

Health technology assessment in epilepsy

Citation for published version (APA):

Wijnen, B. F. M. (2017). *Health technology assessment in epilepsy: moving towards patient-centered, efficient care*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20170705bw>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170705bw](https://doi.org/10.26481/dis.20170705bw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

CHAPTER 12

Summary

Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary field in which, among others, costs, (cost-)effectiveness and preferences play an important role. Given the rising health care expenditures the past decades in almost all developed countries, economic evaluations and the accompanied cost-effectiveness criterion have become an important part of healthcare policy decisions. In addition, the increased awareness of patient autonomy, growing acceptance that the trade-offs made by actual patients differ from those of clinical experts, and the changing relation between patient and clinician necessitate the need for a more patient-centered healthcare system. This thesis reports on methodological aspects and preference-based studies in the health technology assessment of epilepsy; and on the availability and quality of economic evaluations within epilepsy. Lastly, this thesis reports on two economic evaluations: one study evaluating the cost-effectiveness of the ketogenic diet in children with intractable epilepsy, and one study evaluating the cost-effectiveness of a multi component self-management intervention for adults with epilepsy.

Chapter 1 provides background knowledge regarding epilepsy and highlights relevant concepts within HTA. Epilepsy is a neurological disorder, characterized by recurrent unprovoked seizures. About 30% of the patients with epilepsy are not seizure free while being on anti-epileptic drugs (AEDs). These patients, with uncontrolled epileptic seizures and in which two or more AEDs have failed, are commonly referred to have refractory or intractable epilepsy. Epilepsy has a large impact on patients' quality of life, their surrounding and society as a whole.

Health technology assessment is a broad multidisciplinary field which examines the social, economic, organizational and ethical issues of a health intervention or health technology. HTA aims to provide policymakers and clinicians evidence-based choices in health services and patient care. Two central HTA topics in this thesis are preference elicitation and economic evaluations. Preference elicitation studies try to prioritize and identify preferences from pre-specified stakeholders to inform policy or clinical decisions. Preferences in healthcare are typically elicited by using stated preference methods, such as a discrete choice experiment (DCE), best-worst scaling (BWS), or time trade-off (TTO) exercises. In economic evaluations one compares both the costs and effects of two (or more) alternative treatments or interventions in a systematic manner to calculate incremental cost-effectiveness ratios.

This chapter ends with an overview of the research questions which were used as a basis for this thesis.

Chapter 2 describes a DCE to identify to what extent important attributes of diagnostic procedures in epilepsy affect preferences for a procedure; 2) to determine the relative importance of these attributes; 3) to calculate overall utility scores for routine electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG) recordings.

Respondents were asked to make a series of binary choices between two (hypothetical) diagnostic procedures used in epilepsy, based on several attributes which varied in levels. It was demonstrated that MEG is not necessarily more patient-friendly than a routine EEG in primary diagnostics and, regarding additional diagnostics, patients had a strong preference for long-term 24h EEG over EEG after sleep deprivation.

Chapter 3 reports on the results of a time trade-off (TTO) study in which utility scores were derived for epilepsy health states. In this study health states, based on clinically important epilepsy attributes (e.g. seizure frequency, seizure severity, side-effects), were valued by a sample of the Dutch population (N=525) using the TTO method. This study provides a utility-function for transforming clinically relevant epilepsy outcome measures into utility estimates. In addition, it appeared that seizure severity had the largest impact on quality of life compared with seizure frequency and side-effects.

Chapter 4 describes a study in which the responsiveness of and correlation between the EQ-5D-5L and the QOLIE-31P in patients with epilepsy is examined. The EQ-5D-5L showed substantially high ceiling effects and rather small effect sizes (EFs) and standardized response means (SRMs) whereas the QOLIE-31P did not show ceiling effects and also showed small to moderate EFs and SRMs. Mapping functions to regress QOLIE-31P values to EQ-5D-5L values did not show an optimal fit with relatively low adjusted R² values. The results presented in this study may emphasize the importance of the development of condition-specific preference-based instruments which can be used within the QALY framework and hence incorporated as an important supplement in economic evaluations.

Chapter 5 presents a systematic review of current practice and trends in the use of best-worst scaling (BWS) in health care. The review aimed to identify, review and critically appraise BWS in health care, and to identify trends over time in key aspects of BWS. A total of 62 BWS were identified of which 26 were BWS object case, 29 were BWS profile case, and 7 were BWS multi-profile case. About two-thirds of studies were performed in the last two years. Decreasing sample sizes and number of factors in BWS object case, as well as the use of less complicated analytic methods was observed in recent studies. The quality of BWS studies was generally acceptable according to the PREFS checklist. The use of BWS has drastically increased in health care, especially in the last two years.

Chapter 6 provides guidance on the conduct of a systematic review of economic evaluations (EEs) for informing evidence-based healthcare decisions. More specifically this paper explains the data extraction process, the risk of bias assessment and the transferability of EEs. Recommendations are based on criteria lists are based on the thoroughness of development, feasibility, overall quality, recommendations of leading organizations, and widespread use.

Chapter 7 presents a systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. As well as looking at both pharmacological (anti-epileptic drugs) and non-pharmacological (e.g. epilepsy surgery, ketogenic diet, vagus nerve stimulation) therapies, this review examines the methodological quality of the full economic evaluations included. A total of 40 publications were included in this review. In general studies had an acceptable quality. There was, however, a substantial difference in methodology in all included articles which hampered the attempt to combine information meaningfully. Heterogeneity between the studies stresses the need to define a reference case.

Chapter 8 describes an RCT to examine long-term retention rate, clinical outcomes, cost-utility and cost-effectiveness of the Ketogenic Diet (KD) compared with care as usual (CAU) in children and adolescents with intractable epilepsy from a societal perspective. The KD group resulted in more responders and showed greater improvement on seizure severity. Furthermore, the KD did not lead to worsening of side-effects other than gastrointestinal problems (only at 4 months' follow-up). However, as only a minimal difference in QALYs was found between the KD group and the CAU group, the resulting cost per QALY ratios were inconclusive.

Chapter 9 describes the study design of the so-called ZMILE-study (*Zelf-management Interventie Leven met Epilepsie*). A multi-component self-management intervention (MCI) which combines a self-management/education program with e-Health interventions was developed for adults with epilepsy. The overall objective of this study was to assess the (cost)-effectiveness and feasibility of the MCI, aiming to improve self-efficacy and concordance in patients with epilepsy.

Chapter 10 reports on the results of the economic evaluations of the ZMILE-study. Objective of this economic evaluation was to compare the cost-effectiveness of the MCI compared to care as usual (CAU) in adult patients with epilepsy. The MCI did not lead to significantly higher levels of self-efficacy among adults with epilepsy. Furthermore, EQ-5D-5L score did not differ between the intervention group and the control group. A (short-term) effect was found in estimates derived from the QOLIE-31p, but disappeared after baseline correction. Although there was no statistically significant difference found after baseline adjustments, cost-effectiveness estimates appear to be promising.

Chapter 11 discusses the main conclusions and answers to the research questions, with some elaboration, followed by a more detailed discussion of preference studies, self-management and economic evaluations in epilepsy. Directions for further research are also indicated. It is recommended, among other things, to obtain greater insight into measurement of quality of life in epilepsy, on methodologies which can be used to integrate patients', physicians', and decision-makers' preferences in resource allocation decisions, a more standardized approach to conducting economic evaluations within the field of epilepsy, to include HTA in medical education, and to always perform an economic evaluation when conducting a clinical trial.

Samenvatting

CHAPTER

13

Samenvatting

Health Technology Assessment (HTA) is een multidisciplinair vakgebied waarin, onder andere, kosten, kosteneffectiviteit en voorkeurenonderzoek een belangrijke rol spelen. Gelet op de stijgende kosten voor de gezondheidszorg van de afgelopen decennia, is er een belangrijke rol weggelegd voor economische evaluaties en de bijbehorende kosteneffectiviteitscriteria. Daarnaast is de kijk op de traditionele relatie tussen patiënt en behandelaar de afgelopen decennia veranderd en is de nadruk op de autonomie van de patiënt komen te liggen. Er is een bewustzijn voor verschillen in keuzes die gemaakt worden tussen patiënten en behandelaars. Dit vraagt om een meer patiëntgerichte en efficiënter gezondheidszorgstelsel.

Deze thesis beschrijft methodologische aspecten en voorkeurenstudies in HTA binnen epilepsie. Daarnaast wordt er gekeken naar de kwaliteit en kwantiteit van economische evaluaties binnen epilepsie. Als laatste wordt de kosteneffectiviteit onderzocht van twee behandelingen voor mensen met epilepsie: een studie naar de kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet bij kinderen met refractaire epilepsie en een studie naar de kosteneffectiviteit van een zelfmanagement interventie voor volwassenen met epilepsie.

Hoofdstuk 1 is een inleidend hoofdstuk waarin achtergrondinformatie wordt gegeven over epilepsie en waarin belangrijke begrippen binnen HTA worden toegelicht. Epilepsie is een neurologische aandoening gekarakteriseerd door terugkerende plotselinge aanvallen veroorzaakt door elektrische ontladingen in de hersenen.

Ongeveer 30% van de patiënten met epilepsie is niet aanvalsvrij terwijl ze anti-epileptica slikken. Deze patiënten, met oncontroleerbare epileptische aanvallen en waarbij twee of meer anti-epileptica niet aanslaan, worden ook wel refractaire epilepsie patiënten genoemd. Epilepsie heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten, hun omgeving, en de samenleving als geheel.

Het doel van HTA is het informeren van beleidsmakers en klinici met behulp van evidence-based informatie -over gezondheidsinterventies en patiëntenzorg. In deze thesis staan twee HTA onderwerpen centraal, namelijk (patiënten)voorkeurenonderzoek en economische evaluaties. Voorkeurenstudies proberen voorkeuren met betrekking tot een bepaald onderwerp (bijv. een nieuw medicijn) van vooraf gespecificeerde belanghebbenden (bijv. patiënten) te identificeren en te prioriteren. Deze voorkeuren worden meestal verkregen door middel van stated preference methoden, zoals een discrete choice experiment, best-worst scaling of time trade-off opdrachten.

Economische evaluatiestudies vergelijken zowel de kosten als de effecten van twee (of meer) alternatieve interventies of behandelingen met elkaar op een systematische manier. Vervolgens wordt aan de hand van deze gegevens de incrementele kosteneffectiviteitsratio berekend.

Aan het eind van dit hoofdstuk worden de onderzoeksvragen die als uitgangspunten voor deze thesis zijn gebruikt toegelicht.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een discrete choice experiment waarin werd gekeken 1) in hoeverre bepaalde karakteristieken van procedures die gebruikt worden bij de diagnose van epilepsie de voorkeur van patiënten voor die procedures beïnvloedt; 2) naar het relatieve belang van deze karakteristieken; en 3) naar het berekenen van een hypothetische utiliteitsscore voor electro-encefalografie (EEG) en magneto-encefalografie (MEG) op basis van de uitkomsten van het onderzoek. Respondenten werd gevraagd om een aantal binaire keuzes te maken tussen (hypothetische) diagnostische procedures voor epilepsie, bestaande uit een aantal karakteristieken met elk variërende niveaus (bijv. 30 min reistijd vs. 60 min reistijd). Uit dit onderzoek bleek dat MEG niet patiëntvriendelijker is dan EEG. Aanvullend onderzoek liet zien dat respondenten een sterke voorkeur hadden voor lange termijn 24-uurs EEG-registratie in vergelijking met EEG na slaapdeprivatie.

Hoofdstuk 3 rapporteert de resultaten van een time trade-off (TTO) studie waarin utiliteiten werden afgeleid voor epilepsie-gerelateerde gezondheidstoestanden. In deze studie werden gezondheidstoestanden gebaseerd op epilepsie-gerelateerde karakteristieken (bijv. aantal aanvallen, aanvalsernst, bijwerkingen van medicijnen) gewaardeerd door een steekproef uit de algemene Nederlandse bevolking (N=525). Deze studie biedt een utiliteitsfunctie voor het transformeren van klinisch relevante uitkomstmaten binnen de epilepsie naar utiliteiten. Daarnaast bleek uit deze studie dat aanvalsernst een grotere impact had op kwaliteit van leven dan aanvalsfrequentie en bijwerkingen van medicijnen.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie waarin de responsiviteit van en de correlatie tussen de EQ-5D-5L en de QOLIE-31P in patiënten met epilepsie is onderzocht. De EQ-5D-5L vertoonde in hoge mate ceiling effects en kleine effects sizes (EFs) en standardized response means (SRMs). De QOLIE-31P daarentegen, liet geen ceiling effects zien en had kleine tot matige EFs en SRMs. Het opstellen van een mapping functie waarbij de waarden van de QOLIE-31P middels een regressieformule werden vertaald naar EQ-5D-5L waarden was slecht beperkt mogelijk doordat de modellen niet goed aansloten bij de vergaarde gegevens, wat resulteerde in lage aangepaste R^2 waarden. De resultaten uit deze studie benadrukken het belang van de ontwikkeling van een conditie-specifiek, op voorkeuren gebaseerd meetinstrument dat kan worden gebruikt binnen het QALY-framework. De verkregen uitkomsten van een dergelijk meetinstrument kunnen op deze manier worden toegevoegd als aanvulling op de standaard economische evaluatie.

Hoofdstuk 5 presenteert een systematische review van de huidige praktijk en trends in het gebruik van best-worst scaling (BWS) binnen de gezondheidszorg. Het doel van deze review was om BWS studies in de gezondheidszorg te identificeren, de kwaliteit kritisch te beoordelen en trends ten aanzien van belangrijke aspecten van BWS in de tijd te identificeren.. In totaal zijn 62 studies geïdentificeerd waarvan 26 BWS object case studies, 29 BWS profile case studies en 7 BWS multi-profile case studies. Het gebruik van

BWS in gezondheidszorg is drastisch gestegen de afgelopen jaren. Ongeveer tweederde van de geïdentificeerde studies was uitgevoerd in de afgelopen twee jaar. Recente studies hadden veelal kleinere steekproefgroottes, bestonden uit minder attributen en gebruikte minder ingewikkelde analytische methoden dan oudere studies. De kwaliteit van de BWS studies was over het algemeen acceptabel.

Hoofdstuk 6 geeft handvatten voor het uitvoeren van een systematisch literatuuronderzoek naar economische evaluaties om vergoedingsbeslissingen binnen de gezondheidszorg te nemen. Het specifieke artikel in deze thesis is onderdeel van een serie van drie papers en gaat in op de data extractie, het risico op bias en de mogelijkheid om resultaten te vertalen naar een andere setting (transferability). In dit artikel worden aanbevelingen gedaan voor checklist die gebruikt kunnen worden bij de risk of bias en transferability beoordeling. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op bestaande, toonaangevende internationale checklists waarbij deze zijn beoordeeld op haalbaarheid, kwaliteit en de manier van ontwikkeling van de vragenlijst.

Hoofdstuk 7 betreft een systematische literatuurstudie naar economische evaluaties van behandelingen voor mensen met epilepsie. In deze studie zijn zowel farmacologische (anti-epileptica) als niet farmacologische interventies (bijv. epilepsie chirurgie, ketogeen dieet, nervus vagus stimulator) onderzocht. Het doel van de review was om de beschikbaarheid en methodologische kwaliteit van de geïdentificeerde studies te beoordelen. Over het algemeen waren studies van hoge kwaliteit. Echter, er zaten substantiële methodologische verschillen tussen de geïdentificeerde studies waardoor het niet mogelijk was om resultaten van studies te combineren. Deze heterogeniteit tussen de verschillende studies benadrukt de behoefte aan een meer gestandaardiseerde aanpak van economische evaluaties binnen epilepsie.

Hoofdstuk 8 beschrijft de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar de langetermijneffecten, retentiegraad, kostenutiliteit en kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet (KD) vergeleken met de gebruikelijke zorg in kinderen en adolescenten met epilepsie vanuit een maatschappelijk perspectief. In de KD groep waren meer patiënten met een succesvolle behandeling en ook lieten meer patiënten een afname zien in hun aanvalsernst. Naast bijwerkingen met betrekking tot het maag-darmstelsel (alleen op 4 maanden follow-up) zorgde het KD niet voor extra bijwerkingen. Echter, er werd een minimaal verschil gevonden tussen beide groepen in kwaliteit van leven. Dit resulteerde in ongunstige kosteneffectiviteitsratio's.

Hoofdstuk 9 beschrijft de resultaten van het studiedesign van de ZMILE studie (*Zelfmanagement Interventie Leven met Epilepsie*). In deze studie is een interventie bestaande uit meerdere componenten, zoals voorlichting en e-health hulpmiddelen, ontwikkeld met als doel het stimuleren van zelfmanagement voor volwassenen met epilepsie. Het doel van deze studie was om de kosteneffectiviteit en haalbaarheid van

deze interventie te beoordeelden, met als primaire uitkomstmaten zelfredzaamheid en concordantie in patiënten met epilepsie.

Hoofdstuk 10 geeft de resultaten van de economische evaluatie van de ZMILE-studie weer. Het doel van deze economische evaluaties was om de kosteneffectiviteit van de ZMILE interventie te bepalen in vergelijking met de gebruikelijke zorg voor volwassenen met epilepsie. De interventie groep had geen significant hogere zelfredzaamheid en ook de kwaliteit van leven was niet statistisch significant tussen beide groepen. Echter, hoewel er geen significante verschillen tussen beide groepen te vinden was, lijken de kosteneffectiviteitsschattingen toch veelbelovend.

Hoofdstuk 11 bespreekt de voornaamste conclusies uit deze thesis en beantwoordt de diverse onderzoeksvragen die aan het begin van deze thesis zijn opgesteld. Vervolgens volgt een meer gedetailleerde discussie over voorkeurenonderzoek, zelfmanagement, en economische evaluaties in epilepsie. Ook worden er aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek. Het wordt, onder andere, aanbevolen 1) om meer inzicht te verkrijgen in het meten van kwaliteit van leven binnen epilepsie; 2) om meer inzicht te krijgen in het integreren van de voorkeuren van patiënten, klinici en beleidsmakers in vergoedingsbeslissingen; 3) het creëren van een standaardprotocol voor het uitvoeren van economische evaluaties binnen epilepsie; 4) het includeren van HTA binnen medische (vervolg)opleidingen; en 4) om altijd een economische evaluatie uit te voeren wanneer met een klinische studie uitvoert.