



Zorginstituut Nederland

Onzekerheid en Value of Information analyses

Verdiepingsmodule
Herziene versie 2024

Saskia Knies, Zorginstituut Nederland
Talitha Feenstra, Rijksuniversiteit Groningen/RIVM
Manuela Joore, Maastricht UMC+
Erik Koffijberg, Universiteit Twente

Inhoudsopgave

	Inleiding	3
1	Onzekerheidsanalyses	5
1.1	Identificeren van onzekerheid	5
1.2	Probabilistische analyse	5
2	Consequenties van onzekerheid: Value of Information analyse	8
2.1	Consequenties van onzekerheid en wanneer is aanvullend onderzoek waardevol	8
2.2	Stap 1: kwantificeren van het risico	9
2.2.1	Expected value of perfect information (EVPI)	9
2.2.2	Expected value of partial perfect information (EVPPPI)	10
2.3	Berekening populatie-EVPI en EVPPPI	10
2.4	Beschikbare software en benaderingsmethode	11
2.5	Rapporteren van EVPI en EVPPPI	12
2.6	Theoretische bovengrens waarde van aanvullend onderzoek	12
2.7	Stap 2, 3 en 4: verkleinen van onzekerheid met aanvullend onderzoek, kosten versus baten van aanvullend en ontwerp onderzoek	13
2.7.1	Expected value of sample information en expected net benefit of sampling gain	13
3	Referenties	14



Inleiding

De resultaten van een economische evaluatie, ongeacht of het gaat om een modelmatige of een empirische evaluatie, zijn altijd omringd door onzekerheid. Onzekerheidsanalyses hebben een tweeledig doel, zoals in deze module beschreven:

1. De mate van onzekerheid rond de gemiddelde kosten, effecten en incrementele kosteneffectiviteitsratio te kwantificeren en de drijvers ervan te identificeren.
2. De consequenties van onzekerheid te kwantificeren en te communiceren naar beleidsmakers. Dit karakteriseert het risico dat aan een beslissing kleeft. Op basis van dit kwantitatieve risico kunnen afwegingen worden gemaakt over het al dan niet uitvoeren van aanvullend onderzoek en over eventueel uitstel van besluitvorming totdat er meer informatie beschikbaar is. Deze informatie ondersteunt tevens beleidsadviezen om risico's te managen, bijvoorbeeld door prijsarrangementen of een vorm van voorwaardelijke toelating.

Het eerste doel wordt bereikt door de standaard onzekerheidsanalyses (deterministische, probabilistische en scenarioanalyses) uit te voeren en het tweede doel door het uitvoeren van een 'Value Of Information' (VOI) analyse. Deze verdiepingsmodule beschrijft stapsgewijs de methoden van een onzekerheidsanalyse en VOI-analyses. Hierbij wordt ook aangegeven welke specifieke beleidsvragen met welke VOI-analyses beantwoord kunnen worden en wat de richtlijn aanbeveelt. Een deel van deze analyses is altijd van belang en verplicht. Een ander deel bestaat uit aanvullende analyses die met name relevant zijn als aanvullend onderzoek wordt overwogen.

Vaak wordt een gezondheidseconomisch model gebruikt om de kosteneffectiviteit van interventies te schatten. Er kan echter ook gebruik worden gemaakt van een empirische aanpak. In het geval van empirische economische evaluaties zijn non-parametrische bootstrap methoden geschikt om onzekerheidsanalyses en VOI-analyses uit te voeren. Complexere VOI-analyses zijn echter alleen mogelijk met een simulatiemodel. Een VOI-analyses kan in principe ook vanuit een effectiviteitsperspectief worden uitgevoerd.^[1] In deze verdiepingsmodule ligt de focus op de probabilistische analyse en VOI-analyse op basis van een simulatiemodel en bij economische evaluaties.

Leeslijst met praktische literatuur

In onderstaande publicaties is meer achtergrondinformatie te vinden over VOI-analyses.

Introductie VOI:

- Wilson EC. A practical guide to value of information analysis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(2):105-21.
- Fenwick E, Steuten L, Knies S, Ghabri S, Basu A, Murray JF, Koffijberg HE, Strong M, Sanders Schmidler GD, Rothery C. Value of Information Analysis for Research Decisions-An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020;23(2):139-150.

Technische aspecten van uitvoering van VOI-analyses:

- Rothery C, Strong M, Koffijberg HE, Basu A, Ghabri S, Knies S, Murray JF, Sanders Schmidler GD, Steuten L, Fenwick E. Value of Information Analytical Methods: Report 2 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020;23(3):277-286.
- Jackson CH, Baio G, Heath A, Strong M, Welton NJ, Wilson ECF. Value of Information Analysis in Models to Inform Health Policy. *Annu Rev Stat Appl*. 2022;9:95-118.

Uitvoeren van een VOI-analyse in R:

- Naylor NR, Williams J, Green N, Lamrock F, Briggs A. Extensions of Health Economic Evaluations in R for Microsoft Excel Users: A Tutorial for Incorporating Heterogeneity

and Conducting Value of Information Analyses. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(1):21-32.

Rapportage van VOI-analyses:

- Kunst N, Siu A, Drummond M, Grimm SE, Grutters J, Husereau D, Koffijberg H, Rothery C, Wilson ECF, Heath A. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - Value of Information (CHEERS-VOI): Explanation and Elaboration. *Value Health*. 2023;26(10):1461-1473.

Overzicht en beschrijving van online VOI-tools:

- Tuffaha H, Rothery C, Kunst N, Jackson C, Strong M, Birch S. A Review of Web-Based Tools for Value-of-Information Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(5):645-651.

1 Onzekerheidsanalyses

Onzekerheidsanalyses brengen de mate van onzekerheid rond de gemiddelde kosten en effecten en de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) in kaart. Daarnaast geven ze inzicht in waar deze onzekerheid vandaan komt. Een eerste stap daarbij is het identificeren van onzekerheid (**paragraaf 2.1**). Dit hoofdstuk behandelt vervolgens de uitvoer en rapportage van de probabilistische analyse (**paragraaf 2.2**).

1.1 Identificeren van onzekerheid

Onzekerheden kunnen voorkomen in verschillende onderdelen van een economische evaluatie, zoals (bij een modelmatige analyse) de modelstructuur, de inputparameters en de gebruikte analysemethoden. Onzekerheden kunnen verschillende oorzaken hebben. Een tool om onzekerheden in een economische evaluatie systematisch te identificeren is de *TRansparent Uncertainty ASsessment Tool* (TRUST).^[2] Een systematische identificatie van onzekerheid is een voorwaarde voor informatieve onzekerheidsanalyses.

TRUST maakt onderscheid tussen locaties en bronnen van onzekerheid. Locaties zijn de *scoping*, de modelstructuur (of het design van een empirische economische evaluatie), de identificatie en schattingen van de inputparameters, de implementatie en analyse, en uiteindelijk de resultaten. Bronnen van onzekerheid in de resultaten van een analyse zijn, naast de hiervoor genoemde onzekerheden, een gebrek aan transparantie en methodologische onzekerheid. Een gebrek aan transparantie wordt idealiter opgehelderd voordat de economische evaluatie wordt gebruikt om een beslissing te informeren. Om methodologische onzekerheid te verminderen is het aan te raden om methodologische richtlijnen te volgen. Daarnaast zijn er bronnen van onzekerheid in het bewijs dat is gebruikt om een modelmatige economische evaluatie te maken (of bij een empirische economische evaluatie: de data die zijn verzameld). Deze bronnen van onzekerheid zijn bias, ontbrekend bewijs en gebrek aan precisie.

1.2 Probabilistische analyse

Nadat de onzekerheid is geïdentificeerd, is het van belang de onzekerheid in de uitkomsten van de economisch evaluatie als gevolg die onzekerheid te kwantificeren. Hiervoor is een probabilistische analyse geschikt. In deze analyse worden kansverdelingen gebruikt om de onzekerheid te kwantificeren. Vervolgens wordt in een probabilistische analyse met een Monte Carlo simulatie (herhaaldelijke simultane trekkingen uit deze kansverdelingen) een groot aantal uitkomsten gegenereerd. Deze verzameling van uitkomsten wordt gebruikt om de verwachte incrementele effecten en kosten en de ICER, met de onzekerheid daaromheen, te bepalen.

Aanbeveling Probabilistische analyse

Het doen van een probabilistische analyse is onderdeel van de standaardanalyse van een modelmatige economische evaluatie. De onzekerheid moet worden meegenomen door gebruik te maken van passende kansverdelingen, waarbij ook eventuele correlaties tussen parameters worden gehandhaafd.

Een aantal zaken zijn van belang bij het uitvoeren van een probabilistische analyse:

- Rekening houden met eventuele correlaties tussen parameters. Dit speelt bijvoorbeeld bij parameters die onderdeel zijn van gefitte parametrische verdelingen op *time-to-event* data (zie **paragraaf 4.5 van de richtlijn**). Hierbij dient de correlatie gehandhaafd te worden, bijvoorbeeld door het gebruik van de Cholesky decompositie methode^[3], *bootstrapping* en *refitting*.
- De juiste kansverdelingen kiezen.^[4]
- Standaardkostprijzen en disconteringspercentages zijn geen onzekere parameters en worden daarom niet gevarieerd met een kansverdeling in de probabilistische analyse.
- Het uitvoeren van voldoende iteraties.^[5]
- Het gebruiken van een goed functionerende random getal-generator en het gebruiken van

een vooraf gedefinieerde *random seed value* zodat de modeluitkomsten kunnen worden gereproduceerd.^[6]

- Bij simulatiemodellen op individueel niveau (bijvoorbeeld microsimulatiemodellen en *discrete event simulation*) moet ervoor worden gewaakt dat variabiliteit/heterogeniteit op individueel niveau niet wordt vermengd met onzekerheid.^[4,7,8] Dit vereist het vaststellen en rapporteren van het minimale aantal te simuleren hypothetische personen dat nodig is om stabiele schattingen van gemiddelde kosten en effecten te verkrijgen. Voor het uitvoeren van de probabilistische analyse is een extra *loop* bovenop de Monte Carlo simulatie nodig om de variabiliteit te ondervangen.^[8]

Idealiter is alle onzekerheid gekwantificeerd met een kansverdeling. Immers, indien dit niet gebeurt, is de aanname in de probabilistische analyse dat deze onzekerheid niet bestaat. Dat is zelden correct. Het bepalen van een kansverdeling voor een onzekerheid is echter niet altijd eenvoudig. Indien de onzekerheid vooral wordt veroorzaakt uit gebrek aan precisie, kan over het algemeen de aanwezige data worden gebruikt. Indien de onzekerheid (ook) wordt veroorzaakt door bias en/of afwezigheid van bewijs zijn vaak (aanvullende) assumpties en/of *expert elicitation* (zie **paragraaf 3.4 van de richtlijn**) nodig om een kansverdeling te definiëren die deze onzekerheid goed karakteriseert. Dit speelt regelmatig bij methodologische onzekerheid en onzekerheid over de modelstructuur, maar ook bij parameteronzekerheid kan dit voorkomen.

Methodologische onzekerheid is de onzekerheid met betrekking tot analytische methoden en keuzen (bijvoorbeeld het perspectief van de analyse). Deze wordt verminderd door het gebruik van de standaardanalyse (zie **hoofdstuk 1 van de richtlijn**). Structurele onzekerheid is onzekerheid ten gevolge van gemaakte aannames bij het bepalen van de modelstructuur.^[4] Indien er binnen de vraagstelling (PICOTS) al bestaande gepubliceerde modellen zijn met een andere modelstructuur, is dit een indicatie van structurele onzekerheid. Indien structurele onzekerheid wordt geparametriseerd, dan is *model averaging* een methode om deze onzekerheid mee te nemen in de probabilistische analyse.^[9] Het belangrijke voordeel hiervan is dat deze onzekerheid is verwerkt in zowel de schattingen van de incrementele effecten en kosten en de ICER, maar ook in de onzekerheid daaromheen. *Model averaging* kan veel werk met zich meebrengen. In dat geval moet het belang worden afgewogen tegen de investering. Ten minste moet de impact van methodologische onzekerheid en structurele onzekerheid in scenarioanalyses worden getoond (zie **paragraaf 4.7 van de richtlijn**). Andere mogelijkheden om enig inzicht te geven in de structurele onzekerheid zijn het meedoen aan cross-model validatie activiteiten en het registreren van referentie-scenario's in modelregisters.^[10]

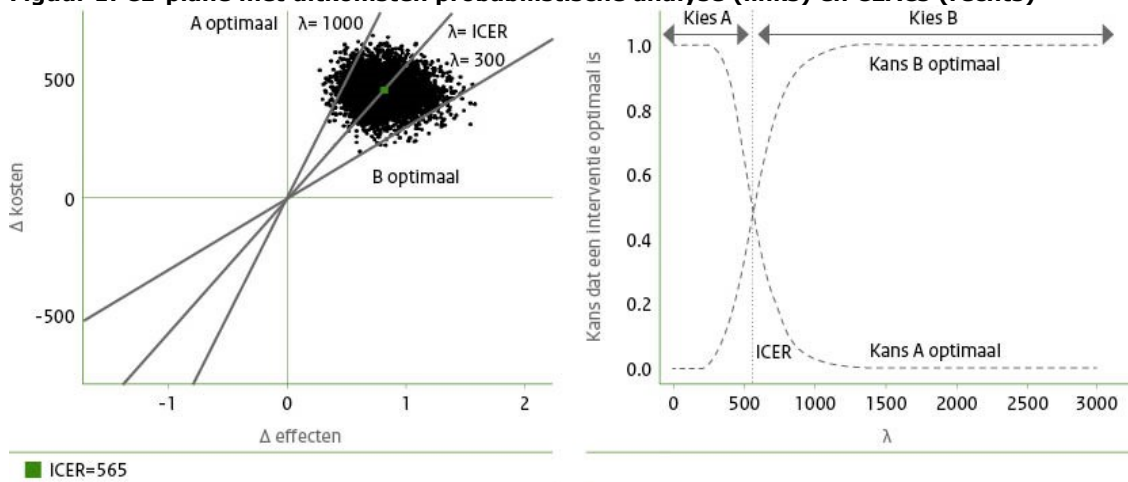
Aanbeveling methodologische en structurele onzekerheid

Idealiter wordt de structurele onzekerheid geparametriseerd zodat dit meegenomen wordt in de probabilistische analyse. Indien dit onevenredig veel werk kost, kan hier beargumenteerd van worden afgeweken. In dat geval moet de impact van deze onzekerheid in scenarioanalyses worden getoond. Beschrijf duidelijk eventuele onzekerheden gerelateerd aan de modelstructuur. Voor methodologische onzekerheid geldt dat deze wordt vermeden door gebruik van de standaardanalyse. Daarnaast moet het effect van afwijkende keuzes in scenarioanalyses worden getoond (zie **paragraaf 4.7 van de richtlijn**).

De uitkomsten van een probabilistische analyse worden weergegeven in een *scatterplot* van de incrementele opbrengsten en de incrementele kosten in een *cost-effectiveness plane* (CE-plane). Een voorbeeld hiervan is te zien in **figuur 1**, waarin twee interventies (aangeduid met T0 en T1) met elkaar worden vergeleken. De lijnen door de oorsprong geven verschillende referentiewaarden weer. Daarnaast is de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) informatief. In een CEAC wordt voor een reeks van referentiewaarden (of: *willingness to pay thresholds*) aangegeven voor welke proportie van de iteraties de ICER lager is dan de referentiewaarde.^[11] In het rechterdeel van **figuur 1** is de CEAC weergegeven die hoort bij de

resultaten van de probabilistische analyse die links te zien is. Voor besluitvorming is het van belang dat in de CEAC de reeks van referentiewaarden minimaal doorloopt tot aan de ICER.

Figuur 1: CE-plane met uitkomsten probabilistische analyse (links) en CEACs (rechts)



Aanbeveling rapporteren van probabilistische analyse

De resultaten van de probabilistische analyse moeten gerapporteerd door middel van zowel een *CE-plane* als een CEAC. In de CEAC moet de reeks van referentiewaarden minimaal doorlopen tot aan de ICER.

Onzekerheid in de resultaten zorgt er niet automatisch voor dat er ook beslisonzekerheid is. Als vrijwel alle iteraties van de probabilistische analyse ofwel boven ofwel onder de referentiewaarde vallen, is er weinig beslisonzekerheid. Dit hoeft nog niet te betekenen dat er geen risico is. Daar gaat het volgende hoofdstuk over.

2 Consequenties van onzekerheid: Value of Information analyse

2.1 Consequenties van onzekerheid en wanneer is aanvullend onderzoek waardevol

Na het uitvoeren van een probabilistische analyse, is de volgende stap het uitvoeren van een VOI-analyse. In deze module zullen de definities en notaties van de *ISPOR Taskforce VOI* worden gebruikt.^[12, 13]

Bij een volledige VOI-analyse worden de volgende stappen genomen:

1. Kwantificeer de consequenties van de onzekerheid (het risico);
2. Bepaal in welke mate aanvullend onderzoek de huidige onzekerheid omtrent een beslissing kan verkleinen en daarmee ook de consequenties;
3. Weeg de kosten van aanvullend onderzoek af tegen de potentiële baten, voor de mogelijke beslissingen:
 - a. Nieuwe interventie direct introduceren, zonder aanvullend onderzoek eventueel met een financieel arrangement;
 - b. Nieuwe interventie direct introduceren met aanvullend onderzoek en her-evaluatie eventueel met een financieel arrangement, gevolgd door eventueel terugdraaien van de beslissing;
 - c. Aanvullend onderzoek, her-evaluatie, en uitstel van de beslissing om de nieuwe interventie te introduceren;
 - d. De nieuwe interventie niet introduceren, en geen aanvullend onderzoek.
4. Bij aanvullend onderzoek moet bepaald worden welke vorm van onderzoek (*study design*) en welke opzet (bijvoorbeeld steekproefomvang, follow-up periode) het meest efficiënt zijn, zie **paragraaf 3.7**. Het is daarbij van belang dat de her-evaluatie formeel wordt vastgelegd waarbij er afspraken worden gemaakt over wanneer deze her-evaluatie zal plaatsvinden, door welke partij en hoeveel tijd en eventueel budget daarvoor beschikbaar is en wat de minimale vereisten zijn qua studie-design en omvang.

Het is zeer belangrijk om ervan bewust te zijn dat de probabilistische analyse (en dus ook de VOI-analyse) alleen die onzekerheden omvat die door het gebruik van kansverdelingen zijn gekwantificeerd. Het is belangrijk om alle (parameter- en structurele) onzekerheden goed mee te nemen om zo het daadwerkelijke beslisprobleem zo goed mogelijk weer te geven.^[14]

In **tabel 1** staan de verschillende VOI-analyses kort beschreven.^[12]

Tabel 1: Soorten VOI-analyses

Terminologie VOI	Beschrijving
Expected value of perfect information (EVPI)	Kwantificeren van de waarde van perfecte informatie over alle gemodelleerde aspecten van de beslissing (d.w.z. alle geparametriseerde onzekerheid wegnemen). Dit is gelijk aan de verwachte consequenties van de onzekerheid gerelateerd aan het nemen van een beslissing met het huidige imperfecte bewijs.
Expected value of partial perfect information (EVPPPI)	Kwantificeren van de waarde van perfecte parameterinformatie voor een specifieke (groep) parameter(s) van een beslissing. Het is het verschil in de verwachte consequenties van de onzekerheid met perfecte informatie voor deze (groep) parameter(s) en de verwachte consequenties van de onzekerheid gebaseerd op het huidige imperfecte bewijs.
Expected value of sample information (EVSI)	Kwantificeren van de verwachte waarde geassocieerd met een eventuele toekomstige studie met een specifieke steekproefomvang en een specifiek design wat resulteert in de reductie (in plaats van eliminatie) van de

onzekerheid van één of meerdere parameters. Het is het verschil in de verwachte consequenties van onzekerheid van een beslissing op basis van de verminderde onzekerheid ten gevolge van de studie en de verwachte consequenties van onzekerheid van een beslissing gebaseerd op het huidige imperfecte bewijs.

Expected net benefit of sampling (ENBS)	Kwantificeren van de nettowaarde van een eventuele toekomstige studie met een specifieke steekproefomvang en een specifiek design (verschil tussen de EVSI en de verwachte totale kosten van de studie). De kosten van de studie bestaan niet alleen uit de kosten van het uitvoeren van de studie maar ook de opportuniteitsverliezen van de patiënten die geen voordeel zullen hebben van de studie.
---	--

2.2 Stap 1: kwantificeren van het risico

2.2.1 Expected value of perfect information (EVPI)

De consequenties van onzekerheid (het risico) kunnen worden gekwantificeerd door de onzekerheid geassocieerd met een beslissing te vermenigvuldigen met de consequenties van deze beslissing. Een maat die hierbij kan worden gebruikt is de *expected value of perfect information* (EVPI).^[12] De EVPI-analyse maakt gebruik van de probabilistische analyse. Alleen de onzekerheid die in die analyse is opgenomen, wordt gereflecteerd in de EVPI.

De EVPI is de maximale theoretische waarde van perfecte informatie, of anders gezegd: de waarde van het volledig wegnemen van alle onzekerheid. Deze waarde is equivalent aan het verwachte verlies (*expected loss*) van het nemen van een beslissing onder de huidige onzekerheid. De EVPI geeft daarmee een theoretische bovengrens voor het risico van nu beslissen en voor de waarde van aanvullend onderzoek. Als deze bovengrens erg laag is, kan worden geconcludeerd dat aanvullend onderzoek niet opweegt tegen de kosten ervan. Dan zijn verdere VOI-analyses niet nodig.

De EVPI wordt berekend door het verschil tussen de verwachte waarde van een beslissing met perfecte informatie en de verwachte waarde van een beslissing met het huidige bewijs te bepalen. In de *ISPOR Taskforce VOI* wordt het uitvoeren van een EVPI met het volgende stappenplan beschreven^[13]:

1. Trek een waarde uit de verdeling van de onzekere parameters.
2. Evalueer de nutsfunctie voor elke beslisoptie met behulp van de parameterwaarden die in stap 1 zijn gegenereerd. Sla deze waarden op.
3. Herhaal stap 1 tot 2 voor N-steekproeven (bijvoorbeeld 10.000). Deze eerste drie stappen worden ook gedaan in een probabilistische analyse.
4. Bereken de verwachte (gemiddelde) nutswaarde van de N steekproeven voor elke beslisoptie.
5. Kies het maximum van de verwachte nutswaarden in stap 4 en sla dit op. Dit is het verwachte nut met de huidige kennis.
6. Bereken het maximale nut van de beslisopties voor elk van de N-steekproeven die in stap 3 zijn gegenereerd.
7. Bereken het gemiddelde van de N maximale nutswaarden die in stap 6 zijn gegenereerd. Dit is het verwachte nut wanneer de onzekerheid is opgelost met perfecte informatie.
8. Bereken de EVPI als het verschil tussen stap 7 en stap 5.

De resultaten van een EVPI-analyse kunnen worden weergegeven in een EVPI-curve. Dat is een figuur waarin de resultaten van EVPI voor verschillende referentiewaarden worden weergegeven.

De verschillende formules om de EVPI te berekenen met daarnaast meer toelichting zijn te vinden in de *ISPOR Taskforce VOI*-rapporten.^[12, 13]

Aanbeveling EVPI

Het uitvoeren van een EVPI is onderdeel van de standaardanalyse van een modelmatige evaluatie. De EVPI dient daarbij als een risicomaat om de consequenties van onzekerheid te laten zien. De rapportage dient plaats te vinden met een EVPI-curve waarbij de reeks van referentiewaarden λ minimaal doorloopt tot aan de ICER.

2.2.2 Expected value of partial perfect information (EVPPI)

De invloed van individuele parameters of een groep parameters op de totale beslisonzekerheid en bijbehorende gevolgen kan worden onderzocht door *expected value of partial perfect information* (EVPPI) analyses. De EVPPI geeft dus inzicht in het belang van (groepen van) modelparameters voor de beslisonzekerheid. Bij een groep parameters gaat het bijvoorbeeld om vergelijkbare parameters of om parameters waarover met dezelfde studie aanvullende informatie kan worden verzameld. De resultaten van de EVPPI laten zien welke parameters het risico voor de besluitvorming drijven en dus mogelijk relevant zijn om aanvullend bewijs over te verzamelen.

Een EVPPI vereist dat de modeluitkomsten worden doorgerekend voor parameterwaarden die op twee niveaus (vaak een *inner* en *outer loop* genoemd) met behulp van Monte Carlo simulatie worden gevarieerd. Hierbij worden plausibele *ranges* gehanteerd voor zowel de betreffende parameter(s) – in de *outer loop* – als voor de resterende onzekere parameters in de *inner loop*. In de *ISPOR Taskforce VOI* wordt het uitvoeren van een EVPPI op twee niveaus met het volgende stappenplan beschreven^[13]:

1. Kies een waarde uit de verdeling(en) van de groep parameters (doelparameters) die van belang zijn.
2. Neem een waarde uit de verdelingen van de resterende onzekere parameters, afhankelijk van de waarde van de doelparameter(s) die in stap 1 zijn meegenomen. Als de doelparameters en aanvullende parameters onafhankelijk zijn, kan de steekproef voor deze stap worden getrokken uit de prior-verdeling van de aanvullende parameters.
3. Evalueer de nutsfunctie voor elke beslisoptie met behulp van de parameterwaarden die in stap 1 en 2 zijn gegenereerd en sla de resulterende nutswaarden op.
4. Terwijl de parameterwaarde(n) uit stap 1 constant blijven, herhaal stap 2 en 3 voor J-steekproeven. Dit is de *inner loop* van de simulatie.
5. Bereken het gemiddelde van de nutswaarden over alle J steekproeven voor elke beslisoptie en sla dit op.
6. Herhaal stap 1 tot en met 5 voor K-waarden uit de verdeling van de doelparameter(s) (stap 1) en sla de uitkomsten van stap 5 op. Dit is de *outer loop*.
7. Bereken het gemiddelde nut voor elke beslisoptie over alle K steekproeven van de *outer loop* die in stap 6 is opgeslagen.
8. Kies het maximum van de gemiddelde nutswaarden berekend in stap 7 en sla dit op. Dit is het verwachte nut met de huidige kennis over de doelparameter(s) van belang.
9. Bereken het maximale nut van de beslisopties (zijnde het maximum van de gemiddelden van de *inner loop*) voor elk van de K-waarden van de uitvoer die in stap 6 zijn opgeslagen.
10. Bereken het gemiddelde van de K maximale nutswaarden die in stap 9 zijn gegenereerd. Dit geeft het verwachte nut wanneer de onzekerheid is opgelost met perfecte informatie over de doelparameter(s) van belang.
11. Bereken de EVPPI als het verschil tussen stap 10 en stap 8.

Er zijn verschillende algoritmes beschikbaar om de EVPPI^[14] te berekenen. Verschillende algoritmes zijn te vinden in report 2 van de *ISPOR Taskforce VOI*.^[13]

2.3 Berekening populatie-EVPI en EVPPI

De EVPI en EVPPI kunnen worden vermenigvuldigd met de omvang van de populatie die baat heeft bij het onderzoek om zo de populatie-EVP(P)I-waarden te krijgen. De populatie-EVP(P)I geeft een bovengrens voor de waarden van verder onderzoek dat de onzekerheid over alle of

een subset van parameters zal laten verdwijnen. Bij een populatie-EVP(P)I die lager is dan de geschatte kosten van het onderzoek, kan geconcludeerd worden dat de waarde van het onderzoek lager is dan de kosten daarvan. Aanvullend onderzoek uitvoeren is dan geen optimale strategie. Andersom kan bij een populatie-EVP(P)I die hoger is dan de verwachte kosten van onderzoek, aanvullend onderzoek mogelijk waardevol zijn.

De populatie-VOI is te berekenen door de VOI per patiënt te vermenigvuldigen met de populatie die baat zal hebben van de interventie over de verwachte tijdshorizon dat de interventie in gebruik is^[13]:

$$\text{populatie VOI} = \text{per patient VOI} \times \sum_{t=0}^T \frac{I_t}{(1+d)^t}$$

Hierbij is I_t de incidentie (van nieuwe patiënten) in de tijdsperiode t , T is de tijdshorizon en d is de disconteringsvoet. Een schatting van de verwachte omvang van de patiëntenpopulatie kan worden gemaakt met epidemiologische data.

Het inschatten van de tijdshorizon T waarover de aanvullende bewijs informatief is, is afhankelijk van de verwachte gebruikperiode van de interventie. Het is mogelijk om een schatting te maken met behulp van historisch bewijs en verwachte toekomstige veranderingen (e.g. patentverloop, ander onderzoek en toekomstige nieuwe interventies voor dezelfde populatie). De waarde van het onderzoek moet worden gediscoteerd zodat er meer gewicht wordt gegeven aan beslissingen die op korte termijn worden geïnformeerd.

De onzekerheid is alleen te verminderen met het geplande onderzoek wanneer de uiteindelijke studieresultaten gerapporteerd zijn. Een deel van de populatie zal echter al baat hebben van de beste interventie in de studie, omdat ze geïncubeerd zijn in die studie-arm.

Aanbeveling populatie-EVPI en EVPPI

De resultaten van zowel de EVPI als de EVPPI moeten voor de populatie gepresenteerd worden. Daarvoor moet de grootte van de populatie worden geschat waarop de beslissing of analyse betrekking heeft. Daarbij moet in ieder geval een tijdshorizon van 5 jaar gebruikt worden. Andere waarden voor de tijdshorizon kunnen additioneel ook gebruikt worden, indien relevant geacht en onderbouwd.

2.4 Beschikbare software en benaderingsmethode

In 2021 is er een review verschenen van verschillende *web-based tools* voor VOI-analyses.^[15] Modelleers die Excel gebruiken, kunnen de online opdrachten in Excel van het boek van Briggs et al.^[3] gebruiken. Ook zijn er verschillende R-packages beschikbaar voor VOI-analyses. R-package 'BCEA' kan gebruikt worden voor een kosteneffectiviteitsanalyse inclusief VOI-analyses. (<http://cran.r-project.org/web/packages/BCEA/BCEA.pdf>). Daarnaast is er een nieuw R-package 'voi' beschikbaar gekomen (<https://cran.r-project.org/web/packages/voi/index.html>) dat verschillende methoden voor VOI-analyses implementeert.^[16]

In de afgelopen jaren zijn er daarnaast verschillende benaderingsmethoden en tools ontwikkeld voor het makkelijk uitvoeren van een VOI-analyse.^[17, 18, 19, 20] Een van de benaderingsmethoden ontwikkeld voor EVPPI-analyses is SAVI. De basis van SAVI is een regressieanalyse, waarvoor alleen de resultaten van de probabilistische analyse nodig zijn. De code staat beschreven in het artikel van Strong et al.^[17] en de methode is ook geïmplementeerd in R en is te vinden via <http://savi.shef.ac.uk/SAVI>. Een nadeel van veel benaderingsmethoden, zoals SAVI, is dat er geen standaardfout van de resultaten wordt gegeven. Het is daarom onduidelijk hoe nauwkeurig de uitkomsten zijn van deze benaderingsmethoden. Deze benaderingsmethoden vergroten wel de haalbaarheid van EVPPI-berekeningen. Het is daarbij wel belangrijk om een groot aantal probabilistische analyse samples te gebruiken van bij voorkeur verschillende sets van herhaalde probabilistische analyses.

Voor een aantal benaderingsmethoden is aangetoond dat ze in bepaalde omstandigheden nauwkeurige schattingen geven.^[21] Deze benaderingsmethoden kunnen, indien hun geschiktheid is onderbouwd, worden gebruikt voor het berekenen van de EVPPI.

Aanbeveling gebruik van benaderingsmethoden

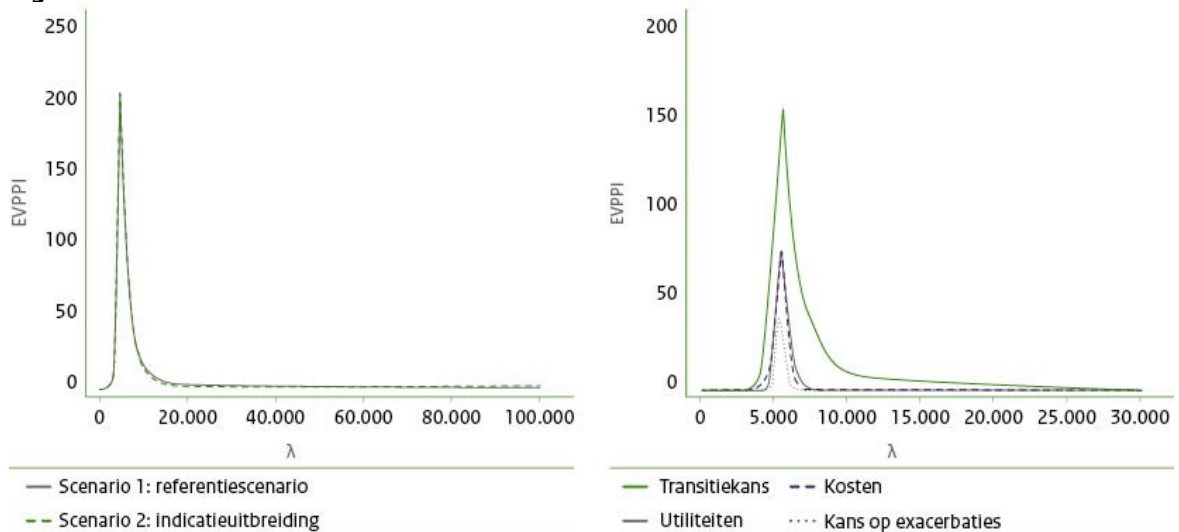
Gebruik eerst SAVI bij het uitvoeren van een EVPPI. Indien blijkt dat er grote waarde is voor aanvullend onderzoek of de EVPPI voor bepaalde groepen parameters groot is, dan zijn aanvullende analyses met simulaties aangewezen. Om de stabiliteit van de benadering te bepalen is het aan te raden om de SAVI-tool meerdere keren te gebruiken met verschillende sets van resultaten van probabilistische analyses.

2.5 Rapporteren van EVPI en EVPPI

De resultaten van VOI-analyses worden uitgedrukt in nutseenheden, zoals de *net monetary benefit* (NMB). Omdat de NMB afhangt van de waardering van opportuiniteitsverliezen (uitgedrukt in referentiewaarden) moeten de VOI-resultaten voor verschillende referentiewaarden worden getoond.

De uitkomsten van de EVPI en EVPPI worden doorgaans grafisch weergegeven als een reeks van referentiewaarden, op dezelfde manier als CEACs. In **figuur 2** is een voorbeeld te zien van deze curves (afkomstig van Corro Ramos et al.^[14]).

Figuur 2: Voorbeelden van EVPI- en EVPPI-curves



Meer informatie over het rapporteren van VOI-analyses is te vinden in de CHEERS-Value of Information Reporting Standards.^[22]

Aanbeveling rapporteren EVPI en EVPPI

De resultaten van een EVPI en EVPPI analyse dienen gepresenteerd te worden in een curve. Voor de range op de X-as van de curve moet de reeks van referentiewaarden λ minimaal doorlopend tot aan de ICER.

2.6 Theoretische bovengrens waarde van aanvullend onderzoek

De EVPI en de EVPPI vormen een theoretische bovengrens voor de waarde van het doen van aanvullend onderzoek. Anders gezegd: de EVPI en de EVPPI gaan dus uit van een complete eliminatie van de consequenties van onzekerheid. Onderzoek is alleen potentieel waardevol als de EVPI hoger is dan de kosten van het aanvullend onderzoek. Als de EVPI lager is dan de kosten van aanvullend onderzoek, dan is aanvullend onderzoek niet aangewezen. Dit impliceert dat een beslissing moet worden genomen op basis van de huidige beschikbare

informatie. Dit betekent niet dat er geen beslisonzekerheid is. Er kunnen andere instrumenten worden ingezet om het risico van een beslissing verder te reduceren. Het kan daarbij bijvoorbeeld gaan om afspraken rondom gepast gebruikt door middel van indicatieprotocollen en vergoedingsvoorwaarden (zoals bijlage 2 voorwaarden bij extramurale geneesmiddelen), maar ook om financiële arrangementen zoals algemene prijskortingen.

2.7 Stap 2, 3 en 4: verkleinen van onzekerheid met aanvullend onderzoek, kosten versus baten van aanvullend en ontwerp onderzoek

De hieronder beschreven analyses zijn optioneel en zullen alleen relevant zijn in specifieke besluitvorming, en dus bij een selectie van de economische evaluaties, waarbij het plannen van aanvullend onderzoek een integraal onderdeel is van de besluitvorming. Mogelijke voorbeelden hiervan in de context van het Zorginstituut zijn voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* en de subsidieregeling veelbelovende zorg (VeZo).

2.7.1 Expected value of sample information en expected net benefit of sampling gain

Bij het plannen van aanvullend onderzoek is een volgende stap om de *expected value of sampling information* (EVSI), te berekenen. Met de EVSI wordt de waarde ingeschat van het verkleinen van de onzekerheid door een specifiek aanvullend onderzoek uit te voeren. Door de EVSI af te wegen tegen de totale kosten van dit onderzoeksdesign is de *expected net benefit of sampling* (ENBS) te berekenen. Onder de totale kosten van het onderzoeksdesign vallen bijvoorbeeld de kosten van de studie, maar ook de verloren gezondheid vanwege latere toegang voor een deel van de patiënten tot wat uiteindelijk de beste zorg blijkt te zijn (opportunitetskosten). Als de EVSI groter is dan de kosten van het aanvullende onderzoek (dus als de ENBS positief is), is het de moeite waard om dit onderzoek te financieren. Voor de berekening van de ENBS voor verschillende onderzoekdesigns is het nodig om deze studies in detail te definiëren, waaronder het vaststellen van de looptijd van het onderzoek, de grootte van de onderzoekspopulatie en de verwachte uitkomsten.^[3, 23, 24] Deze methoden vragen de inzet van experts (zowel klinische experts en op gebied van VOI en onderzoek). Met behulp van deze methoden kan ook worden bepaald wat de optimale grootte van de onderzoekspopulatie is bij een gekozen onderzoeksdesign. Op deze wijze kan aanvullend onderzoek geoptimaliseerd worden.

Meer informatie over deze methoden is te vinden in de rapporten van de *ISPOR Taskforce VOI*.^[12, 13]

3 Referenties

1. Claxton K, Griffin S, Koffijberg H, McKenna C. Expected health benefits of additional evidence: Principles, methods and applications. York: Centre for Health Economics, University of York; 2013.
2. Grimm SE, Pouwels X, Ramaekers BLT, Wijnen B, Knies S, Grutters J, Joore MA. Development and Validation of the TRansparent Uncertainty ASsessment (TRUST) Tool for Assessing Uncertainties in Health Economic Decision Models. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(2):205-216.
3. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
4. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making*. 2012;32(5):722-32.
5. Oakley JE, Brennan A, Tappenden P, Chilcott J. Simulation sample sizes for Monte Carlo partial EVPI calculations. *J Health Econ*. 2010;29(3):468-77.
6. Gentle J. Generation of Random Numbers. In: Härdle W (editor). *Computational Statistics – Statistics and Computing*. New York: Springer, 2009.
7. Vemer P, Goossens LM, Rutten-van Mülken MP. Not simply more of the same: distinguishing between patient heterogeneity and parameter uncertainty. *Med Decis Making*. 2014;34(8):1048-58.
8. O'Hagan A, Stevenson M, Madan J. Monte Carlo probabilistic sensitivity analysis for patient level simulation models: efficient estimation of mean and variance using ANOVA. *Health Econ*. 2007;16(10):1009-23. doi: 10.1002/hec.1199.
9. Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2009;172(2):383-404.
10. Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, Gahn J, Gray A, Heathcote L, Herman WH, Isaman D, Kuo S, Lamotte M, Leal J, McEwan P, Nilsson A, Palmer AJ, Patel R, Pollard D, Ramos M, Sailer F, Schramm W, Shao H, Shi L, Si L, Smolen HJ, Thomas C, Tran-Duy A, Yang C, Ye W, Yu X, Zhang P, Clarke P. Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge. *Med Decis Making*. 2022;42(5):599-611.
11. van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994;3(5):309-19.
12. Fenwick E, Steuten L, Knies S, Ghabri S, Basu A, Murray JF, Koffijberg HE, Strong M, Sanders Schmidler GD, Rothery C. Value of Information Analysis for Research Decisions-An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020;23(2):139-150.
13. Rothery C, Strong M, Koffijberg HE, Basu A, Ghabri S, Knies S, Murray JF, Sanders Schmidler GD, Steuten L, Fenwick E. Value of Information Analytical Methods: Report 2 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020;23(3):277-286.
14. Corro Ramos I, Rutte-van Mülken PMHM, Al MJ. Determining the impact of modeling additional sources of uncertainty in value-of-information analysis. *Value Health*. 2015;18(1):100-9.
15. Tuffaha H, Rothery C, Kunst N, Jackson C, Strong M, Birch S. A Review of Web-Based Tools for Value-of-Information Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(5):645-651.
16. Jackson CH, Baio G, Heath A, Strong M, Welton NJ, Wilson ECF. Value of Information Analysis in Models to Inform Health Policy. *Annu Rev Stat Appl*. 2022;9:95-118.
17. Strong M, Oakley JE, Brennan A. Estimating multiparameter partial expected value of perfect information from a probabilistic sensitivity analysis sample: a nonparametric regression approach. *Med Decis Making*. 2014;34(3):311-26.
18. Strong M, Oakley JE, Brennan A, Breeze P. Estimating the Expected Value of Sample Information Using the Probabilistic Sensitivity Analysis Sample: A Fast, Nonparametric

- Regression-Based Method. *Med Decis Making*. 2015;35(5):570-83.
19. Heath A, Kunst N, Jackson C, Strong M, Alarid-Escudero F, Goldhaber-Fiebert JD, Baio G, Menzies NA, Jalal H. Calculating the Expected Value of Sample Information in Practice: Considerations from 3 Case Studies. *Med Decis Making*. 2020;40(3):314-326.
 20. Kunst N, Wilson ECF, Glynn D, Alarid-Escudero F, Baio G, Brennan A, Fairley M, Goldhaber-Fiebert JD, Jackson C, Jalal H, Menzies NA, Strong M, Thom H, Heath A. Computing the Expected Value of Sample Information Efficiently: Practical Guidance and Recommendations for Four Model-Based Methods. *Value Health*. 2020;23(6):734-42.
 21. Heath A, Manolopoulou I, Baio G. A Review of Methods for Analysis of the Expected Value of Information. *Med Decis Making*. 2017;37(7):747-758.
 22. Kunst N, Siu A, Drummond M, Grimm SE, Grutters J, Husereau D, Koffijberg H, Rothery C, Wilson ECF, Heath A. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - Value of Information (CHEERS-VOI): Explanation and Elaboration. *Value Health*. 2023;26(10):1461-1473.
 23. Eckermann S, Willan AR. Expected value of information and decision making in HTA. *Health Econ*. 2007;16(2):195-209.
 24. Mohseninejad L, Feenstra T, van der Horst HE, Woutersen-Koch H, Buskens E. Targeted screening for Coeliac Disease among irritable bowel syndrome patients: analysis of cost-effectiveness and value of information. *Eur J Health Econ*. 2013;14(6):947-57.

Colofon

Contactpersoon

Dr. S. Knies
infoOenW@zinl.nl

Adres

Zorginstituut Nederland
Postbus 320
1110 AH Diemen

