	€ 1.091,19
68	GEM	€ 1.091,19
69	PLD	€ 1.091,66
70	PLD	€ 0,27
71	GEM	€ 0,00
72	PLD	€ 1.094,95
73	GEM	€ 0,00

74	GEM	€ 0,00
75	PLD	€ 1.094,95
76	GEM	€ 0,00
77	GEM	€ 128,32
78	GEM	€ 1.091,19
79	PLD	€ 1.094,95
80	PLD	€ 2.418,83
82	PLD	€ 0,00
83	PLD	€ 1.168,45
84	GEM	€ 1.091,53
86	GEM	€ 1.091,46
87	PLD	€ 1.091,19
88	GEM	
89	PLD	€ 73,50
90	GEM	€ 1.091,19
91	GEM	€ 1.091,46
92	GEM	€ 0,27
94	GEM	€ 128,32
95	PLD	€ 0,27
96	PLD	€ 73,50
97	GEM	€ 1.091,53
98	PLD	€ 0,00
99	GEM	€ 1.094,95
100	GEM	€ 0,27
101	GEM	€ 1.095,22
102	GEM	
103	GEM	€ 0,27
104	GEM	€ 0,00
105	GEM	€ 0,07
106	PLD	€ 0,00
108	PLD	€ 4,03
109	PLD	€ 0,00
110	PLD	€ 77,53
112	GEM	€ 1.304,35
113	GEM	€ 0,00
114	GEM	€ 1.091,46
115	PLD	€ 0,00
116	PLD	€ 77,53
117	PLD	€ 0,27
118	GEM	€ 1.091,19
119	PLD	€ 1.164,96
121	GEM	€ 1.091,46
122	GEM	€ 1.145,00
123	PLD	€ 0,00
124	PLD	€ 1.091,19
125	GEM	€ 1.091,19
126	GEM	€ 0,00
127	GEM	€ 1.091,19

128	GEM	€ 0,07
129	PLD	€ 0,00
130	GEM	€ 1.091,19
131	PLD	€ 0,00
132	PLD	€ 1.180,13
133	GEM	€ 1.091,46
134	PLD	€ 73,50
135	PLD	€ 1.165,09
136	GEM	€ 1.134,81
137	PLD	€ 0,27
138	PLD	€ 73,77
140	GEM	€ 1.091,46
141	PLD	€ 77,26
142	GEM	€ 3,76
143	PLD	€ 77,53
144	GEM	€ 2.418,56
145	GEM	€ 1.091,46
146	PLD	
147	PLD	€ 128,32
148	PLD	€ 0,00
149	PLD	€ 1.091,46
150	PLD	€ 0,00
151	PLD	€ 0,00
152	PLD	

Bijlage 4: Toedieningskost

Patiënt Nr.	Behandeling	Dagopname kankermedicijn	Dagopnames Neven effecten	Overnachtingen neveneffecten	Totale toedieningskosten
1	PLD	2218,92	0	0	2218,92
2	GEM	12425,95	0	0	12425,95
3	GEM	9319,46	554,73	0	9874,19
4	PLD	554,73	554,73	0	1109,46
5	GEM	18638,93	0	0	18638,93
6	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
7	GEM	7766,22	554,73	0	8320,95
8	PLD	2773,65	554,73	0	3328,38
10	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
11	PLD	2218,92	0	0	2218,92
12	GEM	12425,95	554,73	0	12980,68
13	GEM	7766,22	554,73	776,62	9097,57
14	GEM	3106,49	0	0	3106,49
15	GEM	6212,98	0	0	6212,98
16	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
17	PLD	3883,11	554,73	0	4437,84
18	PLD	1664,19	554,73	0	2218,92
19	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22

20	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
21	PLD	1664,19	554,73	0	2218,92
22	PLD	554,73	0	0	554,73
23	GEM	4659,73	554,73	0	5214,46
24	PLD	3328,38	0	0	3328,38
25	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
26	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
27	GEM	3106,49	0	0	3106,49
29	PLD	1109,46	0	0	1109,46
30	PLD	2218,92	554,73	0	2773,65
31	PLD	554,73	0	0	554,73
32	GEM	3106,49	0	0	3106,49
33	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
34	GEM	7766,22	0	0	7766,22
35	PLD	1109,46	0	0	1109,46
37	PLD	3328,38	0	0	3328,38
38	PLD	2218,92	554,73	0	2773,65
39	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
40	PLD	1109,46	0	0	1109,46
41	PLD	2773,65	554,73	0	3328,38
42	PLD	3328,38	0	0	3328,38
43	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
44	GEM	4659,73	554,73	776,62	5991,08
45	GEM	4659,73	554,73	0	5214,46
46	GEM	4659,73	0	0	4659,73
47	GEM	9319,46	554,73	0	9874,19
48	PLD	1664,19	0	0	1664,19
49	PLD	4437,84	554,73	0	4992,57
50	PLD	554,73			554,73
51	GEM	3106,49	0	0	3106,49
52	GEM	6212,98	0	0	6212,98
53	GEM	1553,24	554,73	776,62	2884,59
54	GEM	9319,46	554,73	0	9874,19
55	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
56	GEM	1553,24	0	0	1553,24
57	PLD	3328,38	554,73	0	3883,11
58	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
59	GEM	9319,46	0	0	9319,46
60	GEM	3106,49	0	0	3106,49
61	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
62	PLD	554,73	0	776,62	1331,35
63	PLD	2218,92	0	0	2218,92
64	GEM	9319,46	0	0	9319,46
65	PLD	6656,76	0	0	6656,76
66	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
67	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
68	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
69	PLD	4437,84	554,73	0	4992,57

70	PLD	1109,46	0	0	1109,46
71	GEM	4659,73	0	0	4659,73
72	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
73	GEM	6212,98	0	0	6212,98
74	GEM	12425,95	0	0	12425,95
75	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
76	GEM	6212,98	0	0	6212,98
77	GEM	1553,24	554,73	0	2107,97
78	GEM	13979,2	554,73	0	14533,93
79	PLD	2773,65	554,73	0	3328,38
80	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
82	PLD	1664,19	0	0	1664,19
83	PLD	3883,11	554,73	0	4437,84
84	GEM	15532,44	554,73	0	16087,17
86	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
87	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
88	GEM	1553,24			1553,24
89	PLD	1664,19	0	0	1664,19
90	GEM	7766,22	554,73	0	8320,95
91	GEM	1553,24	554,73	0	2107,97
92	GEM	3106,49	0	0	3106,49
94	GEM	1553,24	554,73	0	2107,97
95	PLD	1109,46	0	0	1109,46
96	PLD	2218,92	0	0	2218,92
97	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
98	PLD	3328,38	0	0	3328,38
99	GEM	4659,73	554,73	0	5214,46
100	GEM	3106,49	0	0	3106,49
101	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
102	GEM	1553,24			1553,24
103	GEM	9319,46	0	0	9319,46
104	GEM	1553,24	0	0	1553,24
105	GEM	4659,73	0	0	4659,73
106	PLD	2218,92	0	0	2218,92
108	PLD	4992,57	0	0	4992,57
109	PLD	3328,38	0	0	3328,38
110	PLD	3328,38	0	0	3328,38
112	GEM	9319,46	554,73	0	9874,19
113	GEM	13979,2	0	0	13979,2
114	GEM	9319,46	554,73	0	9874,19
115	PLD	1109,46	0	0	1109,46
116	PLD	2218,92	0	0	2218,92
117	PLD	1664,19	0	0	1664,19
118	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
119	PLD	4992,57	554,73	0	5547,3
121	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
122	GEM	7766,22	554,73	0	8320,95
123	PLD	1109,46	0	0	1109,46

124	PLD	2773,65	554,73	0	3328,38
125	GEM	7766,22	554,73	0	8320,95
126	GEM	1553,24	0	0	1553,24
127	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
128	GEM	3106,49	0	0	3106,49
129	PLD	4437,84	0	0	4437,84
130	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
131	PLD	1109,46	0	0	1109,46
132	PLD	2218,92	554,73	0	2773,65
133	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
134	PLD	3328,38	0	0	3328,38
135	PLD	2218,92	554,73	0	2773,65
136	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
137	PLD	2218,92	0	0	2218,92
138	PLD	3328,38	0	0	3328,38
140	GEM	3106,49	554,73	0	3661,22
141	PLD	5547,3	0	0	5547,3
142	GEM	7766,22	0	0	7766,22
143	PLD	7766,22	0	0	7766,22
144	GEM	6212,98	554,73	0	6767,71
145	GEM	12425,95	554,73	0	12980,68
146	PLD	1109,46		0	1109,46
147	PLD	1109,46	554,73	0	1664,19
148	PLD	1109,46	0	0	1109,46
149	PLD	3883,11	554,73	0	4437,84
150	PLD	1109,46	0	0	1109,46
151	PLD	1109,46	0	0	1109,46
152	PLD	554,73	0	0	554,73

Bijlage 5: Opvolgingskosten

Patiënt Nr.	Behandeling	Opvolgingskosten
1	PLD	0
2	GEM	126,3
3	GEM	126,3
4	PLD	126,3
5	GEM	126,3
6	GEM	126,3
7	GEM	126,3
8	PLD	126,3
10	PLD	126,3
11	PLD	0
12	GEM	126,3
13	GEM	126,3
14	GEM	126,3
15	GEM	126,3
16	PLD	126,3

17	PLD	126,3
18	PLD	126,3
19	GEM	126,3
20	PLD	126,3
21	PLD	126,3
22	PLD	0
23	GEM	126,3
24	PLD	126,3
25	GEM	126,3
26	PLD	126,3
27	GEM	126,3
29	PLD	0
30	PLD	126,3
31	PLD	0
32	GEM	0
33	GEM	126,3
34	GEM	0
35	PLD	0
37	PLD	0
38	PLD	126,3
39	PLD	126,3
40	PLD	126,3
41	PLD	126,3
42	PLD	0
43	PLD	126,3
44	GEM	126,3
45	GEM	126,3
46	GEM	126,3
47	GEM	126,3
48	PLD	126,3
49	PLD	126,3
50	PLD	0
51	GEM	126,3
52	GEM	126,3
53	GEM	126,3
54	GEM	126,3
55	GEM	126,3
56	GEM	126,3
57	PLD	126,3
58	GEM	126,3
59	GEM	126,3
60	GEM	126,3
61	PLD	126,3
62	PLD	126,3
63	PLD	126,3
64	GEM	126,3
65	PLD	126,3
66	PLD	126,3

67	GEM	126,3
68	GEM	126,3
69	PLD	199,47
70	PLD	126,3
71	GEM	126,3
72	PLD	126,3
73	GEM	126,3
74	GEM	0
75	PLD	126,3
76	GEM	0
77	GEM	126,3
78	GEM	126,3
79	PLD	126,3
80	PLD	199,47
82	PLD	0
83	PLD	126,3
84	GEM	126,3
86	GEM	126,3
87	PLD	126,3
88	GEM	0
89	PLD	0
90	GEM	126,3
91	GEM	126,3
92	GEM	126,3
94	GEM	126,3
95	PLD	126,3
96	PLD	126,3
97	GEM	150,69
98	PLD	126,3
99	GEM	126,3
100	GEM	0
101	GEM	126,3
102	GEM	0
103	GEM	126,3
104	GEM	126,3
105	GEM	126,3
106	PLD	126,3
108	PLD	0
109	PLD	0
110	PLD	0
112	GEM	126,3
113	GEM	126,3
114	GEM	126,3
115	PLD	0
116	PLD	0
117	PLD	0
118	GEM	126,3
119	PLD	126,3

121	GEM	126,3
122	GEM	126,3
123	PLD	126,3
124	PLD	126,3
125	GEM	126,3
126	GEM	0
127	GEM	126,3
128	GEM	126,3
129	PLD	0
130	GEM	126,3
131	PLD	0
132	PLD	126,3
133	GEM	126,3
134	PLD	126,3
135	PLD	126,3
136	GEM	126,3
137	PLD	0
138	PLD	126,3
140	GEM	126,3
141	PLD	126,3
142	GEM	0
143	PLD	0
144	GEM	150,69
145	GEM	126,3
146	PLD	0
147	PLD	126,3
148	PLD	126,3
149	PLD	126,3
150	PLD	0
151	PLD	0
152	PLD	0

Bijlage 6: Transportkosten

Patiënt Nr.	Behandeling	Totaal aantal verplaatsingen (1)	Gemiddelde afstand tot ziekenhuis (km) (2)	Totaal aantal kilometers per patiënt (1)*(2) =(3)	Gemiddelde kost per kilometer (4)	Totale transport kost per patient (3)*(4) =(5)	Aantal Cycli
1	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,34	€ 20,09	4
2	GEM	50,8	7,36	373,888	€ 0,34	€ 127,57	11,2
3	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,34	€ 104,47	8,4
4	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	1
5	GEM	73,2	7,36	538,752	€ 0,34	€ 183,82	16,8
6	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
7	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,34	€ 90,40	7

8	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	5
10	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
11	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,34	€ 20,09	4
12	GEM	52,8	7,36	388,608	€ 0,34	€ 132,59	11,2
13	GEM	38	7,36	279,68	€ 0,34	€ 95,43	7
14	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,34	€ 43,19	2,8
15	GEM	28,4	7,36	209,024	€ 0,34	€ 71,32	5,6
16	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
17	PLD	22	7,36	161,92	€ 0,34	€ 55,25	7
18	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,34	€ 35,16	3
19	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
20	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
21	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,34	€ 35,16	3
22	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,34	€ 5,02	1
23	GEM	24,8	7,36	182,528	€ 0,34	€ 62,28	4,2
24	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	6
25	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
26	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
27	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,34	€ 43,19	2,8
29	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
30	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,34	€ 40,18	4
31	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,34	€ 5,02	1
32	GEM	11,2	7,36	82,432	€ 0,34	€ 28,13	2,8
33	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
34	GEM	28	7,36	206,08	€ 0,34	€ 70,31	7
35	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
37	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	6
38	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,34	€ 40,18	4
39	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
40	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	2
41	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	5
42	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	6
43	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
44	GEM	26,8	7,36	197,248	€ 0,34	€ 67,30	4,2
45	GEM	24,8	7,36	182,528	€ 0,34	€ 62,28	4,2
46	GEM	22,8	7,36	167,808	€ 0,34	€ 57,26	4,2
47	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,34	€ 104,47	8,4
48	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	3
49	PLD	24	7,36	176,64	€ 0,34	€ 60,27	8
50	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,34	€ 5,02	1
51	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,34	€ 43,19	2,8
52	GEM	28,4	7,36	209,024	€ 0,34	€ 71,32	5,6
53	GEM	15,6	7,36	114,816	€ 0,34	€ 39,18	1,4
54	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,34	€ 104,47	8,4
55	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,34	€ 76,34	5,6
56	GEM	11,6	7,36	85,376	€ 0,34	€ 29,13	1,4
57	PLD	20	7,36	147,2	€ 0,34	€ 50,22	6
58	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,34	€ 76,34	5,6

59	GEM	39,6	7,36	291,456	€ 0,34	€ 99,44	8,4
60	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,34	€ 43,19	2,8
61	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
62	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	1
63	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,34	€ 35,16	4
64	GEM	39,6	7,36	291,456	€ 0,34	€ 99,44	8,4
65	PLD	30	7,36	220,8	€ 0,34	€ 75,34	12
66	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
67	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
68	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
69	PLD	30	7,36	220,8	€ 0,34	€ 75,34	8
70	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	2
71	GEM	22,8	7,36	167,808	€ 0,34	€ 57,26	4,2
72	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
73	GEM	28,4	7,36	209,024	€ 0,34	€ 71,32	5,6
74	GEM	44,8	7,36	329,728	€ 0,34	€ 112,50	11,2
75	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
76	GEM	22,4	7,36	164,864	€ 0,34	€ 56,25	5,6
77	GEM	13,6	7,36	100,096	€ 0,34	€ 34,15	1,4
78	GEM	58,4	7,36	429,824	€ 0,34	€ 146,66	12,6
79	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	5
80	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	2
82	PLD	6	7,36	44,16	€ 0,34	€ 15,07	3
83	PLD	22	7,36	161,92	€ 0,34	€ 55,25	7
84	GEM	64	7,36	471,04	€ 0,34	€ 160,72	14
86	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
87	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
88	GEM	5,6	7,36	41,216	€ 0,34	€ 14,06	1,4
89	PLD	6	7,36	44,16	€ 0,34	€ 15,07	3
90	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,34	€ 90,40	7
91	GEM	13,6	7,36	100,096	€ 0,34	€ 34,15	1,4
92	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,34	€ 43,19	2,8
94	GEM	13,6	7,36	100,096	€ 0,34	€ 34,15	1,4
95	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	2
96	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,34	€ 35,16	4
97	GEM	32,4	7,36	238,464	€ 0,34	€ 81,36	5,6
98	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	6
99	GEM	24,8	7,36	182,528	€ 0,34	€ 62,28	4,2
100	GEM	11,2	7,36	82,432	€ 0,34	€ 28,13	2,8
101	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
102	GEM	5,6	7,36	41,216	€ 0,34	€ 14,06	1,4
103	GEM	39,6	7,36	291,456	€ 0,34	€ 99,44	8,4
104	GEM	11,6	7,36	85,376	€ 0,34	€ 29,13	1,4
105	GEM	22,8	7,36	167,808	€ 0,34	€ 57,26	4,2
106	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,34	€ 35,16	4
108	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	9
109	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	6
110	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	6

112	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,34	€ 104,47	8,4
113	GEM	56,4	7,36	415,104	€ 0,34	€ 141,63	12,6
114	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,34	€ 104,47	8,4
115	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
116	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,34	€ 20,09	4
117	PLD	6	7,36	44,16	€ 0,34	€ 15,07	3
118	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
119	PLD	26	7,36	191,36	€ 0,34	€ 65,29	9
121	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,34	€ 76,34	5,6
122	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,34	€ 90,40	7
123	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	2
124	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	5
125	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,34	€ 90,40	7
126	GEM	5,6	7,36	41,216	€ 0,34	€ 14,06	1,4
127	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
128	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,34	€ 43,19	2,8
129	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,34	€ 40,18	8
130	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
131	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
132	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,34	€ 40,18	4
133	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,34	€ 76,34	5,6
134	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	6
135	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,34	€ 40,18	4
136	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,34	€ 76,34	5,6
137	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,34	€ 20,09	4
138	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,34	€ 45,20	6
140	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,34	€ 48,22	2,8
141	PLD	26	7,36	191,36	€ 0,34	€ 65,29	10
142	GEM	28	7,36	206,08	€ 0,34	€ 70,31	7
143	PLD	28	7,36	206,08	€ 0,34	€ 70,31	14
144	GEM	32,4	7,36	238,464	€ 0,34	€ 81,36	5,6
145	GEM	52,8	7,36	388,608	€ 0,34	€ 132,59	11,2
146	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
147	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,34	€ 30,13	2
148	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,34	€ 25,11	2
149	PLD	22	7,36	161,92	€ 0,34	€ 55,25	7
150	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
151	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,34	€ 10,04	2
152	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,34	€ 5,02	1

Bijlage 7: Bezoekkosten

Patiënt Nr.	Behandeling	Totale Bezoekkosten
1	PLD	0
2	GEM	0
3	GEM	0
4	PLD	0

5	GEM	0
6	GEM	0
7	GEM	0
8	PLD	0
10	PLD	0
11	PLD	0
12	GEM	0
13	GEM	14,02
14	GEM	0
15	GEM	0
16	PLD	0
17	PLD	0
18	PLD	0
19	GEM	0
20	PLD	0
21	PLD	0
22	PLD	0
23	GEM	0
24	PLD	0
25	GEM	0
26	PLD	0
27	GEM	0
29	PLD	0
30	PLD	0
31	PLD	0
32	GEM	0
33	GEM	0
34	GEM	0
35	PLD	0
37	PLD	0
38	PLD	0
39	PLD	0
40	PLD	0
41	PLD	0
42	PLD	0
43	PLD	0
44	GEM	14,02
45	GEM	0
46	GEM	0
47	GEM	0
48	PLD	0
49	PLD	0
51	GEM	0
52	GEM	0
53	GEM	14,02
54	GEM	0
55	GEM	0
56	GEM	0

57	PLD	0
58	GEM	0
59	GEM	0
60	GEM	0
61	PLD	0
62	PLD	14,02
63	PLD	0
64	GEM	0
65	PLD	0
66	PLD	0
67	GEM	0
68	GEM	0
69	PLD	0
70	PLD	0
71	GEM	0
72	PLD	0
73	GEM	0
74	GEM	0
75	PLD	0
76	GEM	0
77	GEM	0
78	GEM	0
79	PLD	0
80	PLD	0
82	PLD	0
83	PLD	0
84	GEM	0
86	GEM	0
87	PLD	0
89	PLD	0
90	GEM	0
91	GEM	0
92	GEM	0
94	GEM	0
95	PLD	0
96	PLD	0
97	GEM	0
98	PLD	0
99	GEM	0
100	GEM	0
101	GEM	0
103	GEM	0
104	GEM	0
105	GEM	0
106	PLD	0
108	PLD	0
109	PLD	0
110	PLD	0

112	GEM	0
113	GEM	0
114	GEM	0
115	PLD	0
116	PLD	0
117	PLD	0
118	GEM	0
119	PLD	0
121	GEM	0
122	GEM	0
123	PLD	0
124	PLD	0
125	GEM	0
126	GEM	0
127	GEM	0
128	GEM	0
129	PLD	0
130	GEM	0
131	PLD	0
132	PLD	0
133	GEM	0
134	PLD	0
135	PLD	0
136	GEM	0
137	PLD	0
138	PLD	0
140	GEM	0
141	PLD	0
142	GEM	0
143	PLD	0
144	GEM	0
145	GEM	0
147	PLD	0
148	PLD	0
149	PLD	0
150	PLD	0
151	PLD	0
152	PLD	0

Bijlage 8: Descriptieve statistieken

Group Statistics					
	Behandeling	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TotaalVoorbehandeling	1,0	74	74,3958	49,12678	5,71087
	2,0	71	37,6324	23,90833	2,83740
TotaalKostenBehandelingKanker	1,0	72	3062,1289	2232,37101	263,08745
	2,0	70	692,6783	458,10295	54,75378
TotaalMedicijnNeveneffecten	1,0	69	473,6868	577,22783	69,49006
	2,0	69	683,6701	642,44804	77,34165
TotaalMedicijnKankerPatiënt	1,0	72	2988,2069	2190,62438	258,16756
	2,0	70	655,3411	435,39129	52,03921
Totaaltoedieningskost	1,0	69	2567,8371	1495,56684	180,04509
	2,0	69	6516,8715	3793,82326	456,72265
Totaalovernachtingneveneffecten	1,0	69	11,2554	93,49406	11,25536
	2,0	69	33,7661	159,53727	19,20603
TotaalDagopnameKanker	1,0	74	2256,4018	1490,00005	173,20899
	2,0	71	6016,0859	3822,09475	453,59919
TotaalDagopnameNeveneffecten	1,0	69	249,2265	277,95552	33,46191
	2,0	69	337,6617	272,71510	32,83104
TotaalOpvolgingNeveneffecten	1,0	69	88,1513	61,98050	7,46158
	2,0	69	114,1939	38,86990	4,67939
Totale transportkost per patiënt	1,0	74	33,0460	16,99637	1,97579
	2,0	71	71,9701	36,27049	4,30451
Totale bezoeks kost per patiënt	1,0	69	,2043	1,69679	,20427
	2,0	69	,6128	2,89538	,34856
GederfelntrestenPerPatiënt	1,0	76	2319,7800	,00000	,00000
	2,0	77	2425,4200	,00000	,00000
ProductieverliesPerPatiënt	1,0	76	35495,0000	,00000	,00000
	2,0	77	39165,3400	,00000	,00000
TotaleKostPerPatiënt	1,0	76	8196,7089	3755,81440	430,82146
	2,0	77	9717,1457	4759,93044	542,44442

Bijlage 9: Onafhankelijk t-test

		Levene's Test for Equality of		t-test for Equality of Means						
		Variances		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.						Lower	Upper
TotaalVoorbehandeling	Equal variances assumed	23,057	,000	5,691	143	,000	36,76342	6,45941	23,99516	49,53167
	Equal variances not assumed			5,765	106,708	,000	36,76342	6,37690	24,12155	49,40528
TotaalKostenBehandelingKanker	Equal variances assumed	65,652	,000	8,703	140	,000	2369,45060	272,25137	1831,19503	2907,70618
	Equal variances not assumed			8,817	77,135	,000	2369,45060	268,72473	1834,36623	2904,53497
TotaalMedicijnNeveneffecten	Equal variances assumed	1,335	,250	-2,020	136	,045	-209,98329	103,97404	-415,59827	-4,36831
	Equal variances not assumed			-2,020	134,471	,045	-209,98329	103,97404	-415,61926	-4,34732
TotaalMedicijnKankerPatiënt	Equal variances assumed	65,827	,000	8,743	140	,000	2332,86572	266,83461	1805,31936	2860,41207
	Equal variances not assumed			8,858	76,756	,000	2332,86572	263,36015	1808,42211	2857,30933
Totaaltoedieningskost	Equal variances assumed	39,551	,000	-8,044	136	,000	-3949,03438	490,92954	-4919,87738	-2978,19137
	Equal variances not assumed			-8,044	88,636	,000	-3949,03438	490,92954	-4924,55606	-2973,51269

Totaalovernachtingneveneffecten	Equal variances assumed	4,213	,042	-1,011	136	,314	-22,51072	22,26106	-66,53332	21,51187
	Equal variances not assumed			-1,011	109,779	,314	-22,51072	22,26106	-66,62791	21,60646
TotaalDagopnameKanker	Equal variances assumed	42,582	,000	-7,863	143	,000	-3759,68416	478,15319	-4704,84584	-2814,52248
	Equal variances not assumed			-7,743	90,066	,000	-3759,68416	485,54462	-4724,29369	-2795,07463
TotaalDagopnameNeveneffecten	Equal variances assumed	1,683	,197	-1,886	136	,061	-88,43522	46,87832	-181,13994	4,26951
	Equal variances not assumed			-1,886	135,951	,061	-88,43522	46,87832	-181,14024	4,26981
TotaalOpvolgingNeveneffecten	Equal variances assumed	47,043	,000	-2,957	136	,004	-26,04261	8,80748	-43,45994	-8,62528
	Equal variances not assumed			-2,957	114,323	,004	-26,04261	8,80748	-43,48964	-8,59558
Totale transportkost per patiënt	Equal variances assumed	30,681	,000	-8,329	143	,000	-38,92408	4,67357	-48,16229	-29,68587
	Equal variances not assumed			-8,218	98,414	,000	-38,92408	4,73630	-48,32263	-29,52553
Totale bezoeks kost per patiënt	Equal variances assumed	4,213	,042	-1,011	136	,314	-,40854	,40401	-1,20749	,39041
	Equal variances not assumed			-1,011	109,779	,314	-,40854	,40401	-1,20921	,39213
GederfdeIntrestenPerPatiënt	Equal variances assumed	.	.	-651141306064485,800	151	,000	-105,64000	,00000	-105,64000	-105,64000

	Equal variances not assumed			-652811939727355,500	132,183	,000	-105,64000	,00000	-105,64000	-105,64000
ProductieverliesPerPatiënt	Equal variances assumed			-	151	,000	-3670,34000	,00000	-3670,34000	-3670,34000
	Equal variances not assumed			1870772833051926,000	76,000	,000	-3670,34000	,00000	-3670,34000	-3670,34000
TotaleKostPerPatiënt	Equal variances assumed	4,069	,045	-2,192	151	,030	-1520,43687	693,77513	-2891,19702	-149,67672
	Equal variances not assumed			-2,195	144,042	,030	-1520,43687	692,71428	-2889,63525	-151,23849

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Kosten-effectiviteit van nanotechnologie voor kanker: Toepassing voor België

Richting: **master in de toegepaste economische wetenschappen-beleidsmanagement**

Jaar: **2015**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

Magiels, Floris

Datum: **22/08/2015**